



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**Comparación de la eficacia de las diferentes alternativas de  
tratamiento para enfermedad de Cushing en el Centro Médico  
Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.**

**TESIS DE POSGRADO**

Que para obtener el título de:  
**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

Presenta:  
**Dr. Ricardo Baltazar Romero.**

Director de Tesis:  
**Dra. Adriana Balderrama Soto**

Ciudad de México, Septiembre de 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Comparación de la eficacia de las diferentes alternativas de  
tratamiento para enfermedad de Cushing en el Centro Médico  
Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

**Folio: 209.2020**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, creador y proveedor de todas las cosas, por ser mi fuerza, mi sostén y mi guía en cada paso que he dado en mi vida.

A mi familia, en especial a mi madre, quien fue en vida y muerte mi mayor mentora y a mi tía Teresa, ya que siempre he podido contar con su apoyo incondicional. Sin su apoyo, esto no sería posible.

A Eunice, quien ha estado a mi lado en los mejores y más importantes pasos en mi vida, por ser paz en la tormenta y alegría en las penurias, por darme la calma aún en la distancia.

A mi maestra de Endocrinología, Dra. Alma Vergara profesora titular del curso por contribuir a mi formación y ser ejemplo de disciplina, responsabilidad y competencia. Gracias por su paciencia y entrega en estos años.

A mi asesora, la Dra. Adriana Balderrama profesora adjunta del curso, por enseñarme que con esfuerzo y dedicación se logran resultados excelentes, por guiarme con paciencia y ser más que una maestra, un ejemplo a seguir y mi amiga.

A mis compañeros, que más que compañeros son amigos incondicionales, Claudia, Rosa y Yang, Alejandra, Ari y Ana Lu, ha sido un gusto compartir esta experiencia, aprender y crecer junto a ustedes.

# ÍNDICE

---

<b>Glosario</b>	4
<b>Relación de tablas y gráficas</b>	5
<b>1. Introducción</b>	6
<b>2. Marco teórico</b>	9
<b>3. Planteamiento del problema</b>	12
3.1 Pregunta de investigación	12
<b>4. Justificación</b>	13
<b>5. Hipótesis</b>	14
<b>6. Objetivos</b>	
6.1 Objetivo general	15
6.2 Objetivos específicos	15
<b>7. Metodología de la investigación</b>	16
7.1 Diseño y tipo de estudio	16
7.2 Población de estudio	16
7.3 Universo de trabajo	16
7.4 Tiempo de ejecución	16
7.5 Definición del grupo intervenido	16
7.6 Criterios de selección	17
7.6.1 Criterios de inclusión	17
7.6.2 Criterios de exclusión	17
7.6.3 Criterios de eliminación	17
7.7 Tipo de muestreo	17
7.8 Cálculo del tamaño de la muestra	17
7.9 Descripción operacional de las variables	18
7.10 Técnicas y procedimientos empleados	23
7.11 Procesamiento y análisis estadístico	23
<b>8. Aspectos éticos</b>	25
<b>9. Resultados</b>	26
<b>10. Discusión</b>	33
<b>11. Conclusiones</b>	36
<b>12. Perspectivas</b>	38
<b>13. Limitaciones</b>	39
<b>14. Bibliografía</b>	40

## **GLOSARIO**

---

**ADB.** Adrenalectomía bilateral.

**ACTH.** Hormona liberado de corticotropina.

**CBL.** Cabergolina.

**CLU.** Cortisol libre urinario.

**CRH.** Hormona liberadora de corticotropina.

**EC.** Enfermedad de Cushing.

**iETG.** Inhibidores de la esteroidogénesis.

**KC.** Ketoconazol.

**LSN.** Límite superior normal.

**PSDBD.** Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona.

**TSE.** Microadenectomía transeptoefenoidal.

**RQHF.** Radiocirugía hipofraccionada.

**RQE.** Radiocirugía estereotáctica.

**RTEF.** Radioterapia estereotáctica fraccionada.

**RT.** Radioterapia

**SC.** Síndrome de Cushing.

## RELACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICAS

---

### Tablas

<b>Tabla 1.</b> Características basales de la población de estudio.	26
<b>Tabla 2.</b> Asociación de desenlaces con tratamiento de primera línea de acuerdo con el tamaño tumoral.	27
<b>Tabla 3.</b> Características bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing basales y 6 meses posterior a tratamiento.	28
<b>Tabla 4.</b> Resultados de radioterapia y segunda intervención quirúrgica.	29
<b>Tabla 5.</b> Resultados del control de la enfermedad de Cushing con tratamiento farmacológico.	30
<b>Tabla 6.</b> Efectos secundarios de los tratamientos.	31

## 1. INTRODUCCIÓN

---

El síndrome de Cushing representa la expresión clínica del efecto ocasionado por la exposición crónica de los tejidos al exceso de corticosteroides, independientemente de su etiología, dentro de sus manifestaciones clínicas encontramos afecciones a nivel reproductivo, dermatológico, metabólico, cardiovascular, musculoesquelético, neuropsiquiátrico e infecciosas, las cuales pueden ser de presentación tan severa que alteran la calidad de vida de los pacientes que la padecen, aumentan la tasas de mortalidad principalmente a consecuencia de enfermedades cardiovasculares, incrementan los requerimientos de tratamientos adicionales independientemente del tratamiento del hipercortisolismo como son tratamiento para las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, la salud ósea, terapia antihipertensiva, infertilidad y enfermedades psiquiátricas.

Es un trastorno raro, con una incidencia de 2.6 nuevos casos por millón de habitantes. La etiología del síndrome de Cushing depende de si la producción del hipercortisolismo es secundario a producción anómala y excesiva de ACTH (hipofisaria u ectópica) o de manera independiente del estímulo de la ACTH.

En los casos donde el hipercortisolismo es causado por una hipersecreción inadecuada de ACTH (80% de los casos de síndrome de Cushing endógeno), se le denomina "ACTH dependiente" y de éste el 65 a 70% tienen una etiología en un adenoma hipofisario, un 10 a 15% debido a secreción ectópica de ACTH por tumores no hipofisarios y sólo menos del 1% es debido a secreción ectópica de CRH por tumores no hipotalámicos. En el restante 20% de los casos de SC, el hipercortisolismo es independiente de la secreción de ACTH y de éstos del 10 al 15% es debido a un adenoma suprarrenal único, del 5 al 7% por carcinoma suprarrenal y del 2 al 5% por hiperplasia micro o macro nodular suprarrenal unilateral o bilateral.



Los objetivos de la terapia ideal para la enfermedad de Cushing deberían alcanzar los siguientes objetivos:

- Eliminar las manifestaciones clínicas a través de reducir la secreción inapropiada de cortisol.
- Mejorar la calidad de vida del paciente.
- Permitir control o incluso eliminación de las comorbilidades asociadas al hipercortisolismo.
- Evitar la dependencia permanente a los medicamentos.
- Evitar la deficiencia hormonal permanente.

La evidencia actual es contundente respecto a la resección quirúrgica (ya sea del tumor productor de ACTH, hormona liberadora de corticotropina o de una o ambas suprarrenales según sea la etiología específica) como primera línea de tratamiento para el SC.

