



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

TESIS

**"LA MEDICIÓN DE CORTISOL VESPERTINO COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA
EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING"**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

QUE PRESENTA LA ALUMNA:

GRETA ELIZABETH PÉREZ FLORES

TUTOR DE TESIS:

DR. DANIEL CUEVAS RAMOS

GRADO ACADÉMICO: MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO. COORDINADOR DE LA CLÍNICA DE HIPÓFISIS DEL INCMNSZ. INVESTIGADOR CLÍNICO SNI - I.

MEXICO D.F. A 28 DE JULIO DEL 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS

**“LA MEDICIÓN DE CORTISOL VESPERTINO COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA
EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING”**

Dr. Sergio Ponce de León Rosales.

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Daniel Cuevas Ramos.

Tutor de Tesis

Adscrito al Departamento de Endocrinología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez.

Jefe del Departamento de Endocrinología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

ÍNDICE

Título del proyecto y autores	4
Marco teórico	5
Problema y antecedentes	6
Justificación	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Metodología	13
Desenlaces y variables	14
Análisis y resultados	15
Discusión	16
Conclusiones	18
Bibliografía	19
Anexos (Tablas y gráficas)	21

TÍTULO DEL PROYECTO

“LA MEDICIÓN DE CORTISOL VESPERTINO COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING”

INVESTIGADORES:

Dr. Daniel Cuevas Ramos: Tutor que participará en las diferentes fases del proyecto. Su función será de asesoría, análisis estadístico y facilitar el desarrollo del estudio hasta la publicación final.

Grado académico: Médico Adscrito al Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Coordinador de la Clínica de Hipófisis. Investigador clínico SNI - I.

Adscripción: INCMNSZ

Cargo: Director de la Clínica de Hipófisis del INCMNSZ

Dra. Greta Elizabeth Pérez Flores: Residente de 2° año de endocrinología. Se encargará de la identificación de pacientes y captura de información así como canalización adecuada de acuerdo a los hallazgos encontrados. Elaboración de informe final, manuscrito y su presentación.

Grado académico: Residente de 2° año de Endocrinología.

Adscripción: INCMNSZ

1. Marco teórico

1.1. Problema y antecedentes:

Las respuestas circadianas y de estrés están reguladas por dos redes interrelacionadas que son el CLOCK circadiano y el sistema de estrés que consisten respectivamente en marcapasos moleculares oscilatorios; el factor de transcripción CLOCK/Bmal1 y el eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA) con su efecto final el receptor de glucocorticoides. Estos sistemas se comunican entre sí en diferentes niveles de señalización y la disregulación de cualquiera de estos puede conducir a condiciones patológicas.

Todos los organismos viven en influencia estrecha por los ciclos del día de la noche. Los organismos censan estos cambios externos y sincronizan sus actividades físicas, de comportamiento, de alimentación, del metabolismo, sueño, actividad reproductiva y función inmune para incrementar su probabilidad de supervivencia. El sistema CLOCK crea un ritmo circadiano interno bajo la influencia de la información de la luz y la oscuridad, creando a su vez un ritmo circadiano central.

Además de sincronizar sus actividades al día y la noche, los organismos se enfrentan continuamente a cambios llamados “estrés” que pueden ser externos o internos y para adaptarse a estos estímulos, los organismos han desarrollado otro sistema regulatorio de estrés que censa los cambios ambientales hacia varios órganos procesando esto en el sistema nervioso central y ajustándolos para mejorar la probabilidad de supervivencia. El sistema de estrés consiste en el eje HHA y su efecto final; los glucocorticoides, así como el sistema nervioso autónomo y sus efectores finales; la norepinefrina y la epinefrina.

El sistema CLOCK y el sistema de estrés son fundamentales para la supervivencia y se comunican entre ellos a múltiples niveles para ajustar actividades fisiológicas numerosas.

El componente central es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo que actúa como un CLOCK maestro bajo la influencia de la luz y oscuridad enviada desde los ojos. Los componentes periféricos actúan como un CLOCK esclavo y funcionan virtualmente en todos los órganos y tejidos.

La actividad del CLOCK periférico es sincronizada con el central a través de conexiones humorales y neurales que aún no son bien conocidas. Ambos generan ritmos circadianos oscilatorios a través de coordinar la activación inactivación de un grupo de factores de transcripción.

El heterodímero CLOCK/Bmal1 se une al elemento de respuesta E-BOX localizado en la región promotora y estimula la transcripción de otros genes esenciales, como son los *periods* (Per) y *criptocromos* (Cry) que a su vez forman complejos de reprimenda transcripcional del heterodimero haciendo una retroalimentación negativa que mantiene la expresión genética oscilatoria.

