

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

**DINÁMICAS DE ACTH Y CORTISOL EN EL
POSTOPERATORIO INMEDIATO DE LA
ENFERMEDAD DE CUSHING, COMO
PREDICTORES DE REMISIÓN**

TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
GRADO EN MEDICINA

Presentado por:
PABLO RIESGO SANCHIS

Dirigido por:
DRA. CARMEN FAJARDO MONTAÑANA

Valencia, a 8 de Mayo de 2022



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA



ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	9
2. INTRODUCCIÓN. Enfermedad de Cushing.....	11
2.1. Clínica.....	11
2.1.1. Complicaciones.....	13
2.2. Genética.....	14
2.3. Diagnóstico	15
2.4. Tratamiento.....	16
2.4.1. Tratamiento quirúrgico.	16
2.4.2. Tratamiento farmacológico.....	17
2.4.3. Radioterapia.....	18
2.4.4. Adrenalectomía bilateral.....	19
2.5. Criterios de curación de enfermedad de Cushing.....	19
2.5.1. Factores dependientes del adenoma.....	20
2.5.2. Factores dependientes de la cirugía.....	20
2.5.3. Factores clínicos.....	20
2.5.4. Factores bioquímicos.....	21
2.6. Justificación.....	23
3. HIPÓTESIS.	24
4. OBJETIVOS.....	24
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
5.1. Procedimiento.....	25
5.2. Parámetros recogidos.....	29
5.2.1. Variables personales, antropométricas y clínicas prequirúrgicas..	29



5.2.2. Exploraciones complementarias prequirúrgicas.....	29
5.2.3. Tiempo de realización de cirugía.....	29
5.2.4. Variables analíticas pre y posquirúrgicas.....	29
5.2.5. Variables quirúrgicas.....	30
5.2.6. Complicaciones postoperatorias.....	30
5.2.7. Variables posquirúrgicas.....	31
5.3. Análisis estadístico.....	32
5.4. Aspectos éticos.....	32
6. RESULTADOS.....	34
6.1. Análisis descriptivo de la serie de pacientes.....	34
6.1.1. Características sociodemográficas, antropométricas y tiempo de seguimiento.....	34
6.1.2. Variables clínicas prequirúrgicas.....	34
6.1.3. Variables dependientes de la cirugía.....	34
6.1.4. Análisis de parámetros postquirúrgicos.....	37
6.1.5. Criterios de curación y persistencia.....	37
6.1.6. Recidiva.....	38
6.1.7. Exitus.....	39
6.2. Análisis comparativo.....	40
6.2.1. Criterios de curación vs persistencia.....	40
6.2.2. Criterios de recidiva.....	47
6.2.3. Tamaño de adenoma en RMN preoperatoria.....	51
6.2.4. Curvas COR.....	58
6.2.5. Patrones de dinámicas de cortisol y ACTH tras la cirugía.....	61
7.DISCUSION.....	65



8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	70
9.CONCLUSIONES.....	71
10.BIBLIOGRAFIA.....	73



ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS:

FIGURAS:

Figura 1. Fenotipo característico del síndrome de Cushing.....	12
Figura 2. Determinaciones de laboratorio incluidas en el perfil basal hipofisario. Protocolo Hospital Universitario de la Ribera.....	26
Figura 3. Frecuencia de tamaños de los adenomas en la RMN preoperatoria.....	34
Figura 4. Frecuencia de identificación del adenoma durante la cirugía.....	35
Figura 5. Frecuencia de grados de resección tumoral.....	35
Figura 6. Frecuencia de presencia y ausencia de resto tumoral en RMN postoperatoria.....	36
Figura 7. Frecuencia de curación y persistencia.....	38
Figura 8. Frecuencia de recidivas.....	39
Figura 9. Frecuencia de exitus de pacientes durante el seguimiento.....	40
Figura 10. Niveles de cortisol en pacientes con persistencia y no persistencia.....	42
Figura 11. Tiempo empleado en alcanzar el nadir cortisol entre pacientes en persistencia y no persistencia.....	42
Figura 12. Niveles de ACTH en pacientes con persistencia y no persistencia.....	43
Figura 13. Tiempo empleado en alcanzar el nadir ACTH entre pacientes en persistencia y no persistencia.....	43
Figura 14. Niveles de ACTH al alta en pacientes con persistencia y no persistencia.....	44
Figura 15. Identificación del adenoma en la cirugía y tasa de persistencia y curación.....	45
Figura 16. Grado de resección tumoral y posterior tasa de persistencia y curación.....	46
Figura 17. Exitus entre los pacientes en persistencia y curación.....	47
Figura 18. Variaciones en el valor de nadir ACTH entre pacientes no recidivantes y pacientes en recidiva.....	49
Figura 19. Diferencia en el tiempo de tratamiento con glucocorticoides entre pacientes sin y con recidiva.....	50
Figura 20. Tamaño del adenoma en la RMN preoperatoria y tasa de recidiva.....	51
Figura 21. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y niveles de nadir de cortisol medio.....	53
Figura 22. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y tiempo empleado en alcanzar el nadir cortisol.....	54



Figura 23. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y niveles medios de ACTH.....	55
Figura 24. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y tiempo empleado en alcanzar el nadir ACTH.....	56
Figura 25. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y niveles medios de ACTH al alta.....	57
Figura 26. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y niveles medios de descenso de ACTH en las primeras 24 horas.....	58
Figura 27. Curva cor para persistencia y ACTH al alta.....	59
Figura 28. Curva cor para recidiva y nadir ACTH (valor).....	60
Figura 29. Patrón de cortisol en pacientes con criterios de curación.....	61
Figura 30. Patrón de cortisol en pacientes con criterios de persistencia de EC.....	62
Figura 31. Patrón de ACTH en pacientes con criterios de curación.....	63
Figura 32. Patrón de ACTH en pacientes con criterios de persistencia de EC.....	64

TABLAS:

Tabla 1. Parámetros hormonales postquirúrgicos.....	37
Tabla 2. Características cuantitativas clínicas y hormonales entre pacientes que cumplen criterios de curación y/o persistencia.....	41
Tabla 3. Identificación del adenoma en la cirugía y tasa de persistencia y curación.....	44
Tabla 4. Grado de resección tumoral y posterior tasa de persistencia y curación.....	45
Tabla 5. Tasa de exitus entre los pacientes en persistencia y curación.....	46
Tabla 6. Características cuantitativas clínicas y hormonales entre pacientes que cumplen o no criterios de recidiva.....	48
Tabla 7. Diferencias en el tamaño de adenoma en RMN preoperatoria entre pacientes con y sin recidiva.....	50
Tabla 8. Características cuantitativas clínicas y hormonales entre pacientes con diferentes tamaños de adenoma en la RMN preoperatoria.....	52

1. RESUMEN

En diferentes estudios se ha descrito que un valor de cortisol < 2 mcg/dL en el postoperatorio inmediato de pacientes con enfermedad de Cushing puede ser un predictor de remisión, sin embargo, el valor pronóstico de los niveles de ACTH en cuanto a predicción de remisión y/o recidiva ha sido menos descrito.

OBJETIVO: El objetivo principal del estudio es describir las dinámicas de ACTH y cortisol en el postoperatorio inmediato de la EC, y valorar su posible utilidad como predictores de remisión de la enfermedad.

PACIENTES: 75 pacientes estudiados prospectivamente (77,3% mujeres), con una edad media de $45,48 \text{ años} \pm 13,34$, intervenidos quirúrgicamente por EC en el hospital de la Ribera (Diciembre 2005 hasta Marzo 2020) con un tiempo medio de seguimiento de 95,36 meses (4-193 meses). Los valores postoperatorios de ACTH y cortisol fueron medidos cada 4-6 horas sin realizar tratamiento sustitutivo.

RESULTADOS: Durante el seguimiento el 88% de los pacientes (66 casos) presentaron criterios de curación, con recidiva posterior en el 27,27 % (18 casos).