En el caso específico de la EC, actualmente existen cuatro formas de tratamiento:

- Microadenectomía transesfenoidal.
- Terapia farmacológica.
- Radioterapia.
- Adrenalectomía bilateral.

La TSE ha demostrado ser el tratamiento óptimo como primera línea de tratamiento a nivel mundial debido sus tasas de remisión de hasta un 60 u 80%<sup>12,13, 15</sup>.

Desafortunadamente del 10 al 20% de pacientes presentará EC persistente y las tasas de recurrencia en los casos con una remisión inicial pueden ir desde un 30% hasta un 65%, con un promedio de aparición de 2.3 años tras la realización de una TSE. Y es, en éstos casos, donde la evidencia actual respecto a cuál de las diferentes modalidades de tratamiento (quirúrgico, fármacos inhibidores de la

esteroidogénesis, radioterapia o adrenalectomía bilateral), no se ha explorado a profundidad y la información actualmente disponible no es tan contundente, en parte debido a la heterogeneidad de los la experiencia en los diferentes centros de atención médica, los criterios para definir persistencia o recurrencia, los métodos de laboratorio empleados en la determinación de los niveles de CLU, cortisol nocturno y cortisol matutino con PSDBD.

Todo esto hace que en la actualidad la toma de decisiones terapéuticas respecto a los casos de EC persistente o recurrente se basen en la experiencia clínica y recursos disponibles de cada centro y no con base en recomendaciones de alto nivel de evidencia.

## 2. MARCO TEÓRICO

---

El tratamiento de elección en los casos de EC (principal causa de SC) actualmente es la TSE, realizada a través de cualquiera de sus dos modalidades: microscópica (utilizada desde la década de 1960) o endoscópica (utilizada a partir de la década de 1990), ambas técnicas con tasas de remisión de la enfermedad que van desde 60 hasta el 80% tras un primer evento quirúrgico<sup>12,13,15</sup>, realizadas en centros especializados con neurocirujanos experimentados con gran volumen de procedimientos quirúrgicos definido por > 50 cirugías TSE/año, según lo reportado en la mayoría de publicaciones sobre el tema.

Pese a este éxito de remisión inicial, la literatura mundial reporta tasas de enfermedad persistente y recurrencia que pueden ir desde un 10 al 20% y de un 30 hasta un 65% respectivamente, con un promedio de aparición de 2.3 años en los casos de enfermedad recurrente posterior a un primer evento de TSE.

Ana Laura Espinosa et al.<sup>1</sup> describen hasta un 90% de remisión inicial tras un primer evento de TSE, con una incidencia de recurrencia de entre 10-30% en un periodo de 2.3 a 5.1 años. Por su parte Ammini et al.<sup>16</sup> informaron una tasa de remisión de 66.5% tras una primera TSE, sin embargo, observó hasta un 45% de enfermedad persistente o recurrente posterior a un periodo de 2 a 4 años de observación. Hammer et al.<sup>12</sup> reportaron una remisión a largo plazo de EC tras una TSE del 63% con una tasa de recurrencia de hasta el 60%. Por su parte Invitti et. al.<sup>8</sup> en su estudio encontró una tasa de remisión posterior a la TSE primaria del 69%, una recurrencia de la EC posterior a una primera TSE del 17% con promedio de aparición de 3 años.

En la guía de práctica clínica de la sociedad americana de endocrinología publicada en 2015, se recomienda a la resección quirúrgica como primera opción terapéutica en todos los casos de SC endógeno debido a la basta información que apoya esta estrategia terapéutica, respecto de la EC la TSE se recomienda sobre las otras modalidades terapéuticas como tratamiento de primera línea con base en

recomendaciones fuertes y de alta calidad de evidencia. Sin embargo, debido a las altas tasas de persistencia y/o recurrencia de la enfermedad es necesario brindar un tratamiento de segunda línea y en ciertas ocasiones hasta una tercera línea de tratamiento. En éste mismo documento la recomendación respecto del tratamiento de segunda línea no es tan precisa, haciendo recomendaciones con base en baja calidad de evidencia y recomendaciones débiles.

En su estudio, Ana Laura Espinosa et al.<sup>1</sup> reportaron remisión de la enfermedad en el 66% de los pacientes reintervenidos de TSE, 90% de los que presentaban EC recurrente y 30% de los que presentaban EC persistente, y un 33% que no alcanzaron criterios de remisión. Invitti et. al.<sup>8</sup> reportaron una remisión en el 43% de los pacientes a quien se le realizó una segunda TSE.

Respecto de la RT, Dabrh A. et al.<sup>21</sup> en su metaanálisis reporta tasas de remisión del 68% para RQE y 66% para RTEF convencional con tasas de recurrencia del 32% y 26% respectivamente, sin embargo, con una heterogeneidad de los estudios muy amplia que no permite la realización de conclusiones con evidencia de alta calidad. Invitti et. al.<sup>8</sup> reportaron una remisión a largo plazo en el 45% de los pacientes en un intervalo de tiempo de 1 a 64 meses y una resolución a corto plazo en el 32% después de 2 a 60 meses. Ana Laura Espinosa et al.<sup>1</sup> reportaron una tasa de remisión inicial del 58% con una recurrencia del 28.5% en un lapso medio de 1.8 años y con el desarrollo de deficiencias de una o más líneas hormonales hipofisarias en el 50% de los pacientes radiados.

En cuanto al uso de iETG, Ana Laura Espinosa et al.<sup>1</sup> reportaron una tasa de remisión a largo plazo en el 93% de los casos tratados con dicha estrategia terapéutica, ya fuera como uso previo a la TSE o como segunda línea de tratamiento posterior a una TSE fallida, tanto como tratamiento de segunda línea o en espera de los efectos de la RT, con una media de tiempo de uso de 26 meses, con dosis que fueron de los 400mg/día, 600mg/día y hasta 800mg/día. La suspensión de los iETG por efectos secundarios se reportó que sólo fue necesaria en el 13.3%.

Otra opción tratamiento farmacológico es el uso de CBL, Pivonello R et al,<sup>24</sup> en su estudio publicado en 2004, demostraron la expresión de receptores dopaminérgicos tipo 2 en más del 80% de tumores corticotrópicos que muestran afinidad de unión e inhibición in vitro de la secreción de ACTH en respuesta a los agonistas de la dopamina. Ana Laura Espinosa et al<sup>1</sup> reportó el tratamiento de 4 pacientes, que presentaron contraindicación al uso de KC por efectos secundarios, mediante la administración de CBL con dosis de 1.5 a 3mg/semana por un periodo de tiempo de 8 a 19 meses con remisión en los 4 pacientes. Carlos Machado et al<sup>3</sup> reportaron una tasa de remisión con CBL del 25 al 40% con dosis de 0.5mg a 3mg/semana con una duración media de seguimiento de 3 a 60 meses.