El sistema envía proyecciones diferentes a otras partes del cerebro como el núcleo paraventricular, el área medial preoptica y el núcleo dorsomedial del hipotálamo para transferir información y regular la secreción de las hormonas hipofisarias y melatonina. De igual manera el CLOCK central hace uso del sistema nervioso autónomo para regular el CLOCK periférico. Además el CLOCK central usa mediadores humorales como la arginina vasopresina, TNF alfa, citocinas y neuromedinas para sincronizar el ritmo circadiano del CLOCK periférico.

El eje del estrés HHA consiste en la secreción hipotalámica de CRH, las células corticotropas de la hipófisis y las cortezas adrenales. Los glucocorticoides ejercen sus efectos a través de un receptor intracelular llamado GR. Los niveles circulantes del glucocorticoides están regulados y fluctúan naturalmente en una forma circadiana teniendo su cenit en la mañana y el nadir por la tarde.

La activación del CLOCK maestro por la luz, orquesta esta secreción rítmica de glucocorticoides por influencia en la actividad del HHA a través de conexiones del sistema nervioso central hacia las neuronas desde CRH/AVP. El sistema CLOCK también modula la secreción de glucocorticoides desde las glándulas adrenales de manera independiente alterando la sensibilidad de la corteza renal hacia la ACTH a través de la activación del sistema nervioso autónomo y de manera recíproca el eje HHA influye en la actividad del ritmo circadiano del sistema CLOCK.

Los glucocorticoides afectan el CLOCK periférico en todos los órganos y tejidos pero respetan el CLOCK maestro del sistema nervioso central ya que en este núcleo del cerebro es uno de los pocos lugares en donde no se expresa GR. Es así como el sistema maestro mantiene su ritmo circadiano independientemente de los cambios en el cuerpo causados por estrésores y actúa como el CLOCK estándar para los esclavos periféricos por lo que aunque sufra un desajuste mediado por glucocorticoides, eventualmente obedecerá de nuevo al CLOCK central, esto sucede particularmente durante el estrés.

Por consecuencia la disfunción de cualquiera de los dos sistemas altera la homeostasis interna y cancela cambios patológicos en todos los órganos y tejidos incluyendo aquellos responsables del metabolismo e inmunidad.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing (SC) tienen un adenoma hipofisiario secretor de ACTH, es decir; enfermedad de Cushing (EC), siendo ésta la causa más común de hipercortisolismo endógeno. La EC se asocia con obesidad central, osteoporosis, hipertensión arterial sistémica, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, dislipidemias y enfermedad cardiovascular por lo que de no recibir un tratamiento óptimo, representa un aumento significativo en la morbimortalidad con una tasa de supervivencia del 50% a 5 años.

La terapia de primera línea para la EC es la cirugía de hipófisis, con una tasa de éxito de 65 a 90 % en centros especializados, teniendo una tasa de recurrencia de hasta 30%. Se sugiere repetir la cirugía tan pronto como se encuentre recurrencia, siendo esta opción la segunda línea de tratamiento.

La radioterapia como manejo en la EC, logra el control de la enfermedad en un 50 a 60% de pacientes dentro de los siguientes 5 años. La desventaja de ésta, es que el efecto no es inmediato y se tiene que recurrir a otros tratamientos para mantener el control de la enfermedad mientras se logra el efecto máximo de la radioterapia.

Dentro de los manejos farmacológicos aceptados, se encuentran los inhibidores de la esteroidogénesis como son el ketoconazol, mitotane, etomidato y la metirapona, con la desventaja de que no tratan como tal el tumor ni restauran los ejes hipofisarios afectados por el mismo.

Otra opción de tratamiento son los bloqueadores periféricos del receptor de glucocorticoides como la mifepristona con las mismas desventajas de los inhibidores de la esteroidogénesis, añadiendo que en nuestro país no es un medicamento fácilmente accesible.

Una alternativa terapéutica más, son los neuromoduladores de la secreción de ACTH a nivel central como son los ligandos del receptor de somatostatina (LRS). De estos, el aprobado para manejo de EC, es el pasireotide, ya que tiene su acción en los receptores de somatostatina tipo 2 y 5. Este fármaco ofrece una respuesta de reducción al menos de 50% del cortisol basal en el 60% de pacientes que lo utilizan. Su mayor desventaja es el costo y que no existen estudios a largo plazo que demuestren que la respuesta se sostenga al suspender su uso.

Otra opción son los agonistas dopaminérgicos como la cabergolina. que como monoterapia, no tiene una tasa de respuesta significativa en la EC.