En los casos que alcanzaron remisión de la EC se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de nadir de cortisol (2,72 vs 14,04 mcg/dL; $p=0,007$) y ACTH (11,46 vs 42 pg/mL; $p=0,036$), tiempos que se tarda en alcanzarlos, valor de ACTH al alta (12,21 vs 54,4 pg/mL; $p=0,012$), así como en la velocidad de descenso de ACTH en las primeras 24 horas (-0,76 vs -3 pg/mL/h) y hasta alcanzar el nadir (1,34 vs 0,37 pg/mL/h; $p=0,032$). Un valor $< 20,1$ pg/mL en la última determinación de ACTH previa al alta, orienta a remisión de EC con una sensibilidad (S) 100 % y una especificidad (E) 85,9 %.

En los casos que no recidivan se encuentra diferencias estadísticamente significativas en el valor de nadir de ACTH (10,04 vs 15,28 pg/mL; $p=0,019$) y en el tiempo de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (21,4 vs 10,6 meses; $p=0,039$). Siendo el valor nadir de ACTH que nos orienta a no recidiva $< 8,75$ pg/mL, con una sensibilidad (S) 88,2% y una especificidad (E) 54,3%. Existen diferencias en la dinámica de ACTH en función del tamaño del adenoma.

CONCLUSIONES: - Los valores de ACTH nadir, así como el menor tiempo en alcanzarlo y el valor de ACTH al alta son predictores de remisión de la EC.



- Un valor $< 20,1$ pg/mL en la última determinación de ACTH previa al alta, orienta a remisión de EC, mientras que el valor de nadir ACTH $< 8,75$ pg/mL tiene valor pronóstico como predictor de no recidiva.



1. INTRODUCCIÓN

La OMS define la enfermedad de Cushing (EC) como una alteración del estado fisiológico que se produce como consecuencia de una secreción aumentada de cortisol, secundaria a la producción aumentada de ACTH por un tumor hipofisario. La EC es la causa más frecuente de síndrome de Cushing endógeno y, en comparación con otras causas de hipercortisolismo, la calidad de vida de los pacientes afectados de esta enfermedad es peor, con un aumento del riesgo de mortalidad a 5 años, por lo que cobra especial importancia la detección de la enfermedad e instauración de tratamiento de manera precoz.

Este síndrome recibe su nombre en honor al padre de la neurocirugía moderna, el Dr. Harvey W. Cushing, quien describió en 1932 el adenoma basófilo hipofisario como causa de la EC.

2.1. Clínica

Los síntomas de la EC son sistémicos y similares a los que se producen en cualquier otro estado de hipercortisolismo (figura 1). Entre los síntomas más destacables se encuentran⁽¹⁾:

- **Obesidad:** uno de los signos más frecuentes de EC, visto en más del 50% de los enfermos y que establece el fenotipo característico de estos pacientes. Se trata de una obesidad de predominio central en la parte superior del cuerpo (obesidad de tipo troncular), con importante depósito en cara (“facies en luna llena”), abdomen y parte posterior del cuello (“giba de búfalo”)⁽²⁾, en cambio las extremidades se encuentran adelgazadas por atrofia muscular.
- **Hirsutismo, acné, estrías rojo vinosas, disminución de la libido, alteraciones en la menstruación (oligoamenorrea), disfunción eréctil e infertilidad.**
- **Síndrome metabólico:** diabetes mellitus (o intolerancia a la glucosa), aumento de los niveles en sangre de colesterol y triglicéridos, aumento de la tensión arterial (en más del 80 % de casos, de difícil control) ; todos ellos son importantes factores de riesgo cardiovascular⁽³⁾.
- **Osteoporosis:** disminución de la densidad ósea con desarrollo de fracturas patológicas fundamentalmente a nivel vertebral, constituyendo una importante causa de morbilidad y discapacidad en estos pacientes.

- Miopatía: debilidad muscular proximal progresiva, de predominio en miembros inferiores, cursando con incapacidad para levantarse desde la posición de sedestación, subir escaleras, etc ⁽⁴⁾ .
- Alteraciones psiquiátricas: la depresión el trastorno psicológico más frecuente⁽⁵⁾.
- Astenia.
- Aumento de la susceptibilidad a infecciones: debido a que los corticoides ejercen una acción inhibitoria sobre el sistema inmunitario, el hipercortisolismo de estos pacientes provoca una involución del tejido linfoide y en consecuencia una linfopenia.
- Delgadez y atrofia cutánea acompañada de hiperpigmentación (esta ultima dependiente de los niveles de ACTH).
- Fragilidad vascular aumentada con predisposición a aparición de hematomas.
- Síntomas derivados del efecto masa que ejerce el adenoma hipofisario sobre estructuras adyacentes. Su incidencia se correlaciona con tamaño tumoral y es más probable cuanto mayor sea este. El más frecuente es la cefalea, seguido de la aparición de déficits hormonales adenohipofisarios, la alteración del campo visual secundaria a compresión del quiasma óptico (característicamente una hemianopsia bitemporal) y la diplopía en casos de alteración de la función de nervios óculo-motores por invasión del seno cavernoso.



Figura 1. Fenotipo característico del síndrome de Cushing.

2.1.1 Complicaciones:

Todas las estrategias destinadas al manejo de la EC, deben de considerar las diferentes comorbilidades y complicaciones asociadas a la enfermedad, dado que pueden comprometer la salud y calidad de vida del paciente. Siendo así necesaria su prevención y su tratamiento de forma paralela o incluso en ocasiones de forma previa al tratamiento etiológico de la EC.

- **Hipercoagulabilidad:** los pacientes con un síndrome de Cushing endógeno, presentan una incidencia de eventos tromboembólicos diez veces mayor con respecto a los pacientes que presentan adenomas hipofisarios de tipo no funcionantes.

Lo que relaciona directamente a la EC con un riesgo aumentado de padecer eventos tromboembólicos.

El riesgo de padecer un evento tromboembólico permanece elevado durante los primeros meses tras la cirugía de la EC, indicando así que el estado hipercoagulativo no es inmediatamente reversible tras conseguir la normalización de los niveles de cortisol⁽⁶⁾.

Gracias a estudios retrospectivos, se conoce que la administración de trombopprofilaxis extendida por 30 días, puede disminuir la incidencia de eventos tromboembólicos postoperatorios^(7, 8).

También paradójicamente, los pacientes con EC tienen un riesgo aumentado de padecer sangrados, siendo en este caso debido a la fragilidad capilar y cutánea.

- **Enfermedad cardiovascular:** el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con EC persiste a pesar de haberse establecido un tratamiento adecuado y un control satisfactorio de la enfermedad^(9, 10).
- **Alteraciones óseas:** la fragilidad ósea es una de las complicaciones más tempranas y frecuentes de los pacientes con hipercortisolismo persistente, constituyendo las fracturas la primera manifestación clínica de este cuadro. Hallándose fracturas vertebrales en el 30-50% de los pacientes⁽¹¹⁾.

Tras el tratamiento de la enfermedad de Cushing y la resolución del hipercortisolismo, algunos pacientes siguen presentando alto riesgo de fractura de forma persistente, siendo este riesgo superior en hombres que en mujeres.

Se ha demostrado como el tratamiento convencional de la osteoporosis (bifosfonatos, suplementos de calcio y vitamina D), puede lograr una mejoría más precoz de la fragilidad ósea, en comparación a la normalización de los niveles de cortisol de forma aislada⁽¹²⁾.



- Déficit de hormona de crecimiento: el hipercortisolismo ya sea endógeno o exógeno, inhibe la secreción de la hormona de crecimiento, produciendo de forma consecuente una disminución en los niveles séricos de IGF-1. Este cuadro se produce más frecuentemente en mujeres y en pacientes jóvenes, ocasionando un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, disminución de la densidad ósea, fracturas y con todo ello, peor calidad de vida^(13, 14, 15).
- Otras complicaciones:
 - Incremento del riesgo de infecciones: se producen complicaciones asociadas a infecciones severas, hasta en el 42% de los pacientes⁽¹⁶⁾.
 - Hipopituitarismo: hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotropo, infertilidad, etc.
 - Miopatía proximal: característica de la enfermedad de Cushing y puede persistir a pesar de la remisión analítica^(17, 18).
 - Exacerbación de patologías autoinmunes preexistentes.

2.2 Genética

Los adenomas hipofisarios corticotropos son predominantemente esporádicos, es decir, no presentan base genética hereditaria.