Respecto de la adrenalectomía bilateral, en el metaanálisis realizado por Ritzel K. et al.<sup>20</sup> reportaron remisión del hipercortisolismo en el 96% de los pacientes bajo esta modalidad de tratamiento con recurrencia en el 2%, los cuales fueron debidos a secreción tejido adrenal accesorio, también reportaron la presencia de crisis adrenal en 9.3 pacientes/año con una mortalidad del 17% y el desarrollo de síndrome de Nelson en un total de 768 pacientes estudiados, con incidencia del 0 al 47%. Ana Laura Espinosa et al<sup>1</sup> por su parte, reportaron uno o más episodios de crisis adrenal en el 50% de los pacientes estudiados durante el periodo de 10 años que duró su estudio, además reportan el desarrollo de síndrome de Nelson en el 50% de los pacientes estudiados. Por su parte Invitti et. al.<sup>8</sup> reportaron el desarrollo de síndrome de Nelson en el 34% de los pacientes con un intervalo de tiempo de 6 a 150 meses, con una mediana de 23 meses.

Respecto del control de las comorbilidades asociadas al hipercortisolismo, Cristina Capatina et al.<sup>2</sup> describieron tasas de remisión para las comorbilidades asociadas al hipercortisolismo tras el tratamiento de primera línea del 56% para DM, 36% para HTAS, 23% para dislipidemia y 52% para depresión y describe que dichas tasas de remisión no están en relación con el tipo de tratamiento realizado, sino en relación con el tiempo de exposición previo a exceso de glucocorticoides.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

No existe en la literatura mundial actual información suficiente que permita efectuar recomendaciones fuertes con alta calidad de evidencia respecto de un método de tratamiento específico sobre los demás en los casos de EC persistente o recurrente.

De igual manera no existe información respecto de la eficacia a largo plazo de los diferentes tratamientos para EC efectuados en el CMN 20 de noviembre, ya sea como primera línea de tratamiento o en los casos de enfermedad persistente o recurrente que permitan la toma de decisiones terapéuticas con base en alta calidad de evidencia y recomendaciones fuertes y no sólo en la experiencia clínica y la disponibilidad de recursos terapéuticos.

Con base en lo anterior, realizamos la siguiente pregunta de investigación.

#### **3.1 Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la eficacia de las diferentes alternativas de tratamiento para enfermedad de Cushing en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E.?

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

---

Tener la información respecto de la eficacia de los diferentes tratamientos para EC, tanto como primera línea de tratamiento como en casos de EC persistente o recurrente aplicados en el CMN 20 de noviembre, nos permitirá mejorar el nivel de calidad de la atención médica brindada, así como contar con información que nos permita realizar la selección de la mejor opción terapéutica para los casos de EC persistente y recurrente en los pacientes del CMN 20 de noviembre, tratando de disminuir los eventos de recurrencia y persistencia posteriores a una segunda línea de tratamiento, que disminuyan la morbilidad y mortalidad, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes, mientras se disminuyen los gastos asistenciales por concepto de re intervenciones terapéuticas y hospitalizaciones a consecuencia de las múltiples comorbilidades asociadas al hipercortisolismo.

El estudio permitirá aportar información a la base nacional de SC con la finalidad de apoyar en la materialización de bases de datos sobre EC y posteriores guías de práctica clínica nacionales respecto de la mejor opción de tratamiento en casos de EC persistente y recurrente.

## **5. HIPÓTESIS**

---

En el CMN 20 de noviembre la eficacia de la TSE en EC de primera línea no difiere de la reportada en la literatura mundial y la reintervención TSE como tratamiento de segunda y tercera línea cuenta con la mayor eficacia para control de la EC.



## **6. OBJETIVOS**

---

### **6.1 Objetivos generales**

Comparar la eficacia de las diferentes alternativas de tratamiento para enfermedad de Cushing en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E.

### **6.2 Objetivos específicos**

- Determinar la prevalencia de EC en la población del CMN 20 de noviembre en el periodo de 2000 a 2020.
- Determinar la tasa de pacientes con EC que presentan remisión temprana y tardía en el CMN 20 de noviembre con tratamiento de primera línea.
- Determinar la incidencia en que se presenta EC recurrente o persistente en el CMN 20 de noviembre.
- Determinar la eficacia a largo plazo de las diferentes opciones de tratamiento para EC persistente o recurrente en el CMN 20 de noviembre.

## **7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

---

### **7.1 Diseño y tipo de estudio.**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

### **7.2 Población de estudio.**

Pacientes con EC diagnosticada que recibieron tratamiento y seguimiento para dicha enfermedad en el servicio de Endocrinología en el CMN 20 de noviembre en el periodo de 2000 a 2020.

### **7.3 Universo de trabajo**

Pacientes del CMN 20 de noviembre con EC diagnosticada.

### **7.4 Tiempo de ejecución.**

Del primero de marzo al 30 de junio de 2020.

### **7.5 Esquema de selección.**

#### **7.5.1 Definición del grupo control.**

No requiere grupo control.

#### **7.5.2 Definición del grupo a intervenir.**

No se realizará intervención.

#### **7.5.3 Criterios de inclusión.**

- Contar con diagnóstico de EC confirmado, con base en los criterios diagnósticos actuales del consenso mexicano de SC (2005).
- Haber recibido, al menos, alguna de las opciones terapéuticas para EC durante el periodo 2000 a 2020 en el CMN 20 de noviembre.
- Que cuenten con estudios complementarios, previo y posterior a haber recibido alguna de las modalidades de tratamiento.
- Cualquier género.

- Edad mayor a 18 años.
- Contar con al menos una determinación de cortisol libre urinario de 24 horas posterior a haber sido intervenido por medio de una de las modalidades de tratamiento para EC.
- En aquellos con EC persistente o recurrente, contar con al menos una determinación de cortisol libre urinario de 24 horas posterior a haber recibido la segunda línea de tratamiento.
- En los casos tratados mediante TSE, ya sea como tratamiento de primera línea o de segunda línea, contar con determinación de cortisol sérico matutino en el cuarto día post operatorio.

#### **7.5.4 Criterios de exclusión.**

- Pacientes con pseudo Cushing.

#### **7.5.5 Criterios de eliminación.**

- Expedientes clínicos de pacientes con información incompleta o inconclusa.

### **7.6 Tipo de muestreo.**

#### **7.6.1 Muestreo probabilístico.**

No corresponde a la metodología del estudio.

#### **7.6.2 Muestreo no probabilístico.**

Se realizará muestreo no probabilístico consecutivo.

### **7.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.**

El muestreo es por conveniencia. La muestra fueron todos los expedientes de los pacientes con EC diagnosticada registrados en la base de datos del servicio de Endocrinología del CMN 20 de noviembre y que cumplían con los criterios de inclusión.

## **7.8 Descripción operacional de las variables.**

### **Edad**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio.

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: años.

### **Género**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo.

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: masculino/femenino.

### **Peso**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es el volumen del cuerpo expresado en kilogramos.

Definición operacional: es el volumen del cuerpo medido en kilogramos por medio de báscula, dato obtenido mediante revisión de expediente.

Nivel de medición: kg.

### **Enfermedad de Cushing.**

Tipo de variable: cuantitativa nominal.

Definición conceptual: entidad clínica caracterizada por la secreción anormal o inapropiada de ACTH por un adenoma hipofisario que conlleva a hipercortisolismo endógeno.