Finalmente un tratamiento radical es la adrenalectomía bilateral que solo se recomienda en pacientes con enfermedad persistente pese a tratamiento médico o con intolerancia a este, con el riesgo de desarrollar síndrome de Nelson, para lo cual sería necesario administrar radioterapia a la hipófisis o incluso neurocirugía subsecuente.

En las últimas guías de manejo de la EC, se considera remisión de la enfermedad cuando se alcanzan niveles de cortisol sérico posoperatorio < 2 mcg/dl o de cortisol urinario < 20 mcg/24 hrs.

En sujetos normales, la secreción de cortisol se caracteriza por concentraciones circulantes pico en las primeras horas de la mañana, con disminución progresiva alcanzando un nadir alrededor de la medianoche. La pérdida de la variación circadiana de los niveles séricos de cortisol ofrece una de las razones fundamentales para la medición de los niveles de cortisol sérico vespertino (pm) como una prueba de diagnóstico para el síndrome de Cushing. En la EC, el aumento de los niveles circulantes de ACTH, provoca la secreción excesiva de cortisol por las adrenales, lo que resulta en concentraciones

elevadas de cortisol libre en suero y orina. Los niveles circulantes elevados de cortisol, suprimen tanto la CRH hipotalámica, así como la secreción de ACTH por las células corticotropas de la hipófisis. Sin embargo, la producción de ACTH por el adenoma hipofisiario, ocurre independientemente de la regulación hipotalámica y los pacientes característicamente presentan alteraciones en el ritmo circadiano de cortisol. Por lo tanto, la pérdida de la variación diurna del cortisol es una característica clásica de la EC.

Existen estudios que han evaluado la utilidad del ciclo circadiano de cortisol para diferenciar a pacientes con EC de pacientes con pseudo Cushing, encontrando que existe una alteración de la variación diurna de cortisol en la EC y que en la mayoría de casos, estudios previos han revelado que un coeficiente de variación de menos de 40% distingue a la EC del pseudo Cushing con un 100% de sensibilidad (IC del 88 al 100%) y especificidad de 71 a 100%. Estos datos nos muestran que un simple índice de variabilidad derivado del análisis de los perfiles basales de cortisol provee un método útil para distinguir entre ambos padecimientos y reflejan que existe un ciclo circadiano y una pulsatilidad reducida en la mayoría de pacientes con EC.

En otros estudios se ha observado que un valor de cortisol sérico a la medianoche entre 1.8 a 7.5 g / dL (50 a 207 nmol / L) ha mostrado de 90 a 100% de sensibilidad para excluir EC. Sin embargo, la especificidad es baja (20-70%) y en consecuencia existe una proporción de resultados falsos positivos que en realidad no tienen EC confirmada. Por ello, algunos autores han sugerido que la concentración de cortisol sérico pm debe ser interpretada con cautela. Un subconjunto pequeño de pacientes con EC, conservan el ritmo circadiano de cortisol. Además, el patrón de secreción de cortisol diurna en pacientes con EC puede estar atenuado, pero aún presente, con un nivel medio de cortisol pm que va desde 15 hasta 41 mg / dl, y rara vez cae por debajo de 8 g / dl.

Con estos hallazgos, se han desarrollado estudios piloto en los que se ha observado que existe la probabilidad de que aquellos pacientes con EC que tienen preservación del ciclo circadiano, tengan un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento.

En estos estudios, se han compararon los desenlaces bioquímicos en dos grupos de pacientes con niveles de cortisol sérico **pm ≤ o > 40%** de los valores de cortisol **am** en el momento del diagnóstico. En un estudio se evaluaron 8 pacientes con el ciclo circadiano conservado (grupo 1) y 18 con el ciclo perdido (grupo 2), dando como resultado un 63% de control de la enfermedad en el primer grupo y un 89% de persistencia de la enfermedad en el segundo, posterior al tratamiento quirúrgico. Por otra parte los pacientes del grupo 1 tuvieron niveles de cortisol urinario y sérico menores en el post operatorio comparados con el grupo 2.

Se realizó posteriormente un análisis de Kaplan-Meier evidenciando que los pacientes del grupo 2 tenían menores probabilidades de controlar la enfermedad que el grupo 1. De la misma forma se observó que los pacientes del grupo 1 duraban más tiempo controlados y con un menor HR para enfermedad activa que el otro grupo. En el seguimiento a 5 años se observó que los pacientes del grupo 2 tenían 2.5 veces más riesgo de tener la enfermedad activa comparado con solo 0.37 veces más riesgo en el grupo 1.