Se han encontrado mutaciones en USP8 (*ubiquitin specific peptidase 8*) en el 30-60% de los adenomas corticotropos, y sus niveles se han estudiado como predictores de la posibilidad de recurrencia del tumor tras la cirugía transesfenoidal⁽¹⁹⁾, y suponen una ventana a la investigación de terapias más dirigidas y personalizadas en el futuro.

Estos adenomas suelen expresar de forma abundante EGFR (*epidermal growth factor receptor*), por medio del cual se induce la producción y liberación de ACTH⁽²⁰⁾, causante del hipercortisolismo.

En cuanto a los casos familiares de pacientes con síndromes tumorales hereditarios, como son MEN1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*) y FIPA (*familial isolated pituitary adenoma*), es poco frecuente que se desarrollen adenomas corticotropos.

2.3 Diagnóstico

En una reciente publicación de la Pituitary Society se actualizan las guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la EC. En ella se establecen recomendaciones y se presentan algoritmos, basados en la evidencia disponible, para su manejo⁽⁶⁾.

El diagnóstico de la EC requiere en primer lugar la demostración de la existencia de un estado de hipercortisolismo y, en segundo lugar, el diagnóstico de un origen central o hipofisario por hiperproducción de ACTH, como causa de la elevación de los niveles de cortisol ⁽²¹⁾.

El diagnóstico de un estado de hipercortisolismo o síndrome de Cushing precisa la demostración de la existencia de una elevación de los niveles de cortisol biodisponible, de la existencia de un ritmo circadiano anómalo en la secreción de cortisol y de la ausencia del control hipotalámico sobre dicha producción anómala. Estos son los test a usar en el screening inicial del síndrome de Cushing:

- **Cortisol libre urinario (CLU) en orina de 24 horas:**

Permite confirmar la existencia de una elevación del cortisol biodisponible si la función renal esta preservada. Sus resultados pueden verse influidos por factores como el género, índice de masa corporal, volumen urinario o ingesta de sodio y dependen además de una adecuada recogida de orina por parte del paciente. Para reducir la influencia de estos factores, que pueden ser causa de una variabilidad de resultados intraindividual, se recomienda realiza al menos dos o tres determinaciones ⁽²²⁾ .

- **Cortisol salival nocturno (CSN):**

Permite confirmar la anormalidad en el ritmo circadiano de secreción de cortisol, excepto en el caso de pacientes que no mantengan ciclos estables de vigilia y sueño. Se recomienda también en este caso la utilización de dos o tres determinaciones de CSN a las 23:00 horas utilizando técnicas analíticas de inmunoensayo, aunque este test no esta validado ni disponible en todos los centros ⁽²²⁾ .

- **Frenación con 1 mg de dexametasona (DXM):**

Para confirmar la ausencia de control hipotalámico sobre dicha producción autónoma de cortisol. En la EC la secreción elevada de cortisol es secundaria a un estímulo anómalo por secreción de ACTH de origen tumoral que no responde a la regulación fisiológica por el hipotálamo. La prueba consiste en la administración a las 23:00 horas de un 1 mg

de DXM y se considera que no existe respuesta normal si los valores de cortisol basal a las 08:00 horas de la mañana se encuentran elevados, con un nivel superior a 1,8 µg/dL (23).

La sensibilidad global de estos test es superior al 90%. La ausencia de frenación en los niveles de cortisol matutino tras administración de DXM es la prueba analítica de mayor sensibilidad, mientras que la elevación de niveles de CSN es la de mayor especificidad.

Para la confirmación del hipercortisolismo es necesario repetir la prueba de cribado patológica y en casos dudosos descartar la situación de pseudo-Cushing mediante la frenación con 2 mg de DXM (que puede acompañarse de estímulo posterior con CRH) o determinación de cortisol plasmático nocturno.

Si se demuestra dependencia de ACTH, con valores > 20 , la causa más común es la existencia de un adenoma hipofisario corticotropo, por lo que debe realizarse una resonancia magnética nuclear (RMN). No obstante, hasta en un 30% de los casos de hipercortisolismo ACTH dependiente, la RMN no permite detectar la presencia de un tumor hipofisario. En este caso se plantea descartar un origen ectópico de la hipersecreción de ACTH (la causa más frecuente es un tumor carcinoide bronquial), mediante la realización de un TAC tóraco-abdomino-pélvico con contraste. Si se descarta la existencia de una lesión potencialmente causante de secreción ectópica de ACTH, y también en los casos donde el tamaño del adenoma hipofisario es < 6 mm, se considera indicada la realización de un cateterismo de senos petrosos con estímulo de CRH con el objetivo de demostrar el origen central de la hipersecreción de ACTH.

Se estima que el diagnóstico se retrasa de media 2 años y en ocasiones no se produce hasta muchos años después del inicio de la enfermedad.

2.4 Tratamiento

2.4.1 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección de la EC es la extirpación quirúrgica del adenoma hipofisario vía endonasal transesfenoidal, considerándose remisión de enfermedad en aquellos pacientes en

los que se alcanza el nadir de cortisol postoperatorio ($<2 \mu\text{g/dL}$), lo cual sucede en el 80% de los microadenomas y 60% de macroadenomas aproximadamente, si la cirugía es llevada a cabo por un cirujano experimentado⁽⁶⁾.

La repetición de la intervención quirúrgica puede ser considerada en aquellos pacientes con evidencia analítica de EC asociada a imagen de adenoma hipofisario en RMN^(24, 25, 26, 27, 28) si este es, por su ubicación, potencialmente reseccable.

2.4.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la EC tiene por objetivo el control del hipercortisolismo en aquellos pacientes que se encuentran en situación de persistencia, recaída o recurrencia de la EC, no candidatos a cirugía, pacientes que rechazan la cirugía o para control de los niveles de cortisol en pacientes a la espera del efecto de la radioterapia.

Los grupos de fármacos que se pueden emplear son:

- Inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal:
 - Ketoconazol, Levoketoconazol.
 - Osilosdrat: aprobado por la FDA para uso terapéutico en pacientes con EC en los que la cirugía no es una opción o no ha sido curativa.
 - Metirapone.
 - Mitotane: adrenolítico.
 - Etomidato: De uso hospitalario y administración intravenosa. Estudios retrospectivos muestran un control de los niveles séricos de cortisol con este fármaco de aproximadamente el 100% de los casos. Considerándose por ello apropiado para el tratamiento inmediato del hipercortisolismo severo.
- Fármacos que actúan a nivel hipofisario.
 - Análogos de somatostatina:
 - Pasireotida: es el análogo de elección por su afinidad por el receptor tipo 5 de la somatostatina, más presente en pacientes con EC. Es un fármaco con el que se reduce el volumen tumoral y que puede provocar como efecto secundario una hiperglucemia.
 - Agonistas de la dopamina
 - Cabergolina: por su efecto sobre el receptor tipo 2 de la dopamina puede reducir los niveles de ACTH y el tamaño tumoral. Su principal problema es el fenómeno



de escape que aparece en un tercio de los pacientes y que para que sea efectivo suele ser necesario utilizar dosis más altas que en el prolactinoma.

- Antagonistas periféricos del receptor de glucocorticoides:
 - Mifepristona: aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiperglucemia en la enfermedad de Cushing, requiriendo una monitorización próxima por su alto riesgo de insuficiencia suprarrenal. Su principal inconveniente es la ausencia de marcador hormonal para monitorizar su efecto.

De elección como primer escalón de tratamiento farmacológico suelen ser empleados los inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal, debido a su alta eficacia demostrada.

2.4.3 Radioterapia

La radioterapia es empleada principalmente como terapia adyuvante en pacientes con persistencia o recurrencia de la EC tras la cirugía de resección tumoral o para tumores de comportamiento agresivo^(29, 30).

Estudios recientes muestran con el empleo de radiocirugía estereotáctica, incluyendo radioterapia selar completa, mejores valores de remisión analítica⁽³¹⁾.

Se ha descrito en la literatura que los niveles de control tumoral son mejores en aproximadamente el 95% de los pacientes tratados con radiocirugía estereotáctica, mostrando disminución o estabilidad del volumen tumoral en su análisis mediante RMN⁽³²⁾. Es por ello, por lo que se considera que la radiocirugía estereotáctica puede llegar a ser empleada como medida terapéutica inicial en aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico o que rechacen la cirugía.