Definición operacional: diagnóstico de hipercortisolismo endógeno dependiente de un adenoma hipofisario con base en los criterios diagnósticos del Consenso Mexicano de SC del 2005.

Nivel de medición: presente o ausente.

### **Tipo de tratamiento**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual:

\*TSE: es la extirpación de un adenoma hipofisario ya sea mediante técnica endoscópica o microscópica.

\*iEDG: Fármacos inhibidores de la de las enzimas desmolasa (CYP11A1), 11 beta-hidroxilasa (CYP11B1), 17 alfa-hidroxilasa y 17,20 liasa (CYP17).

\*RT: Aplicación de radiación ionizante a la hipófisis

- a) RQHF. Radiocirugía hipofraccionada.
- b) RQE. Radiocirugía estereotáctica.
- c) RTEF. Radioterapia estereotáctica fraccionada.
- d) RQX: Radiocirugía convencional.

\*ADB: Resección de ambas glándulas suprarrenales.

Definición operacional: intervenciones terapéuticas destinadas a disminuir la secreción anormal de ACTH y/o cortisol.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

### **Cortisol matutino con prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona.**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: determinación de cortisol sérico matutino posterior a la administración nocturna de dexametasona.

Definición operacional: cuantificación de la concentración sérica de cortisol realizada a las 0800 horas, posterior a la administración de 1mg de dexametasona vía oral a las 2300 horas del día previo a la determinación de cortisol.

Nivel de medición: mcg/dl.

### **Cortisol matutino.**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: determinación de cortisol sérico matutino.

Definición operacional: cuantificación de la concentración sérica de cortisol realizada a las 0800 horas.

Nivel de medición: mcg/dl.

### **Cortisol libre urinario.**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: determinación de cortisol urinario en una muestra de orina de 24 horas.

Definición operacional: cuantificación de la concentración urinaria de cortisol realizada en una muestra de orina recolectada en un lapso de 24 horas iniciada a las 0800 horas y finalizada a las 24 horas exactamente.

Nivel de medición: mcg en 24 horas.

### **Cortisol sérico nocturno.**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: determinación de cortisol sérico realizado a las 2300 horas.

Definición operacional: cuantificación de la concentración sérica de cortisol, realizada a las 2300 horas, a través de una vía de tres lúmenes y sin exposición a estrés físico o psicológico.

Nivel de medición: mcg/dl.

### **Comorbilidades asociadas al hipercortisolismo.**

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Definición conceptual: enfermedades concomitantes a la exposición a largo plazo de cortisol.

Definición operacional:

- a) Diabetes con descontrol a pesar de terapia médica óptima.
- b) Hipertensión arterial sistémica con descontrol a pesar de terapia médica óptima.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

### **Criterio de remisión.**

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Definición conceptual: normalización de los niveles de cortisol sérico.

Definición operacional:

- a) Presencia de síntomas y/o signos de crisis adrenal.
- b) CLU < de tres veces el LSN.
- c) Cortisol sérico matutino < 5mcg/dl.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

### **Remisión temprana.**

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Definición conceptual: Remisión dentro de los primero 7 días.

Definición operacional: Presencia de criterios de remisión en los primeros 7 días posterior a haber recibido una de las opciones de tratamiento para EC.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

### **Remisión tardía.**

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Definición conceptual: Remisión posterior a los primero 7 días.

Definición operacional: Presencia de criterios de remisión hasta después del octavo día posterior a haber recibido una de las opciones de tratamiento para EC.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

### **Criterio de persistencia.**

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Definición conceptual: persistencia del hipercortisolismo posterior a recibir una de las opciones terapéuticas de EC.

Definición operacional:

- a) Cortisol sérico matutino > 5mcg/dl, posterior a haber recibido una de las opciones terapéuticas para EC y no haber alcanzado criterios de remisión.

- b) Cortisol sérico matutino con PSDBD > 1.8mcg/dl, posterior a haber recibido una de las opciones terapéuticas para EC y no haber alcanzado criterios de remisión.
  - c) CLU > de tres veces el LSN posterior a haber recibido una de las opciones terapéuticas para EC y no haber alcanzado criterios de remisión.
  - d) Descontrol de las comorbilidades asociadas al hipercortisolismo sin haber cumplido criterios de remisión tras recibir una de las opciones terapéuticas para EC.
- Nivel de medición: presencia o ausencia.

### **Criterio de recurrencia.**

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Definición conceptual: hipercortisolismo endógeno que se desarrolla posterior a cursar con criterios de remisión para EC.

Definición operacional:

- a) Cortisol sérico matutino con PSDBD > 1.8mcg/dl posterior a haber cursado con remisión de la EC
- b) CLU > de tres veces el LSN posterior a haber cursado con remisión de la EC.
- c) Descontrol de las comorbilidades asociadas al hipercortisolismo posterior a haber cursado con remisión de la EC.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

### **Hipopituitarismo**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: presencia de deficiencia de 2 o más hormonas hipofisarias.

Definición operacional: resultado de valores séricos de hormonas hipofisarias.

Nivel de medición: presente si o no.

### **Crisis adrenal.**

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Definición conceptual: emergencia endocrinológica caracterizada por hipotensión refractaria a tratamiento con volumen intravenoso y uso de vasopresores secundario a deficiencia de cortisol endógeno.



Definición operacional:

Nivel de medición: presencia o ausencia.

### **7.9 Técnicas y procedimientos a emplear.**

Se revisó los expedientes clínicos de los pacientes del servicio de Endocrinología con diagnósticos de enfermedad de Cushing. Posteriormente se agruparán aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Con la finalidad de evaluar la eficacia de las diferentes formas de tratamiento, documentando eficacia por medio de los criterios de remisión, se dividirá a los pacientes con EC en 4 grupos:

- a) Tratamiento primario. Definidos como aquellos que hayan recibido por primera vez alguna alternativa de tratamiento para EC y a su vez, los subdividiremos en:
- b) Tratamiento de segunda línea. Definidos como aquellos que hayan recibido previamente alguna de las alternativas de tratamiento par EC y que presentaron EC persistente o recurrente, por lo cual fueron sometidos a una segunda línea de tratamiento y que a su vez serán subdivididos de acuerdo con el tratamiento de segunda línea.

Se realizó el registro de datos en base de datos y análisis estadístico de los mismos. La información obtenida se registró en una base de datos elaborada en Microsoft Excel.

### **7.10 Procesamiento y análisis estadístico.**

Se obtuvo la información en una base de datos que fue capturada en equipo de cómputo para el análisis estadístico. Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS en su versión más actualizada. Para analizar las variables demográficas se clasificaron los pacientes de acuerdo al tamaño tumoral y se compararon comorbilidades. Se realizó estadística descriptiva, para las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la prueba de Shapiro Wilks por ser muestra menor de 30 pacientes (media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal; mediana y

rangos intercuartiles para variables ordinales y cuantitativas con distribución no gaussiana), para variables cualitativas se calculó frecuencia y porcentajes.