Cabe mencionar que el tipo de tratamiento pudo haber influido en el resultado del estudio, sin embargo no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento administrado a cada grupo. Por otra parte, el tamaño del tumor se ha relacionado con los desenlaces en EC y se ha observado que los pacientes con macroadenomas tienen recurrencias tempranas mayormente que aquellos con microadenomas; sin embargo en este estudio, el tamaño del tumor no parece explicar el mejor resultado clínico identificado en el grupo 1 ya que en este grupo hubo incluso mayor porcentaje de macroadenomas que en el grupo 2 aunque es importante resaltar que en otros estudios, la extensión del tumor ha sido un predictor de resultados adversos.

1.2. Justificación:

El hipercortisolismo condiciona mayor morbimortalidad en los pacientes con EC. Es probable que se pueda identificar un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico ya que al parecer, el ciclo circadiano de la secreción de cortisol se preserva en pacientes con EC menos agresiva y con mejor respuesta a tratamiento.

El ciclo circadiano podría ser un marcador clínicamente útil si se evalúa con dos mediciones de cortisol ya que si se identifica que el cortisol vespertino desciende más del 40% en comparación del nivel matutino, éste podría utilizarse como marcador pronóstico en pacientes con EC.

Resulta justificable evaluar marcadores de mejor pronóstico en pacientes con ésta enfermedad, ya que de esta forma se podrían tomar decisiones terapéuticas más adecuadas dependiendo el riesgo de cada paciente.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición es un centro nacional de referencia para pacientes con enfermedades endocrinas y cuenta con una clínica especializada en hipófisis en donde se tratan pacientes con EC diariamente

2. Objetivo general

Evaluar la probabilidad de curación en los pacientes con EC que presentan un nivel de cortisol vespertino con reducción >40% del nivel matutino.

2.1 Objetivos específicos

- Evaluar la prevalencia de pacientes con criterios de curación.
- Evaluar la prevalencia de micro y macroadenomas.
- Evaluar el tipo de tratamiento administrado en cada caso.

- Evaluar la frecuencia de otros déficits hormonales hipofisarios

2. Metodología:

Diseño general

Estudio comparativo, observacional, transversal y retrolectivo a realizado en población del INCMNSZ con diagnóstico previo de EC.

Descripción de la maniobra o intervención:

Se registraron todos los casos con EC.

Se seleccionaron aquellos con medición de cortisol AM (8 AM) y PM (16 a 18h) en el momento del diagnóstico.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos:

Grupo 1: niveles de cortisol sérico PM \leq 40% del AM.

Grupo 2: niveles de cortisol sérico PM $>$ 40% del AM.

Se compararon los criterios de curación en cada grupo

Criterios de selección

a. Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes del INNSZ con diagnóstico de EC en quienes se haya realizado medición de cortisol AM y PM al diagnóstico.

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes en quienes no se haya corroborado la EC.

- Pacientes en tratamiento para EC al momento de la medición de cortisol.
- Pacientes con otras causas de SC.

Desenlaces y variables

Enfermedad de Cushing (EC): Diagnóstico bioquímico e histopatológico de adenoma del corticotropo secretor de ACTH.

Curación de EC:

- Cortisol U 24 horas < 20 mcg/día ó
- Cortisol sérico AM < 2 mcg/dL
- Ambos parámetros.
- En caso de no cumplir con alguno de los criterios se considerará activo.

Los datos de distribución normal se expresarán como media y desviación estándar (SD). Las variables con una distribución asimétrica se registrarán como mediana y rango intercuartilar. Se utilizará prueba de Chi cuadrada para comparar las variables categóricas y T de Student, Mann-Whitney U o Kruskal-Wallis para comparación entre las variables dimensionales entre grupos. Se utilizará análisis de Kaplan-Meier para comparar la actividad de la EC entre los grupos y Log-rank para cálculo de la comparación estadística y razón de riesgo acumulado (HR). Los valores a dos colas de $p \leq 0.05$ se considerarán estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS 22 (IBM Corp. 2011, Armonk, NY).

4. Análisis y resultados

Se analizaron un total de 59 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. Catorce pacientes fueron considerados en el grupo 1 y 45 pacientes en el grupo 2. En la distribución por géneros, solo 1 hombre se encontró en el grupo 1 y 8 más en el grupo 2, el resto de pacientes fueron del género femenino. En cuanto a las características de los pacientes (**Tabla 1**), solo se apreció diferencia significativa entre los 2 grupos, en las variables: cortisol vespertino basal, cortisol urinario basal y cortisol sérico post 1mg de dexametasona basal.