Por lo general, existe un tiempo de latencia prolongado entre el momento del tratamiento radioterápico y la remisión de enfermedad tras el mismo. Por este motivo está indicada en ese intervalo temporal, la administración de tratamiento farmacológico para un mejor control del hipercortisolismo.

Con respecto a los efectos adversos derivados de la radioterapia, tanto convencional como estereotáctica fraccionada o radiocirugía, el efecto adverso más común es el

hipopituitarismo, que se produce en el 25-50% de los pacientes tratados y cuya incidencia se incrementa con el paso del tiempo tras la irradiación. Los riesgos de malignización secundaria o aparición de tumores radio-inducidos o el daño de nervios craneales son bajos y son inferiores si se opta por la técnica de radioterapia estereotáctica o radiocirugía frente a la radioterapia convencional⁽³³⁾.

En los pacientes sometidos a radioterapia, va a ser necesaria una monitorización de los niveles de hormonas hipofisarias de por vida, para evitar el desarrollo de hipopituitarismo, así como también siempre se debe tener en consideración el posible riesgo de desarrollo de una neoplasia secundaria en la zona irradiada.

2.4.4 Adrenalectomía bilateral

La extirpación de ambas glándulas suprarrenales es una medida terapéutica que puede plantearse en casos de pobre respuesta al tratamiento y persistencia de hipercortisolismo grave. Con esta terapia se alcanza un control inmediato de los niveles de cortisol, con la resultante insuficiencia suprarrenal permanente que va a requerir de tratamiento sustitutivo de por vida con glucocorticoides y mineralocorticoides ⁽³⁴⁾.

Es por ello por lo que en la mayoría de centros es considerada como el último escalón terapéutico, después de que el resto de medidas no hayan sido eficaces.

2.5 Criterios de curación de enfermedad de Cushing tras cirugía.

Uno de los puntos de mayor controversia en cuanto al manejo de la EC, es que no existe un consenso acerca de los criterios de curación de la enfermedad tras la cirugía, haciendo más complejo su seguimiento y siendo necesaria la valoración por parte de un equipo multidisciplinar formado por neurocirujanos, neurorradiólogos y endocrinólogos expertos. A su vez, la definición de recurrencia tampoco está claramente establecida ya que mientras algunos autores consideran la presencia de datos de hipercortisolismo, otros valoran la ausencia de respuesta a pruebas de frenación, la pérdida de ritmo circadiano con eucortisolismo o una combinación de varios criterios, lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar las tasas de recurrencia que no son comparables entre las distintas series.

Se ha descrito que la tasa de recurrencia de la EC en el seguimiento a largo plazo, oscila entre el 5 - 25%.

Además, el pronóstico de remisión del paciente a largo plazo, una vez extirpado el tumor, va a depender de diversos factores: dependientes del adenoma, dependientes de la cirugía, clínicos y bioquímicos ⁽²¹⁾.

2.5.1 Factores dependientes del adenoma:

El tamaño del tumor, su extensión, agresividad y la identificación preoperatoria del tumor por medio de técnicas de imagen, están claramente relacionados con los resultados tras la cirugía.

Por norma general, los pacientes con macroadenomas (tumores > 10 mm) y con extensión extraselar presentan una incidencia de curación mucho más baja, con respecto a los pacientes con microadenomas (tumores < 10 mm).

Los tumores con células de Croke en su histología presentan un comportamiento más agresivo, siendo en su mayoría macroadenomas.

2.5.2 Factores dependientes de la cirugía:

El factor pronóstico de remisión dependiente de cirugía más importante, es la experiencia del neurocirujano que realiza la intervención. Así, los microadenomas en manos expertas pueden alcanzar una tasa de remisión de hasta el 95% de los casos⁽³⁵⁾.

La cirugía transesfenoidal constituye la medida terapéutica de elección para el tratamiento de la EC, pese a ello, esta presenta unos resultados muy variables en cuanto a porcentajes de remisión de la enfermedad, encontrándose estos valores en un rango del 60-90% de los casos (36, 37, 38, 39).

La identificación del tejido adenomatoso por parte del cirujano durante la intervención y su confirmación histológica se han descrito también como factores de buen pronóstico.

En caso de reintervención por persistencia o recidiva, los resultados de la cirugía son peores.

2.5.3 Factores clínicos:

Tras la cirugía, algunos pacientes presentan una drástica y rápida resolución de la clínica, sin embargo, en la mayoría de los casos se precisa de un mayor tiempo de seguimiento. Además a pesar de la normalización bioquímica postoperatoria, puede existir a largo plazo un efecto negativo del hipercortisolismo, manifestándose como persistencia del riesgo cardiovascular incrementado a 5 años, falta de restauración del patrón dipper nocturno,



persistencia de la hipertensión arterial, alteración de la tolerancia a glucosa y disfunción cognitiva⁽²¹⁾.

La necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo con glucocorticoides, así como la mayor duración del mismo, se relacionan con una menor tasa de recurrencia ^(40, 41).

2.5.4 Factores bioquímicos:

Con el término dinámica se hace referencia a los cambios en los valores plasmáticos de cortisol y ACTH que se producen en el tiempo tras la resección del adenoma. Las características de estas variaciones o dinámicas pueden tener un valor pronóstico para la remisión y/o recurrencia de la EC.

- **Cortisolemia basal:**

Se ha descrito que cortisolemias inferiores a 2 mcg/dL en las primeras 48 horas tras la cirugía se asocian con remisión a largo plazo de la EC ⁽²¹⁾. Sin embargo, el problema radica en que no existe unanimidad en la literatura sobre el punto de corte exacto ni en el momento en el que es más rentable su determinación.

En un estudio reciente, se ha demostrado el alto valor predictivo positivo de esta prueba, donde el 90% de las remisiones se producían en pacientes con cortisolemias postoperatorias inferiores a 1,8 mcg/dL, lo cual no excluye la posibilidad de recurrencia durante el seguimiento.

Las recidivas se producen más frecuentemente en pacientes con secreción cíclica de cortisol previa a la cirugía, sucediendo esto más frecuentemente en macroadenomas.

Para poder valorar correctamente los resultados de esta prueba, es necesario conocer si el paciente estaba recibiendo tratamiento preoperatorio para controlar el hipercortisolismo y hasta que momento, ya que en caso de recibir tratamiento, se verán alterados los resultados de la prueba.

A su vez, la utilización postoperatoria de glucocorticoides puede dar lugar a una inhibición de la liberación de ACTH por parte de las células tumorales que queden libres en el lecho tumoral tras la intervención y ocasionar con ello una falsa reducción de los niveles de cortisol plasmáticos, alcanzándose con ello el nadir y un falso pronóstico de remisión, pudiendo presentar en el futuro una recidiva.

Es este el motivo por el cual en varios grupos, se propone la monitorización postoperatoria inmediata del paciente con EC en ausencia de tratamiento con glucocorticoides, pudiéndose así conocer el resultado real de la cirugía y evitar interferencias en la valoración ⁽⁴²⁾.

- **Cortisol libre urinario (CLU) y frenación con dexametasona:**

Ambas pruebas tienen un menor valor pronóstico de remisión, con respecto a la cortisolemia postoperatoria.

El CLU puede dar información adicional en situaciones en las que la medición del cortisol sérico tenga unos resultados dudosos, y su normalización se asocia a mejoría clínica significativa.

Con la medición del CLU un resultado inferior a 20 mcg/24h es sugerente de remisión, un valor dentro del rango normal puede ser un motivo de confusión, y valores por encima del límite de normalidad indican persistencia del tumor ⁽⁴³⁾.

- **Cortisol salivar nocturno:**

Con respecto a esta prueba varios autores proponen que sea implementada para el seguimiento de los pacientes con EC, por las ventajas que posee con respecto al CLU, que son principalmente la facilidad en la recogida de la muestra y su menor variabilidad interindividual.

La determinación periódica del cortisol salivar nocturno en el postoperatorio de los pacientes con EC, ha mostrado tener una alta sensibilidad (en torno al 90-100%) para detectar fallos de la cirugía y recidivas, así como una sensibilidad del 98% cuando se utiliza un punto de corte inferior a 2 ng/mL⁽⁴⁴⁾.

- **Corticotropina (ACTH):**

La medición de los valores de ACTH postoperatoria ha sido mucho menos utilizada y estudiada con respecto a la medición del cortisol plasmático postoperatorio, sin embargo, su valor pronóstico parece ser similar al del cortisol.