Para la comparación de los grupos respecto a las variables cuantitativas se utilizó la prueba de T de Student Para variables categóricas se usó la prueba de chi cuadrada. Se tomaron como diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0.05$  e intervalo de confianza al 95%.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS**

---

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki (Helsinki Finlandia 1964 última enmienda en la 52 Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013) y los lineamientos emitidos por la Comisión de Ética en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## 9. RESULTADOS

---

En total, se recolectaron 34 pacientes con diagnóstico de EC de la base de datos entre el periodo de 2000-2020 mediante revisión de expediente electrónico. De estos fueron excluidos 7 pacientes que presentaban faltantes de más del 20% de las variables estudiadas en este protocolo. De estos, 27 pacientes fueron analizados para completar el protocolo cumpliendo con criterios de inclusión y exclusión.

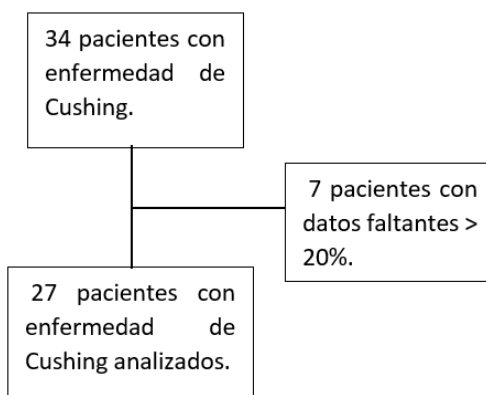


Figura 1. Flujograma para la selección de pacientes.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas, comorbilidades, tamaño tumoral, presencia de afección a senos cavernosos de los pacientes recolectados con diagnóstico de EC. De igual forma, se muestran el número de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico previo al ingreso al Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE. De los 27 pacientes incluidos, veintiséis (92.9%) fueron mujeres y uno (7.1%) fue hombre. La mediana de edad fue de 41 años con un rango intercuartilar de 17 a 64 años. En relación con el tamaño tumoral 16/27 (57.1%) fueron macroadenomas, 11/27 (39.3%) fueron microadenomas y no se observó ningún adenoma gigante, también 15/27 pacientes (53.6%) presentaba invasión a senos cavernosos. Entre las comorbilidades las más prevalentes fueron la dislipidemia con un 71.4% y la hipertensión arterial sistémica con un 67.9%. El 85.7% no había recibido tratamiento previo al ingreso al Centro Nacional 20 de noviembre.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio.	
Características	Total (n = 27)
Género <sup>a</sup>	
Hombres	1 (3.6%)
Mujeres	26 (92.9%)
Edad (años) <sup>b</sup>	41 (17-64)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	32.6 (25.7-57.5)
Tipo de tumor <sup>a</sup>	
Microadenomas	11 (39.3%)
Macroadenomas	16 (57.1%)
Con invasión a seno cavernoso	15 (53.6%)
Cortisol en orina de 24 h (μg/dl) <sup>c</sup>	862.1 ± 2379.8
ACTH plasmática (pg/ml) <sup>c</sup>	72.8 ± 64.56
Comorbilidades <sup>a</sup>	
Hipertensión arterial	19 (67.9%)
Resistencia a la insulina	17 (60.7%)
Diabetes mellitus	16 (57.1%)
Dislipidemia	20 (71.4%)
Osteoporosis	7 (25%)
Cirugía TSE como primera línea de tratamiento en CMN 20 de noviembre <sup>a</sup>	24 (85.7%)
Cirugía TSE previo a ingreso a CMN 20 de noviembre <sup>a</sup>	3 (10.7%)

**Abreviaturas: TSE, microadenectomía transeptoefenoidal. <sup>a</sup>Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes. <sup>b</sup> Los valores son presentados como mediana y rango intercuartilar 25 y 75. <sup>c</sup> Los valores son presentados en media y desviación estándar.**

El total de 27 pacientes a estudiar, el 100% recibió tratamiento quirúrgico como la primera línea de tratamiento, 23/27 (85.7%) pacientes fueron operados en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE y 3/27 (10.7%) pacientes se operaron en otros hospitales. Alcanzaron remisión 19/27 (70.3%) de los pacientes, de los cuales en el grupo de pacientes con microadenomas la remisión temprana se presentó en 5/11 (45.5%) y remisión tardía en 4/11 (40%) de los pacientes, en el grupo de macroadenomas la remisión temprana se alcanzó en 4/16 (25%) y remisión tardía en 8/17 (37.5%) de los pacientes. El total de casos de remisión fue de 9/11 (81.8%) en pacientes con microadenomas y de 10/16 (62.5%) con macroadenomas, la media de tiempo para alcanzar la remisión fue de 3.5 ± 5.02 meses para microadenomas y de 10.3 ± 10.7 meses para macroadenomas. Los casos de

recurrencia se presentaron en 1/9 (11.1%) de los microadenomas y en 4/10 (40%) de los macroadenomas con una media de tiempo de 15.3 ± 7.8 meses para microadenomas y 16.1 ± 6.5 meses para macroadenomas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ninguno de los grupos de acuerdo con tamaño tumoral (tabla 2).

Tabla 2. Asociación de desenlaces con tratamiento de primera línea de acuerdo con el tamaño tumoral.			
	Microadenomas (n=11)	Macroadenomas (n=16)	Valor de p
Índice de remisión temprana <sup>a</sup>	5 (45.5%)	4 (25%)	0.268 <sup>c</sup>
Índice de remisión tardía <sup>a</sup>	4 (40%)	6 (37.5%)	0.440 <sup>c</sup>
Total casos de remisión	9 (81.8%)	10 (62.5%)	0.679 <sup>c</sup>
Tiempo de remisión (meses) <sup>b</sup>	3.5 ± 5.02	10.3 ± 10.7	0.062 <sup>d</sup>
Índice de recurrencia <sup>a</sup>	1 (11.1%)	4 (40%)	0.618 <sup>c</sup>
Tiempo de recurrencia (meses) <sup>b</sup>	15.3 ± 7.8	16.1 ± 6.5	0.801 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes. <sup>b</sup> Los valores son presentados en media y desviación estándar. <sup>c</sup>La comparación entre grupos fue calculada con el análisis de X<sup>2</sup>. <sup>d</sup> La comparación entre grupos fue calculada con la prueba de T de Student.

De los 27 pacientes iniciales el 48.1% no lograron remisión a largo plazo por lo cual recibieron tratamiento de segunda línea. Se realizó comparación de las características bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing previo al tratamiento y 6 meses posteriores a la realización de cualquiera de las opciones de tratamiento (tabla 3). Se observó que únicamente los niveles de ACTH presentaron una disminución estadísticamente significativa de 91.2 ± 65.9 pg/ml a 34.2 ± 43.23 pg/ml (p 0.001). Los niveles de cortisol libre urinario presento disminución de 663.6 ± 877.8 µg/24 horas a 117.9 ± 243.5 µg/24 horas sin diferencia estadística significativa (p 0.091). En lo metabólico, los niveles de glucosa en ayuno presentaron disminución 101 (68-254) mg/dl a 82 (56-128) mg/dl, contrastantemente los niveles de hemoglobina glucosilada(%) presentó un aumento de 4.7 ± 3.8 a 5.7 ± 2.6, ambos sin una diferencia significativa (p 0.079 y 0.232 respectivamente). Se evaluaron también los ejes hipofisarios encontrando aumento