En cuanto al tamaño del adenoma, 63% de pacientes del grupo 1 y 77% del grupo 2 presentaron microadenoma, 21% de pacientes del grupo 1 y 13.3 % del grupo 2 presentaron macroadenoma y finalmente en 2 pacientes dl grupo 1, así como en 4 del grupo 2, no se evidenció en adenoma por IRM (**Gráfica 1**). No hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de éstos parámetros entre ambos grupos ($p=0.59$).

Dentro del grupo 1, 53.8% de pacientes alcanzaron criterios de curación así como 38.1% de pacientes del grupo 2 ($p= 0.31$) (**Gráfica 2**).

Al valorar la presencia de tumor residual tras la primer intervención, solo 23.1% de pacientes del grupo 1, presentaron esta característica, así como 35.9% del grupo 2, sin encontrar significancia estadística entre ambos grupos con una $p=0.39$ (**Gráfica 3**).

En el análisis de signos y síntomas clínicos, se incluyó la presencia de acné, disminución de la libido, depresión, hematomas, fatiga, cefalea, hipertensión, artralgias, irregularidades menstruales, mialgias, debilidad proximal, aumento de peso, facies

cushingoides, jiba dorsal, hirsutismo, atrofia muscular, plétora, estrías, adelgazamiento de piel, presencia de infecciones, dislipidemia, diabetes y osteoporosis.

No se encontró diferencia significativa entre grupos en la presencia de la mayoría de signos y síntomas, a excepción de la presencia de hematomas y cefalea en donde el grupo 1 tuvo un porcentaje mayor de pacientes con éstos (**Tabla 2**).

Solo 4 pacientes del grupo 1 requirieron tratamiento adyuvante con radioterapia comparado con 14 pacientes del grupo 2, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p=0.58$).

En el análisis de sobrevida al seguimiento, no se encontró diferencia entre ambos grupos, observando un 53.8% de pacientes con control de la enfermedad en el grupo 1 y 36.5% en el grupo 2 ($p= 0.992$) (**Gráfica 4 y 5**).

5. Discusión

Se ha demostrado ya en varios estudios que la medición de cortisol vespertino tiene una elevada sensibilidad para detectar pacientes con EC cuando se han comparado con sujetos normales o con pseudocushing. De la misma forma se han establecido cortes en los niveles de cortisol, bajo los cuales se puede excluir EC con una alta especificidad.

En este estudio, se valoró la utilidad de la medición del ciclo circadiano de cortisol como herramienta pronóstica en los pacientes con EC. Se analizaron los valores de cortisol sérico vespertino y su relación con el cortisol matutino para establecer el ciclo circadiano de 59 pacientes y valorar si la pérdida o conservación de éste, podía predecir su pronóstico.

Comparamos las características de pacientes con EC y medición de cortisol matutino y vespertino al diagnóstico. Los pacientes fueron divididos en dos grupos; los que tenían cortisol vespertino $\leq 40\%$ del cortisol matutino (grupo 1), que fueron considerados como pacientes con el ciclo circadiano preservado y el resto de pacientes (grupo 2) que tenían cortisol vespertino $\geq 40\%$ del matutino, que fueron considerados con ciclo circadiano perdido.

Fue interesante encontrar, que 23.7% de pacientes con EC preservaron el ciclo circadiano al diagnóstico, lo cual no es concuerda con algunos estudios en donde se ha observado que la pérdida del ciclo circadiano, es una característica siempre presente en ésta enfermedad.

Pese a que el 54.8% de pacientes del grupo 1 alcanzo criterios de curación comparado con solo el 38% de pacientes del grupo 2, el análisis de Kaplan Meier y la prueba de log-rank, no confirmaron la hipótesis de que el pronóstico sea mejor en el grupo que conservó el ciclo circadiano.

Una posibilidad de estos hallazgos, es que se tomó como criterio de curación, la última medición de cortisol del paciente, sin tomar en cuenta el número de intervenciones realizadas en cada uno. Es así que cuando observamos la estadística del número de pacientes que tuvieron persistencia de la enfermedad tras la primer cirugía, solo el 23.1% de pacientes del grupo 1 presentó esta característica contra 35.9% del grupo 2. El tratamiento con radioterapia se brindo a 28% de pacientes del grupo 1 y a 21% de pacientes del grupo 2.

Contrario a lo que han demostrado otros estudios, no se encontró una correlación entre el tamaño del tumor y el desenlace. Tampoco se encontró relación entre esta variable y la preservación o pérdida del ciclo circadiano.