Con respecto a esta prueba, algunos autores han llegado a establecer un límite de ACTH < 10- 20 pg/dL, por debajo del cual se puede identificar a los pacientes en probable remisión, y como marcador de resección del adenoma⁽⁴⁵⁾.

No obstante, se debe tener en cuenta que estos valores de ACTH pueden verse afectados y mostrar un pico transitorio postquirúrgico, por la manipulación hipofisaria durante la cirugía.

- **Test de la hormona liberadora de corticotropina (CRH):**

Una respuesta normal o exagerada de cortisol o ACTH tras la administración de CRH en el postoperatorio de un paciente con EC, se ha descrito como factor de mal pronóstico e indicador de riesgo de recurrencia, debido a la persistencia de tejido tumoral no resecado.

- **Test con desmopresina (ADH):**

La utilización de esta prueba tiene una baja sensibilidad tanto para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing como para la valoración de la remisión durante el seguimiento postoperatorio de la EC.

Su utilidad se encuentra únicamente en aquellos pacientes que presentan una respuesta positiva a la administración de ADH en el preoperatorio, en los cuales puede ser un factor predictor de curación de la EC en el postoperatorio si presentan una pérdida de la respuesta del cortisol y ACTH plasmática tras la administración de la ADH⁽⁴⁶⁾.

- **Test de supresión con dexametasona tras la desmopresina:**

Es una prueba con baja especificidad y bajo valor predictivo positivo, que se ha tratado de emplear para mejorar la especificidad del test con desmopresina, dado que la dexametasona inhibe la liberación de glucocorticoides por las células corticotropas normales, sin embargo, células tumorales corticotropas pueden seguir respondiendo a la desmopresina⁽⁴⁷⁾.

Para la interpretación de los resultados, es de gran importancia conocer si el paciente ha recibido tratamiento con corticoides en el perioperatorio.

2.6 Justificación

Este estudio analiza a una serie amplia de pacientes con una patología poco prevalente como es la EC, tratada en un centro de referencia en el manejo de la patología hipofisaria.

En cuanto al análisis inmediato de los resultados quirúrgicos en la EC, la medición de los niveles plasmáticos de cortisol, es una de las técnicas más conocidas, sin embargo no es empleada de rutina por todos los centros, realizándose en la mayor parte de ellos una

administración precoz de corticoides que altera los resultados e impide su valoración con fines pronósticos.

Asociado a la medición de los niveles de cortisol en el postoperatorio de la EC, se considera también importante que de forma concomitante se lleve a cabo la medición de los niveles de ACTH, para conocer el valor nadir y ver si este se encuentra dentro del rango que predice remisión. Sin embargo, la medición de los valores de ACTH ha sido mucho menos utilizada y estudiada con respecto a la medición del cortisol plasmático postoperatorio, a pesar de que su valor pronóstico parece ser similar al del cortisol.

El comportamiento tanto de la ACTH como del cortisol en el postoperatorio inmediato puede ser variable, con patrones de dinámica diferentes, y con posible aparición de pico de ACTH y cortisol secundarios a la manipulación quirúrgica, que pueden retrasar los descensos de estas hormonas y con ello la predicción de remisión o recurrencia de la enfermedad.

La inexistencia de estudios publicados en los que se analicen en profundidad los niveles de ACTH postquirúrgicos y sus distintos patrones dinámicos, como factores pronósticos de remisión de la EC, constituye la principal justificación de este trabajo.

3. HIPÓTESIS

Aunque se ha descrito que un nadir de cortisol $< 2 \mu\text{g/dl}$ tras la cirugía de la EC puede ser pronóstico de remisión ⁽²¹⁾, es necesaria la medición del valor de ACTH concomitante en el postoperatorio inmediato. El nadir de ACTH y el tiempo que tarda en alcanzarse, tiene valor pronóstico independiente a la cifra de cortisolemia alcanzada en el nadir. Así, a menor valor de ACTH mayor tasa de remisión y menos probabilidad de recidiva.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es describir la dinámica de ACTH y cortisol en el postoperatorio inmediato de la EC ($< 72\text{h}$), como predictores de remisión de la enfermedad.

Como objetivos secundarios nos planteamos:

- Conocer el valor nadir de ACTH que predice mejor remisión y ausencia de recurrencia de la EC.
- Evaluar si la velocidad de descenso de ACTH podría tener un valor pronostico independiente del nadir alcanzado, para la remisión precoz de la enfermedad.
- Analizar la posible utilidad de la determinación en ayunas de ACTH previa al alta hospitalaria como sustituto del valor nadir de ACTH, en la predicción de remisión de la EC.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es prospectivo, en el cual se estudia a pacientes procedentes de diferentes centros de la comunidad valenciana y Murcia, intervenidos quirúrgicamente por EC, desde Diciembre de 2005 hasta Marzo de 2020, para la realización de un estudio descriptivo longitudinal donde se analiza la variación en los niveles de cortisol y ACTH en el postoperatorio inmediato y su relación con la remisión y recidiva de la enfermedad.

5.1 Procedimiento

En los pacientes con diagnóstico de EC, que no presentan contraindicaciones para la cirugía y tras la firma del consentimiento informado, se siguen las pautas del manejo perioperatorio de tumores selares del Hospital Universitario de la Ribera.

Para el tratamiento de estos pacientes se precisa de un abordaje multidisciplinar, por lo que se ha constituido un equipo de trabajo formado por especialistas en endocrinología, radiología, análisis clínicos, oftalmología, ORL, medicina intensiva, anatomía patológica, radioterapia, oncología y neurocirugía.

En primer lugar, el proceso se inicia con la valoración del paciente por parte de un endocrinólogo, realizándose tanto el diagnóstico de tumor hipofisario como del tipo concreto de tumor, en base a su funcionalidad y estudio de la reserva hormonal hipofisaria del paciente, e iniciándose de forma consecuente el tratamiento médico específico (hormonal

sustitutivo y/o supresor) así como en la mayor parte de los casos la primera valoración por Neurocirugía.

Si el paciente refiere clínica visual o se ha diagnosticado una lesión que contacta con la vía óptica, es derivado al servicio de oftalmología para valoración.

La decisión definitiva acerca de si el paciente es intervenido quirúrgicamente o no, es acordada en las sesiones clínicas, con participación de endocrinólogos y neurocirujanos principalmente. Una vez tomada la decisión de intervenir al paciente, se le realiza la valoración preanestésica, de especial importancia en los pacientes con EC debido a la frecuente asociación de comorbilidades del tipo diabetes, patología cardiovascular, respiratoria y miopatía.

El paciente es ingresado el día previo a la cirugía y valorado clínicamente por el neurocirujano, endocrinólogo y en caso de comorbilidad o edad superior a 70 años, también por el servicio de medicina interna.

Previamente a la intervención se solicita una analítica hormonal de perfil hipofisario (figura 2) para actualización de los valores y una determinación del CLU.

Perfil basal hipofisario		
— Glucosa	— Sodio en orina	— Estradiol
— Urea	— Sodio en orina de 24 horas	— Prolactina
— Creatinina	— Osmolalidad en orina reciente	— Testosterona
— Sodio	— Diuresis	— Cortisol
— Potasio	— T4 Libre	— Cortisol libre urinario
— Osmolalidad plasmática	— TSH	— ACTH
— Creatinina en orina de 24 horas	— FSH y LH	— GH
		— Somatomedina C (IGF-1)

Figura 2. Determinaciones de laboratorio incluidas en el perfil basal hipofisario. Protocolo Hospital Universitario de la Ribera.

También se realizan técnicas de imagen, RMN con contraste principalmente, o TAC sin contraste en los pacientes con seno esfenoidal preselar o no neumatizado.

Con respecto al tratamiento médico, una semana antes de la intervención se ha de retirar el tratamiento específico frenador del hipercortisolismo para evitar interferencias en la medición del cortisol y ACTH postoperatorios. Así como tampoco se emplearan corticoides en los pacientes con EC, a la hora de realizar la inducción anestésica.

La cirugía de la EC consiste en una resección tumoral vía transesfenoidal trans-naso-septal, realizada por un equipo formado por un neurocirujano y un otorrinolaringólogo.