de los niveles de la hormona folículo estimulante y estradiol pero sin significancia estadística de 7.89 (0.15-49) UI/l a 8 (0.15-54) UI/l (p 0.182) y 75.6 ± 54.4 pg/ml a 103 ± 61.1pg/ml (p 0.091) respectivamente, los niveles de hormona luteinizante contrariamente presentaron una disminución de 13.09 (0.1-31.2) UI/l a 8.5 (0.10-28.9)UI/l sin significancia estadística (p 0.790); las concentraciones de la fracción libre de la tetrayodotironina y el factor de crecimiento similar a la insulina presentaron disminución de 1.12 ± 0.26ng/dl a 1.05 ± 0.22ng/dl y de 105±94.4ng/dl a 94 ± 61.9ng/dl respectivamente sin embargo ninguna con diferencia estadística (p 0.440 y 0.497 respectivamente), los niveles de hormona estimulante de tiroides presentaron una disminución discreta de 1.9 ± 1.18mU/l a 1.75 ± 0.99mU/l sin diferencia significativa (p 0.720) (tabla 3).

Tabla 3. Características bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing basales y 6 meses posterior a tratamiento.				
	Basal	6 meses post tratamiento.	Valor de p <sup>b</sup>	
Cortisol urinario prequirúrgico (μg/24 horas) <sup>a</sup>	663.6 ± 877.8	117.9 ± 243.5	0.091	
ACTH plasmática prequirúrgico (pg/ml) <sup>a</sup>	91.2 ± 65.9	34.2 ± 43.23	0.001	
FSH (UI/l) <sup>b</sup>	7.89 (0.15-49)	8 (0.15-54)	0.182	
LH (UI/l) <sup>b</sup>	13.09 (0.1-31.2)	8.5 (0.10-28.9)	0.790	
Estradiol (pg/ml) <sup>a</sup>	75.6 ± 54.4	103 ± 61.1	0.091	
TSH (mUI/l) <sup>a</sup>	1.9 ± 1.18	1.75 ± 0.99	0.720	
T4L (ng/dl) <sup>a</sup>	1.12 ± 0.26	1.05 ± 0.22	0.440	
IGF1 (ng/dl) <sup>a</sup>	105±94.4	94 ± 61.9	0.497	
Glucosa (mg/dl) <sup>b</sup>	101 (68-254)	82 (56-128)	0.079	
Hb glucosilada (%) <sup>a</sup>	4.7 ± 3.8	5.7 ± 2.6	0.232	
Colesterol (mg/dl) <sup>a</sup>	181 ± 55.7	177± 44.6	0.077	
LDL (mg/dl) <sup>a</sup>	135.8 ± 35.3	83.9± 40.9	0.072	
Triglicéridos (mg/dl) <sup>a</sup>	185.2 ± 104.3	166.8 ± 89.7	0.440	

Abreviaturas: LDL, colesterol de muy baja densidad; IGF1, factor de crecimiento insulínico tipo 1; TSH, hormona estimulante de la tiroides; T4L, tiroxina libre; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona folículo estimulante; Hb glucosilada, hemoglobina glucosilada; ACTH, hormona adrenocorticotropa. <sup>a</sup> Los valores son presentados como media y desviación estándar, prueba de t Student para muestras relacionadas. <sup>b</sup> Los valores son presentados en mediana y rango intercuartilar 25 y 75, prueba Wilcoxon.

De los 27 pacientes, 19/27 (70.3%) presentó remisión inicial y 8/27 (29.6%) permanecieron con persistencia de la enfermedad; de los que presentaron remisión 5/19 (26.3%) presentó recurrencia, siendo únicamente 14/27 (51.8%) los que se mantuvieron en remisión hasta la última cita de revisión médica tras un primer evento de resección quirúrgica.

Respecto de los tratamientos de segunda línea, se realizó una segunda resección quirúrgica del adenoma en 7/27 (25.9%) pacientes, de éstos 4/7 (57.1%) presentaron remisión, sin embargo 3/4 (75%) presentaron recurrencia de la enfermedad. La remisión hasta la última cita se logró en 1/7 (14.2%) de los pacientes con una segunda cirugía como tratamiento de la enfermedad de Cushing (tabla 4).

La radioterapia fue utilizada en 8/27 (29.6%) de los pacientes que no lograron remisión a largo plazo, los 8 pacientes recibieron radioterapia convencional como modalidad de radioterapia en un centro subrogado por el CMN 20 de noviembre, de éstos 4/8 (50%) alcanzó remisión con una mediana de tiempo de  $30 \pm 20.86$  meses, mediana de dosis de  $50.8 \pm 3.2$ Gy, de los 4 pacientes que lograron remisión tras radioterapia ninguno presentó recurrencia de la enfermedad (tabla 4).

Tabla 4. Resultados de radioterapia y segunda intervención quirúrgica.					
Tratamiento	No. de pacientes sometidos a tratamiento (%)	Dosis. (Gy).	Remisión. No. (%)	Recurrencia. No. (%)	Remisión a largo plazo. No. (%)
2ª TSE	7/27 (25.9%) <sup>a</sup>	---	4/7 (57.1%) <sup>a</sup>	3/4 (75%) <sup>a</sup>	1/7 (14.2%) <sup>a</sup>
Radioterapia	8/27 (29.6%) <sup>a</sup>	$50.8 \pm 3.2$ <sup>b</sup>	4/8 (50%) <sup>a</sup>	4/8 (50%) <sup>a</sup>	4/8 (50%) <sup>a</sup>

**Abreviaturas: TSE, microadenectomía transeptoefenoidal. <sup>a</sup> Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes. <sup>b</sup> Los valores son presentados como media y desviación estándar.**

De los 27 pacientes 8 (29.6%) recibieron monoterapia con Ketoconazol 2/8 (25%) previo a la realización de la primera resección quirúrgica y 6/8 (75%) posterior al procedimiento por no alcanzar remisión temprana o presentar recurrencia de la



enfermedad. El control se logró en 6/8 (75%) pacientes. La mediana de la dosis máxima utilizada fue de 600 (400-1200) mg/día (tabla 5).

La terapia dual con Ketoconazol + Cabergolina se utilizó en 12/27 (44.4%) pacientes, el control se logró en 7/12 (58.3%) pacientes. La mediana de las dosis máximas utilizadas fue 1 (0.5-3) mg/semana para Cabergolina y 800 (400-1200)mg/día para Ketoconazol. Se requirió agregar Cabergolina en 4/12 (33.3%) de los pacientes bajo régimen de monoterapia con Ketoconazol por haber presentado intolerancia importante, con la finalidad de mejorar la tolerancia de este, de éstos 2/4 (50%) lograron control con terapia dual (tabla 5).

El uso de agonistas de la dopamina como monoterapia, fármacos inhibidores de la esteroidogénesis diferentes al Ketoconazol o fármacos ligandos del receptor de somatostatina no se utilizaron en nuestra población.