6. Conclusiones

Es necesario realizar algún estudio con mayor muestra para poder evaluar la utilidad del ciclo circadiano de cortisol en el pronóstico de la EC. Este estudio tiene la limitante de contar con una muestra pequeña debido a que en el centro en donde se realizó, no se mide de rutina cortisol matutino y vespertino al diagnóstico de los pacientes con EC. Otra limitante del estudio, es su diseño transversal que nos permite solo realizar asociaciones y no relaciones de causa - efecto.

7. Bibliografia:

1. Fleseriu M, et al. Medical management of persistent and recurrent Cushing disease. *Neurosurg Clin North Am* 2012; 23:653
2. Raff H, et al. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138:980-991
3. Newell-Price J, et al. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23 Suppl 1;S5-S14
4. Nieman LK, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526-1540.
5. Boyar RM, et al. Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:760-765.
6. Newell-Price J et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-672
7. Papanicolaou DA, et al. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4515-4521
8. Reimondo G, et al. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:803-809
9. Papanicolaou DA, et al. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1163-1167

10. Ambrosi B, et al. Persistence of a circadian rhythmicity of glucocorticoid secretion in a patient with Cushing's syndrome: study before and after unilateral adrenalectomy. *J Endocrinol Invest* 1985; 8:363-367
11. Glass AR et al. Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:161
12. Schteingart DE, et al. Twelve-hour cycles of adrenocorticotropin and cortisol secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1195-1198
13. Liu JH, et al. Characterization of the twenty-four hour secretion patterns of adrenocorticotropin and cortisol in normal women and patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1027-1035
14. Pirich K, et al. 24-hour serum concentration profile of cortisol in patients with Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 92:275-279
15. Biller BM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2454-2462
16. Lambert JK, et al. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1022-1030
17. Hassan-Smith SK, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1194-1201
18. Chrousos GP. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:833-858
19. Nader N, et al. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:277-286