En nuestro estudio, todas las cirugías son llevadas a cabo por el mismo neurocirujano.

Primeras 24 – 48 horas postoperatorias: ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI):

Una vez finalizada la intervención quirúrgica todos los pacientes fueron ingresados en la UCI, donde permanecieron al menos 24h.

No se administraron corticoides y se realizaron determinaciones de cortisol y ACTH cada 6 horas.

A su vez se realizaron controles analíticos con perfil de diabetes insípida y control de diuresis horaria. De manera que, en los casos en los cuales se confirmó un diagnóstico de diabetes insípida en un paciente con poliuria, se administró desmopresina de forma puntual.

La administración de hidrocortisona estuvo indicada en caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, o tras alcanzar el nadir de cortisol en pacientes asintomáticos.

Manejo en sala de hospitalización

Una vez alcanzado el nadir de cortisol (< 2 mcg/dL) e iniciado el tratamiento con glucocorticoides o una vez el paciente se encuentre estable pese a no haber alcanzado el nadir, este es trasladado a su habitación en planta, donde se le retiran el sondaje vesical (si aún lo lleva), el taponamiento nasal y se le deja una sola vía periférica heparinizada.

En el momento el paciente presente tolerancia a la vía oral, toda la medicación le será administrada por vía oral.



Se realizó a todos los paciente una RMN hipofisaria con contraste, dentro de las primeras 72 horas de postoperatorio, en la que se evaluó el grado de resección tumoral.

Durante todo el ingreso se realizaron controles horarios de diuresis, para evaluar la posible aparición de diabetes insípida, por la que se tendría que administrar desmopresina.

En caso de que el paciente presentara clínica visual y/o neurológica, estuvo indicada la realización de un TAC de urgencia o RMN.

Si el paciente no había alcanzado el nadir de cortisol y ACTH o si presentaba insuficiencia suprarrenal, se continuaba con las extracciones seriadas cada 4-6 horas, para seguir la evolución del cortisol y ACTH.

Por último, durante las 24-48h previas al alta, se realizaron extracciones sanguíneas a las 8:00 horas para conocer el estudio de función hipofisaria al alta, que incluye la determinación de ACTH plasmática.

Alta hospitalaria

Normalmente el alta hospitalaria se realiza a partir del 4º día de postoperatorio, donde el paciente recibe recomendaciones e informes por escrito de los diferentes servicios en los que ha sido atendido.

Seguimiento en consultas externas

La primera visita se realiza cuando ha transcurrido 1 mes desde el alta, y se hace en consulta de endocrinología y neurocirugía respectivamente.

El endocrinólogo valora la evolución, el control de la enfermedad y la situación de reserva hormonal hipofisaria mediante analítica, encargándose también de recetar el tratamiento médico de sustitución o de frenación en los casos en los que sea necesario.

A partir del 4º mes postoperatorio, en aquellos pacientes en los que no se ha alcanzado la remisión, se les solicita prueba de imagen de control, realizándose una RMN hipofisaria con contraste y secuencias dinámicas.



5.2 Parámetros recogidos

5.2.1 Variables personales, antropométricas y clínicas prequirúrgicas.

- Edad.
- Sexo.
- Índice de masa corporal.
- Duración de los síntomas hasta el diagnóstico (en meses).
- Presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis, trombosis venosa profunda o depresión, previo a la cirugía.
- Si el motivo de consulta fue debido a presencia de sintomatología, recaída, sospecha en estudio de obesidad, fractura patológica o incidentaloma hipofisario con fenotipo cushingoide.
- Tratamiento previo (si o no) con Ketoconazol, Cabergolina o Metirapona.

5.2.2 Exploraciones complementarias prequirúrgicas.

- Cateterismo de senos petrosos inferiores: indicándose si hay gradiente central de ACTH así como la presencia de lateralización derecha o izquierda.
- Resonancia magnética hipofisaria con contraste y secuencias dinámicas, tras las cuales en el informe se incluirá de forma sistemática: localización tumoral, tamaño (microadenoma menor a 1cm o macroadenoma mayor o igual a 1cm), tipo lesional, localización de la adenohipófisis y neurohipófisis, la extensión supraselar y relación con el quiasma óptico, extensión esfenoidal e invasión de senos cavernosos (clasificación de Knosp)⁽⁴⁸⁾.

5.2.3 Tiempo de realización de la cirugía.

- Fecha y hora de la intervención.

5.2.4 Variables analíticas pre y posquirúrgicas.

- Cortisol libre urinario (CLU):
 - Medido en orina recogida durante 24 horas.
- Cortisol y ACTH plasmáticos:



- Previos a cirugía y medidos de forma seriada cada 4-6 horas, con monitorización de las constantes en la unidad de cuidados intensivos y sin empleo de corticoterapia en las primeras 48-72 horas tras la cirugía.
 - Si durante el postoperatorio, el paciente presenta clínica de insuficiencia suprarrenal y/o cortisolemia < 2 mcg/dL, se iniciará corticoterapia sustitutiva, y se suspende la medición seriada de cortisol y ACTH plasmáticos.
 - Transcurridas 72 horas de postoperatorio, si el paciente no presenta insuficiencia suprarrenal o en caso de no haber alcanzado niveles de cortisol plasmático < 2 mcg/dL, se continuará con las mediciones seriadas de cortisol cada 4-6 horas.
 - Cuando el paciente alcance el nadir de cortisol y ACTH, se indicará el tiempo en horas que ha transcurrido desde la intervención.
 - Previamente al alta, se realizará una nueva determinación de ACTH y un estudio basal hormonal hipofisario.
- Velocidad de variación de cortisol y ACTH plasmáticos:
- Determinándose entre los siguientes tiempos:
 - Tiempo desde cirugía hasta que se alcanza el nadir.
 - Tiempo desde cirugía hasta 24 horas postcirugía.
 - Entre las 24 y 48 horas tras la cirugía.
 - Primeras 48 horas tras la cirugía.
 - Fórmula empleada:
 - Velocidad entre tiempo 1 y tiempo 2 de parámetro analítico (VT1-T2) = (parámetro analítico en tiempo 2 – parámetro analítico en tiempo 1) / (tiempo 2 en horas – tiempo 1 en horas).

5.2.5 Variables quirúrgicas.

- Identificación del adenoma en la cirugía.
- Resección completa o parcial.
- RMN posterior a la intervención, buscando posibles restos tumorales.
- Complicaciones.

5.2.6 Complicaciones postoperatorias.



- Endocrinológicas.
- Alteraciones en el balance hidroelectrolítico: diabetes insípida.
- Fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Infección.
- Epistaxis.
- Trastornos visuales o neurológicos.

5.2.7 Variables postquirúrgicas.

- Tras la cirugía se ha de recoger:
 - Tiempo de seguimiento en meses.
 - Persistencia o remisión del hipercortisolismo. Definiéndose remisión precoz como: el alcance del nadir de cortisol junto con la necesidad de tratamiento sustitutivo para la insuficiencia suprarrenal secundaria.
 - Necesidad de tratamiento sustitutivo para la insuficiencia suprarrenal secundaria, tiempo de tratamiento y fecha de suspensión del mismo.
 - En caso de recidiva, se ha de calcular el tiempo en remisión y tiempo hasta la recidiva. Definiéndose recidiva como la presencia de elevación del CLU y ausencia de supresión de cortisol tras administración de dexametasona.
 - Remisión tardía. Definiéndose como, normalidad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal a los 3 meses tras la cirugía, con: ausencia de elevación del CLU, supresión del cortisol tras la dexametasona y valores normales de cortisol salivar nocturno.

5.3. Métodos de laboratorio

5.3.1. Cortisol:

Se realiza mediante el ensayo Cortisol de ADVIA Centaur, que es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. Valores de referencia: Cortisol 9 a.m. valores normales: 4-24 µg/dL.

5.3.2. Adenocorticotropina (ACTH):

Se determina en el laboratorio del Hospital Universitario de La Ribera (Alzira) utilizando IMMULITE 2000 ACTH, que es un ensayo secuencial inmunométrico con dos sitios de

unión quimioluminiscente en fase sólida. Sus valores de referencia están entre 15-65 pg/ml.