Tabla 5. Resultados del control de la enfermedad de Cushing con tratamiento farmacológico.			
Tratamiento	No pacientes	Dosis máxima	Control
Ketoconazol (mg/día).	8/27 (29.6) <sup>a</sup>	600 (400-1200) <sup>b</sup>	6/8 (75) <sup>a</sup>
Cabergolina (mg/semana) + ketoconazol (mg/día).	12/27 (44.4) <sup>a</sup>	1 (0.5-3) <sup>b</sup> + 800 (400-1200) <sup>b</sup>	7/12 (71.4) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes. <sup>b</sup> Los valores son presentados en mediana y rango.

En relación con los efectos secundarios, para la resección quirúrgica, la diabetes insípida se presentó en 9/27 (33.3%) de los pacientes, de ésta la forma transitoria se presentó en 8/9 (88.9%) y únicamente en 1/9 (11.1%) de forma permanente. En los casos de radioterapia 6/8 (75%) de los pacientes desarrollo hipopituitarismo y ninguno presentó lesión al quiasma óptico. Los pacientes que recibieron tratamiento con Ketoconazol, como tratamiento único o en combinación con Cabergolina, 11/20 (55%) pacientes presentaron efectos secundarios, siendo los más prevalentes vómitos en el 54.5% y diarrea 27.3%, sólo se presentó un evento (9.1%) de elevación de enzimas hepáticas (transaminasas) y de rash cutáneo

respectivamente. La necesidad de suspender Ketoconazol sólo se presentó en 2/12 (16%) de los pacientes (tabla 6).

Tabla 6. Efectos secundarios de los tratamientos.	
<b>Cirugía TSE</b>	
Diabetes insípida	9/27 (33.3%)
- Transitoria	8/9 (88.9%)
- Permanente	1/9 (11.1%)
<b>Ketoconazol</b>	
Efectos adversos	11/20 (55%)
- Hipertransaminasemia	1/20 (9.1%)
- Vómito	6/20 (54.5%)
- Diarrea	3/20 (27.3%)
- Rash cutáneo	1/20 (9.1%)
<b>Radioterapia</b>	
- Hipopituitarismo	6/8 (75%)
- Lesión de quiasma óptico.	0/8 (0%).

Los valores son presentados en frecuencias y porcentajes.

## 10. DISCUSIÓN

---

La enfermedad de Cushing está relacionada con alta morbilidad y mortalidad de no recibir tratamiento; sin embargo, los tratamientos actualmente disponibles no son 100% efectivos, contando con casos de persistencia tras el tratamiento y en aquellos casos que alcanzan remisión de la enfermedad se presentan casos de recurrencia.<sup>1,3,10</sup>

En los pacientes con enfermedad de Cushing el abordaje quirúrgico constituye el pilar de tratamiento con tasas de remisión de 60 al 80%<sup>12,17</sup>, contando con tasas de recurrencia del 30 al 50%.<sup>1,2,15</sup>

En el presente estudio se logró una remisión del 70.3% posterior a la realización de la microadenectomía hipofisaria como primera línea de tratamiento, lo cual es correspondiente a lo reportado en la literatura<sup>12,17</sup>; sin embargo, menor a lo reportado por Ana Laura Espinosa et al.<sup>1</sup>

A diferencia de lo reportado en la revisión de Capatina et al, en 2020<sup>2</sup>, donde se describe recurrencia en el 30 a 50%, en nuestro estudio se presentó la recurrencia en el 26.3% únicamente.

De las comorbilidades existentes en estos pacientes, la hipertensión arterial fue la más prevalente como se ha reportado en la bibliografía<sup>5,7</sup>, seguida de la diabetes mellitus. En nuestro estudio no se observó que el tratamiento tuviera cambios significativos en el control de las comorbilidades, a diferencia de lo reportado en la literatura<sup>12</sup>.

Respecto de las modalidades de tratamiento de segunda línea para enfermedad de Cushing, en nuestro estudio se observó remisión a largo plazo tras un segundo evento quirúrgico del 14.2%, lo cual es inferior a lo reportado por Ana Laura Espinosa et al.<sup>1</sup> e Invitti et. al.<sup>8</sup>

De la radioterapia, en nuestro estudio únicamente se utilizó la modalidad de radioterapia convencional, observando remisión en el 50% de los casos, lo cual es inferior a lo reportado en la literatura.<sup>30,31,32,33</sup> El tiempo hasta la remisión en nuestro estudio presentó una mediana de  $30 \pm 20.86$  meses lo cual es similar a lo reportado por Invitti et. al<sup>8</sup> y Estrada et al.<sup>30</sup> Nosotros no observamos casos de recurrencia posterior a la remisión con radioterapia lo cual contrasta con lo reportado por Ana Laura Espinosa et al.<sup>1</sup> y Minniti et al.<sup>31</sup>

En cuanto al tratamiento farmacológico en nuestro estudio sólo se utilizó Ketoconazol como inhibidor de la esteroidogénesis y Dopamina como terapia dirigida a nivel hipofisario. Nosotros observamos control de la enfermedad en 75% de los casos en monoterapia con Ketoconazol lo cual es inferior a lo reportado por Ana Laura Espinosa et al.<sup>1</sup>, pero superior a lo reportado por Capatina et al<sup>2</sup> en su revisión de 2020. En nuestro estudio las dosis fueron de 400 a 1200mg con una mediana de 600mg, lo cual es similar a lo reportado por Capatina et al<sup>2</sup>. Nosotros no encontramos la necesidad de suspender Ketoconazol en ningún caso, en contraste a lo reportado por Ana Laura Espinosa et al.<sup>1</sup>, sin embargo, fue necesario agregar Cabergolina en 4 pacientes con la finalidad de disminuir la dosis de Ketoconazol y mejorar la tolerancia al mismo.

En nuestro estudio no se utilizó monoterapia con Cabergolina. Para la terapia dual Ketoconazol + Cabergolina nosotros observamos control de la enfermedad en el 58.3% lo cual es inferior a lo reportado por Barbot et al<sup>25</sup>. En nuestro estudio las dosis de ketoconazol y Cabergolina empleadas como terapia dual fueron de 400-1200mg con una mediana de 800mg y de 0.5 a 3 mg/semana con una mediana de 1mg/semana respectivamente, las cuales son similares a las reportadas en la literatura.<sup>1,2,25,26,29</sup>

En los efectos secundarios, para la radioterapia, en nuestro estudio 75% de los pacientes radiados desarrollo hipopituitarismo lo cual es similar a los reportado por

Minniti et al.<sup>31</sup> En el caso de la resección quirúrgica en nuestro estudio se presentó diabetes insípida en un tercio de los pacientes sometidos a ésta, siendo prácticamente el 90% de carácter transitorio lo cual es similar a lo reportado en la literatura<sup>1,3,7,8,12</sup>. Los efectos secundarios reportados para la terapia con Ketoconazol en nuestro estudio fue en el 55%, siendo los más prevalentes vómitos en el 54.5% y diarrea 27.3% y sólo un evento de manifestación cutánea y uno de elevación de enzimas hepáticas, lo cual es similar a lo reportado en la literatura<sup>1,26,29</sup>.

## 11. CONCLUSIONES

---

En este estudio se documentó que las tasas de remisión y de recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la realización de microadenectomía hipofisaria empleada como tratamiento de primera línea no difiere de los reportado en la literatura actual en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE. No se observó relación significativa entre el tamaño tumoral y las tasas de remisión y recurrencia en nuestro estudio.