8. Anexos (Tablas y gráficas)

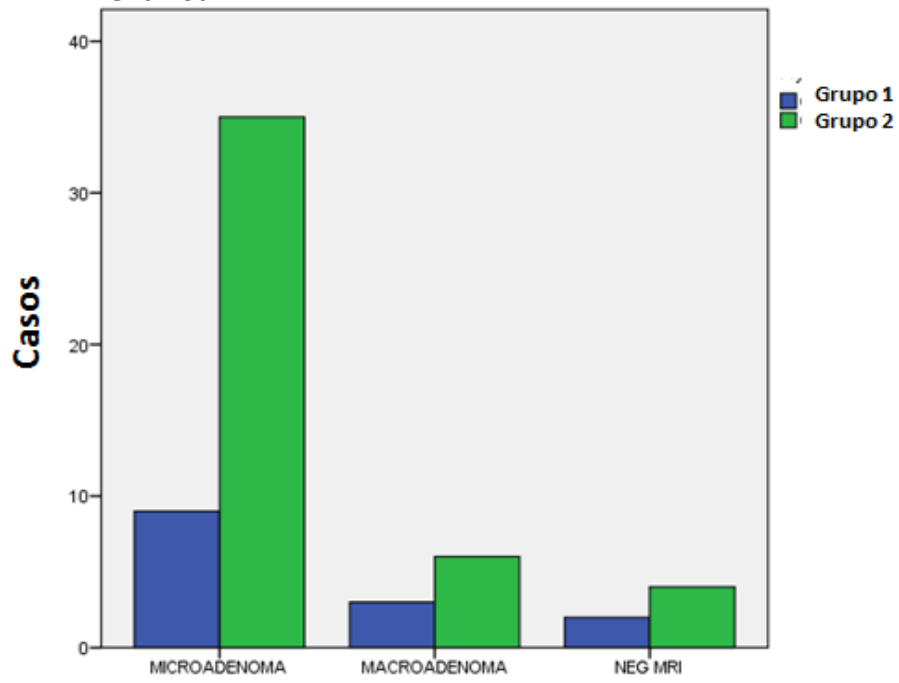
Tabla. 1

Características de los grupos				
Variable	Valor promedio		Intervalo de confianza (95%)	p
	Grupo 1	Grupo 2		
Edad (# años)	37	33	(-3.49 - 11.72)	0.27
Cortisol AM basal (mcg/dl)	27	27	(-4.79 - 5.67)	0.86
Cortisol PM basal (mcg/dl)	10	26	(-19.68 - (-12.60))	0.00
Cortisol urinario basal (mg/24 hrs)	365	702	(-663- (-10.4))	0.04
Tiempo (Diagnóstico -Cirugía) (# años)	1.4	1.6	(-2.2 - 1.69)	0.79
Cortisol AM postquirúrgico (mcg/dl)	11	31	(- 58.2 - 17-7)	0.09
Cortisol PM postquirúrgico (mcg/dl)	6	37	(-101 - 41)	0.22
Cortisol post 1mg dexametasona basal (mcg/dl)	7	31	(- 35.4 - (-12.80)	0.01
Cortisol post 1mg dexametasona postquirúrgico (mcg/dl)	2	28	(- 83.6 - 30.37)	0.07
Ultimo cortisol sérico (mcg/dl)	8	27	(-55.6 - 18.6)	0.06
ACTH basal (pg/ml)	67	108	(- 105.1 - 24.2)	0.11
ACTH postquirúrgica (pg/ml)	202	196	(-334- 367)	0.97
Número de cirugías (#)	1.15	1.28	(-3.32 - 5.5)	0.50

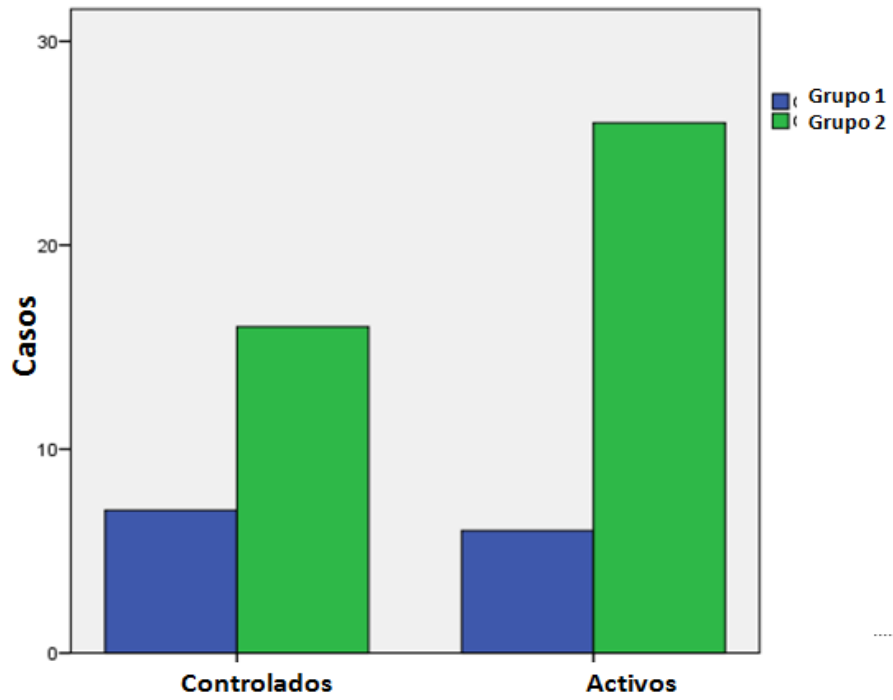
Tabla. 2

Signos y síntomas	Grupo 1 %	Grupo 2 %	p
Acné	50%	47.70%	0.88
Disminución de la libido	7.10%	9.10%	0.82
Depresión	21.40%	31.80%	0.47
Hematomas	64%	31.80%	0.03
Fatiga	64%	65.90%	0.91
Cefalea	42.90%	15.90%	0.03
Hipertensión	14.30%	38.60%	0.09
Artralgias	42.90%	22.70%	0.14
Irregularidades menstruales	50%	50%	1
Mialgias	57.10%	47.70%	0.53
Debilidad proximal	57.10%	63.60%	0.66
Aumento de peso	78%	79%	0.93
Hirsutismo	50%	52%	0.88
Facies cushingoides	92%	97%	0.38
Jiba dorsal	42%	54%	0.44
Atrofia muscular	42%	59%	0.28
Adelgazamiento de piel	50%	59%	0.55
Estrías	50%	63%	0.36
Infecciones	14%	22%	0.49
Plétora	42%	59%	0.28
Osteoporosis	14%	15%	0.98
Diabetes	28%	24%	0.75
Dislipidemia	50%	28.90%	0.14