5.4 Análisis estadístico

Se diseñó una base de datos anonimizada, con el programa Excel 2016 (Microsoft), donde se codificaron las variables a estudio, para posteriormente ser exportadas al paquete estadístico IBM SPSS Statistics v23.0 vía apps ucv.

Los datos se presentan utilizando estadísticos de tendencia central y de dispersión: media y desviación típica (DT). Las variables que seguían una distribución normal se describieron como media (DT) mientras que, en caso contrario, se presentan como mediana (amplitud intercuartil o rango intercuartílico). Los datos correspondientes a las variables cualitativas se expresan como valor absoluto de casos (n) y en porcentaje (%).

Para el estudio de la normalidad de las distribuciones se utiliza el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre los valores del análisis de las variables continuas se realiza mediante el test t de Student para datos independientes en caso de presentar normalidad. El análisis de varianza (ANOVA) se utiliza para comparar 3 o más medias.

El contraste entre las variables categóricas se realiza mediante la prueba Chi² normal o Chi² corregida por Yates en el caso de casillas con frecuencias esperadas menores a 5.

El análisis de las curvas COR, se empleará para establecer puntos de corte pronósticos en nuestra cohorte. El punto de corte de la escala continua que determina la sensibilidad y especificidad más alta se selecciona en base a cual tiene el mayor índice de Youden, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad – 1).

Para todas las pruebas se acepta un nivel de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral.

5.5. Aspectos éticos:

El estudio cumple todos los requisitos y cuenta con la aprobación para su realización, emitida por el comité de ética de la investigación del hospital universitario de La Ribera, con fecha de 18 de febrero 2022.

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dra. María Cuenca Torres, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación- Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que esta Comisión acepta la propuesta de la investigadora principal Dra. Carmen Fajardo Montañana referente a la inclusión como investigador de D. Pablo Riesgo Sanchis en el proyecto de investigación titulado: “Valoración de cortisol y ACTH postoperatorios en enfermedad de Cushing y su correlación con características clínicas al largo plazo”. Dicho proyecto fue presentado y aprobado por este Comité el 17 de abril de 2012.

Lo que firmo en Alzira a 18 de febrero de 2022.

MARIA |
CUENCA |
TORRES



Firmado digitalmente
por MARIA|CUENCA|
TORRES
Fecha: 2022.02.18
11:38:16 +01'

Dra. María Cuenca Torres
Secretaria del Comité de Ética de la Investigación-Comisión de Investigación
Departamento de Salud de La Ribera

6. RESULTADOS

6.1. Análisis descriptivo de la serie de pacientes

6.1.1. Características sociodemográficas, antropométricas y tiempo de seguimiento:

En este trabajo se presentan los resultados de 75 pacientes estudiados prospectivamente, de los cuales 17 son hombres (22,7%) y 58 mujeres (77,3%), con una edad media de 45,48 años (con una desviación estándar (DT) de 13,34), intervenidos desde Diciembre 2005 hasta Marzo 2020.

El IMC medio se sitúa en 32,73 kg/m² (DT=6,20). Siendo el valor mínimo de 21 kg/m² y el máximo 49 kg/m².

La media de seguimiento fue de 95,36 meses (4 -193 meses).

6.1.2. Variables clínicas prequirúrgicas:

La duración media de los síntomas hasta el diagnóstico es de 29,17 meses (DT = 31, 32).

El tiempo mínimo de duración de síntomas fue de 0 (diagnóstico por incidentaloma) y el tiempo máximo 120 meses.

La RMN preoperatoria mostraba imagen de microadenoma en el 65,3% de los casos (49 casos), macroadenoma en el 22,7% (17 casos) y sin imagen de adenoma en el 12% (9 casos) con un tamaño medio de 7,14 mm (DT= 6,26). (Figura 3).

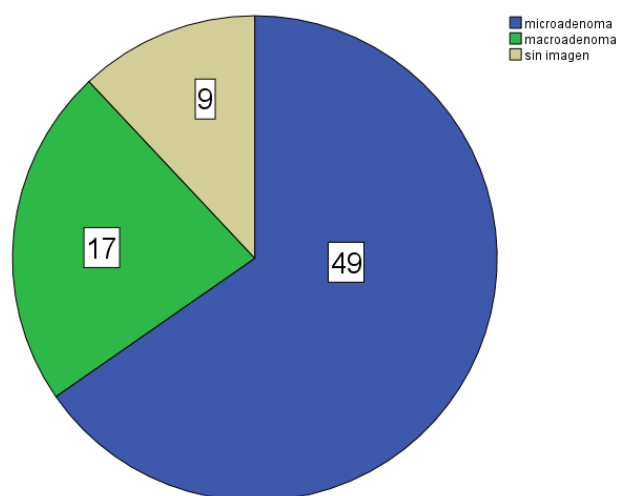


Figura 3. Frecuencia de tamaños de los adenomas en la RMN preoperatoria.

6.1.3. Variables dependientes de la cirugía:



La identificación del adenoma en la cirugía se logró en el 93,3% de los pacientes (70 casos), mientras que en un 6,7 % (5 pacientes) no fue posible. (Figura 4).

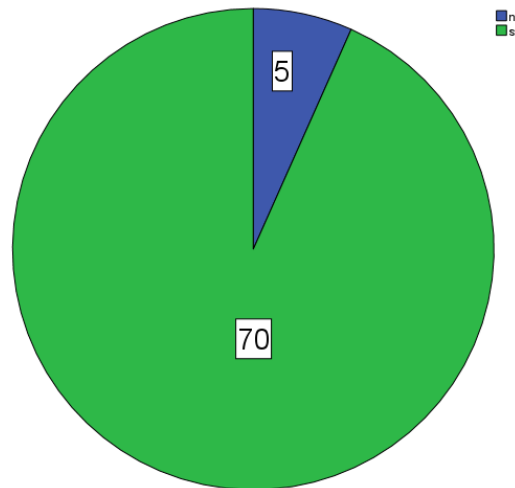


Figura 4. Frecuencia de identificación del adenoma durante la cirugía.

La **resección del tejido tumoral** fue completa en el 84% de los pacientes (63 casos), incompleta con resto en seno en el 5,3% (4 casos), y hemihipofisectomía en el 6,6% (5 casos). En los 3 casos faltantes la identificación fue de tejido de mínima cantidad con resección en 2 de los casos. (Figura 5).

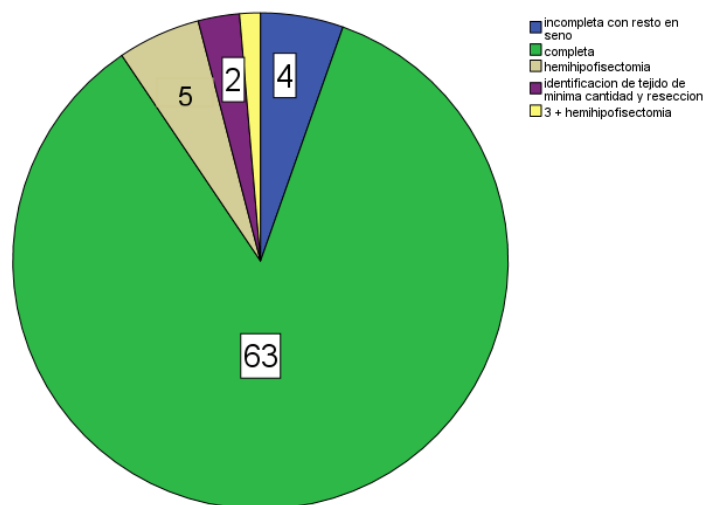


Figura 5. Frecuencia de grados de resección tumoral.



Resto de tumor en RMN tras la cirugía:

En el 92% de los casos (69 pacientes) no se observaban restos de adenoma en la RMN postoperatoria. Entre los que sí había resto patológico el 5,3% (4 pacientes) presentaban resto de adenoma en la silla turca, mientras que un 1,3% (1 paciente) contenía el resto en el seno cavernoso siendo así no resecable. (Figura 6).