En aquellos pacientes con persistencia o recurrencia de la enfermedad de Cushing, contrario a nuestra hipótesis en la cual consideramos a la reintervención quirúrgica como el tratamiento más eficaz en nuestro centro médico, encontramos que los porcentajes de remisión fueron inferiores a los reportados en la literatura.

En cambio, los porcentajes de remisión para la radioterapia fueron similares a los reportados en otras series de estudios, sin embargo, nuestro centro no cuenta con dicho tratamiento por lo cual se tiene que subrogar, lo cual limita el número de pacientes a los cuales se les realiza dicha intervención terapéutica. Otro punto importante para considerar en el uso de la radioterapia en nuestro centro, es el hecho de que sólo se utiliza la radioterapia convencional y la tendencia actual es utilizar técnicas estereotácticas como la radiocirugía en aquellos casos que no cuenten con contraindicación para la misma.

El uso de terapia farmacológica en nuestro estudio presentó un control de la enfermedad en más del 70%; sin embargo, se requiere de uso indefinido de los fármacos para mantener en control la enfermedad y hasta el 50% de pacientes presenta efectos secundarios, lo cual limita su uso a largo plazo.

Finalmente, en nuestro estudio se observó que la remisión y/o control de la enfermedad de Cushing condicionó mejoría en los niveles de glucosa sanguínea, colesterol de baja densidad (LDL) y triglicéridos, sin embargo, sin diferencia

estadísticamente significativa, lo que es contrastante a lo reportado en la literatura. No se evaluó el número de fármacos antihipertensivos y antidiabéticos utilizados antes y después de los diferentes tratamientos.

## **12. PERSPECTIVAS**

---

Con los resultados obtenidos en esta investigación identificamos diversas áreas de oportunidad que nos permitan implementar diversas medidas para mejorar las comorbilidades del paciente con enfermedad de Cushing. Se debe considerar por parte de nuestro centro médico aumentar el uso de la radioterapia como tratamiento de segunda línea para enfermedad de Cushing. Esto se traduce de forma directa con la mejor calidad de vida y pronóstico del paciente a largo plazo.



### **13. LIMITACIONES**

---

Algunas limitaciones de este estudio se deben tener en cuenta. En primera instancia, se deben tener en consideración las limitaciones propias de un estudio observacional, transversal, retrospectivo. Desafortunadamente, no se pudieron analizar a todos los pacientes con enfermedad de Cushing de nuestra base de datos por no contar con la información completa. El número limitado de pacientes. Se requieren ensayos prospectivos con una muestra más grande y un mayor seguimiento de las comorbilidades para confirmar nuestros hallazgos.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Espinosa de los Monteros AL, Sosa Eroza E, Espinosa Cárdenas PE, Mendoza Zasueta V, Arreola Rosales RL, Mercado M. Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent cushing's disease. *AACE journals* 2017.
2. Cristina Capatina, José Miguel Hinojosa-Amaya, Catalina Poiana & Maria Fleseriu (2020): Management of patients with persistent or recurrent Cushing's disease after initial pituitary surgery, *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, DOI:10.1080/17446651.2020.1802243.
3. Carlos Machado M, Vilares Fragoso MCB, Custódio Moreira A, Luis Boguszewski C, Vieira Neto L, A. Naves L, Vilar L, Antonio de Araújo L, Castro Musolino NR, C. Miranda PA, A. Czepeielewski M, R. Galdelha M, Delano Bronstein M, Ribeiro Olvera Jr. A. A review of Cushing's disease treatment by the Department of Neuroendocrinology of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62/1.
4. Plotz C, Knowlton A, Ragan C. The natural history of Cushing's disease. *Am J Med* 1952;13:597-614.
5. Dekkers O, Horváth-Puho´ E, Jørgensen J, et al. Multisystem morbidity and mortality in cushing's syndrome: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2277-2284.
6. Clayton R, Raskauskiene D, Reulen R, Jones P. Mortality and morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and meta analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:96:632-642.
7. Clayton R, Jones P, Reulen R, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diab Endocrinol* 2016;4:569-576.
8. Invitti, Pecori F, De Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's Syndrome: Results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440-448.

9. Alexandraki K, Kaltsas G, Isidori A, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol* 2013;168:639-648.
10. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1307-1318.
11. Azad T, Veeravagu A, Kumarrence S, et al. Nelson Syndrome: Update on Therapeutic Approaches. *World Neurosurgery* 2015; 83:1135-1140.
12. Hammer G, Tyrrell J, Lamborn K, et al. Transsphenoidal Microsurgery for Cushing's Disease: Initial Outcome and Long-Term Results. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6348-6357.
13. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev* 2015;36:385-486.
14. Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A practical review. *Int J Endocrinol* 2013;2013:893781.
15. Valderrábano P, Aller J, García-Valdecasas L, et al. Results of repeated transsphenoidal surgery in Cushing's disease. Long-term follow-up. *Endocrinol Nutr* 2014;61:176-183.
16. Ammini A, Bhattacharya S, Sahoo J, et al. Cushing's disease: Results of treatment and factors affecting outcome. *Hormones* 2011;10:222-229.
17. Van Uum S, Hurry M, Petrella R, Koch C, Dranitsaris G, Lacroix A. Management of patients with Cushing's disease: a Canadian cost of illness analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2014;21:e508-e517.
18. Gatti R, Antonelli G, Prearo M. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin Biochem* 2009;42:1205-1217.
19. Oßwald A, Plomer E, Dimopoulou C, et al. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2014;171:209-215.
20. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, et al. Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3939-3948.

21. Dabrh A, Singh Ospina N, Al Nofal A, et al. Predictors of biochemical remission and recurrence after surgical and radiation treatments of Cushing disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2016;22:466-75.
22. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2008;158:91-99.
23. Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelzon L; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: Diagnosis of recurrence in Cushing's disease. *Endocr. Pract* 2016;22:1436-1448.
24. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, de Krijger RR, Waaijers M, Mooij DM, et al. Dopamine receptor expression and function in human normal adrenal gland and adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4493-502.
25. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment. Should we start with cabergoline or ketoconazole? *Pituitary.* 2014;17(2):109–117.
26. Valassi E, Crespo I, Gich I, et al. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Nov;77(5):735–742.
27. Colin P, Delemer B, Nakib I, et al. [Unsuccessful surgery of Cushing's disease. Role and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy]. *Neurochirurgie.* 2002 May;48(2–3Pt 2):285–293.
28. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update. *J Endocrinol.* 2014 Nov;223(2):R19–39.
29. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99 (5):1623–1630.
30. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 1997 Jan 16;336(3):172–177.

31. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, et al. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol*. 2007 Aug;84(1):79–84.
32. Budyal S, Lila AR, Jalali R, et al. Encouraging efficacy of modern conformal fractionated radiotherapy in patients with uncured Cushing's disease. *Pituitary*. 2014 Feb;17(1):60–67.
33. Thakkar K, Lila A, Sarathi V, et al. Cabergoline may act as a radioprotective agent in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Jan;92(1):55–62.