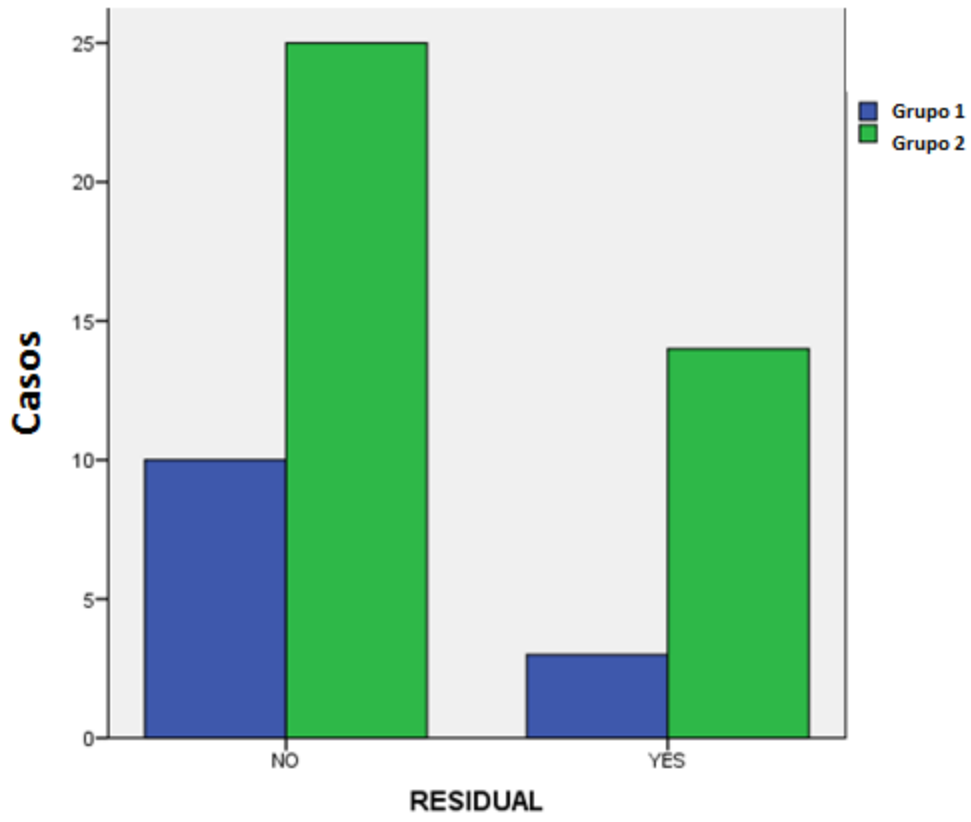
Gráfica 1



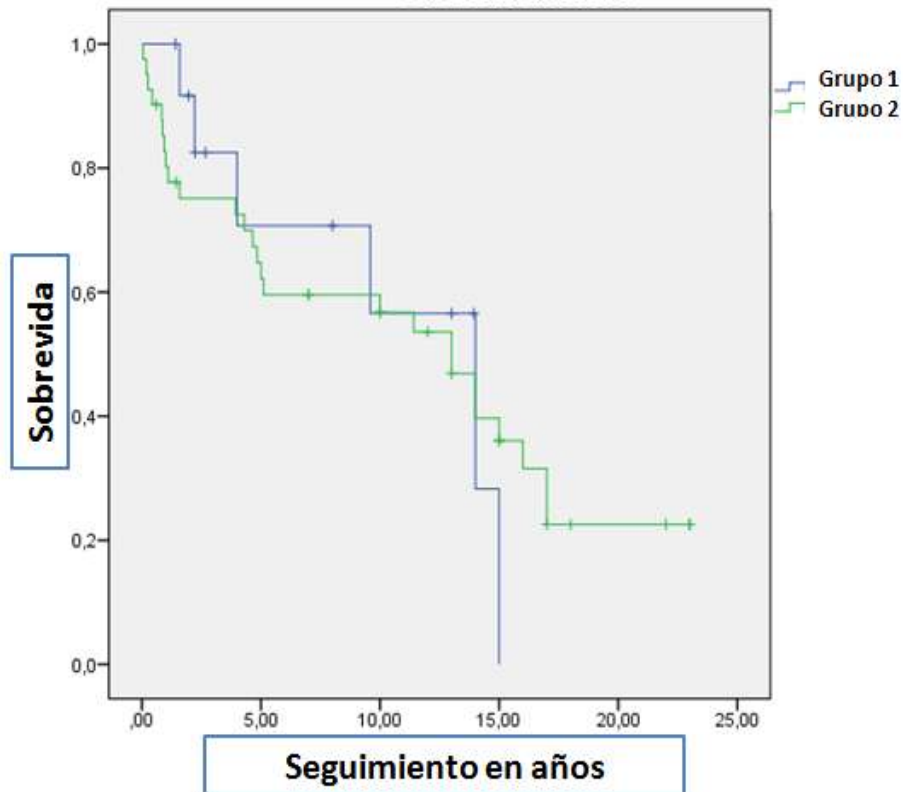
Gráfica 2



Gráfica 3



Gráfica 4



Gráfica 5