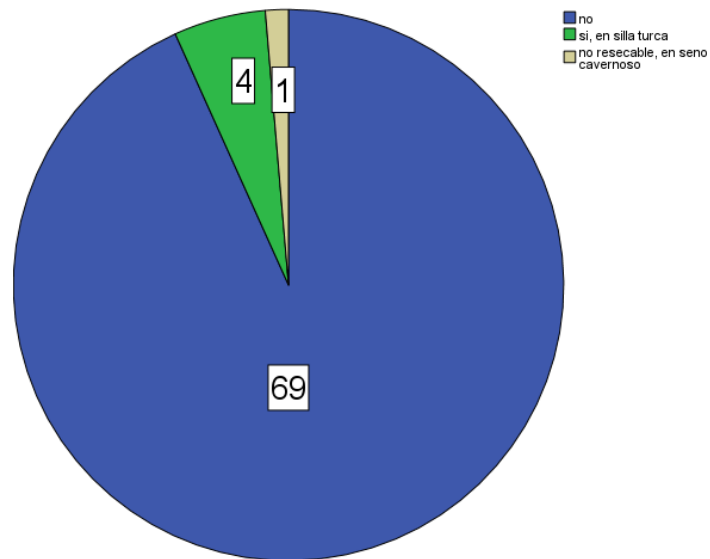


Figura 6. Frecuencia de presencia y ausencia de resto tumoral en RMN postoperatoria.



6.1.4. Análisis de parámetros postquirúrgicos. (Tabla 1).

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Valor nadir cortisol (mcg/dL)	4,09	6,14	0,30	32
Tiempo que se tardó en alcanzar el nadir cortisol (horas)	55,15	32,41	10	170
Valor nadir ACTH (pg/mL)	15,27	17,56	1,10	113,8
Tiempo que se tardó en alcanzar el nadir ACTH (horas)	55,39	37,63	10	166
Valor ACTH al alta (pg/mL)	16,90	23,94	1	121,20
Tiempo de tratamiento con glucocorticoides (meses)	15,80	19,25	1	117

Tabla 1. Parámetros hormonales postquirúrgicos.

6.1.5. Criterios de curación y persistencia.

Definimos criterios de curación como normalidad del eje a los 3 meses de la cirugía, mientras que persistencia serían aquellos pacientes cuyo eje no se normaliza a los 3 meses.

Durante el seguimiento el 88% de los pacientes (66 casos) presentaron criterios de curación, frente a un 12% (9 casos) que presentaban criterios de persistencia. (Figura 7).

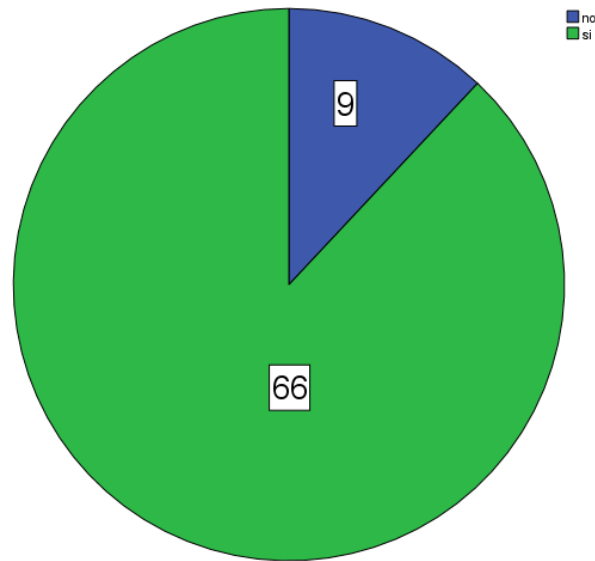


Figura 7. Frecuencia de curación y persistencia.

6.1.6. Recidiva.

Consideramos como recidiva a aquellos pacientes que pese a haber cumplido en un primer momento con los criterios de curación, vuelven a mostrar posteriormente criterios de enfermedad.

A lo largo del seguimiento de los pacientes que cumplían inicialmente con los criterios de curación, el porcentaje de pacientes que sufrieron recidiva de la enfermedad fue de un 27,27 % (18 casos), frente a un 72,72 % (48 pacientes) que no sufrieron recidiva. (Figura 8).

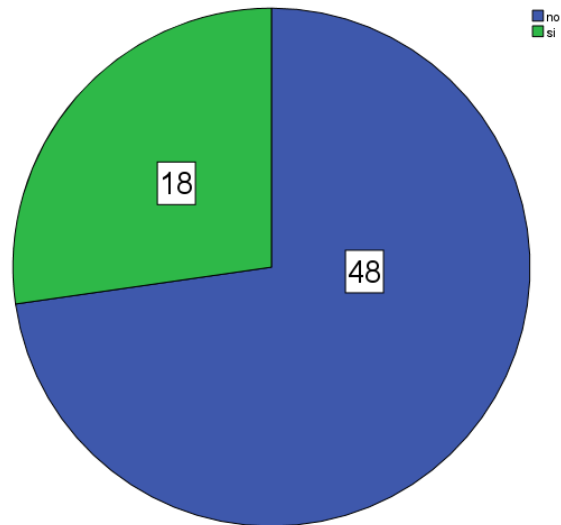


Figura 8. Frecuencia de recidivas.

Tiempo de recidiva desde cirugía (meses):

El tiempo medio de diagnóstico de la recidiva desde la cirugía se situó en 33,33 meses (DT=27,56), con un máximo de 103 meses y un mínimo de 2 meses.

6.1.7. Exitus.

El porcentaje de pacientes que fallecieron durante el seguimiento es de 9,3% (7 pacientes). (Figura 9).

Ocurriendo en un tiempo medio de 60,71 meses (DT=45,95), con un máximo de 119 meses y un mínimo de 4 meses.

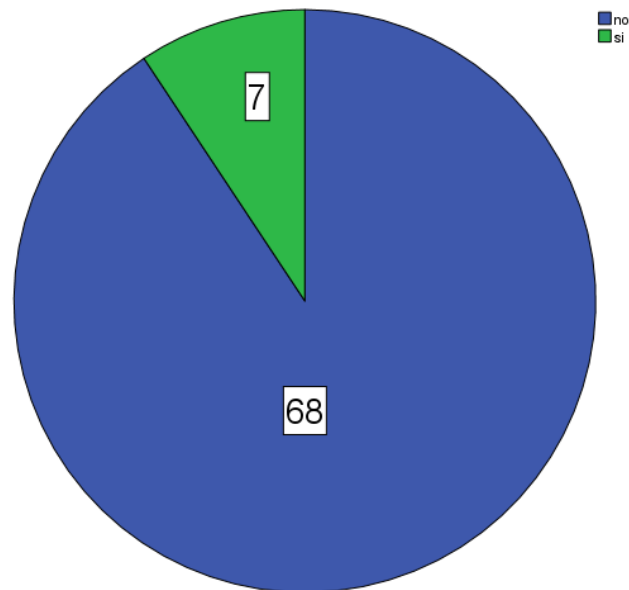


Figura 9. Frecuencia de exitus de pacientes durante el seguimiento.

6.2. Análisis comparativo

6.2.1. Criterios de curación vs persistencia.

En la tabla 2 se comparan las características cuantitativas clínicas y hormonales entre pacientes que cumplen criterios de curación y persistencia tras cirugía. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores de nadir de cortisol y ACTH, tiempos que se tarda en alcanzarlos, valor de ACTH al alta, así como en la velocidad de descenso de ACTH en las primeras 24 horas y hasta alcanzar el nadir.



	Persistencia	N	Media	Desviación estándar	p valor
Edad (años)	NO	66	44,56	13,041	0,107
	SI	9	52,22	14,394	
RMN (tamaño en mm)	NO	66	6,841	5,7854	0,449
	SI	9	9,333	9,1924	
tiempo de seguimiento desde cirugía (meses)	NO	60	96,28	51,694	0,664
	SI	7	87,43	41,436	
Nadir cortisol (mcg/dL)	NO	65	2,7212	3,98403	0,007
	SI	9	14,0444	9,51421	
Nadir cortisol (tiempo horas)	NO	64	50,77	28,529	0,002
	SI	9	86,33	42,409	
Nadir ACTH (pg/mL)	NO	63	11,4610	7,93435	0,036
	SI	9	42,0000	36,48811	
Nadir ACTH (tiempo en horas)	NO	63	50,59	33,766	0,003
	SI	9	89,00	47,744	
ACTH al alta (pg/mL)	NO	64	12,2106	17,44202	0,012
	SI	8	54,4875	35,54190	
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL*h)	NO	61	1,3390	1,29002	0,032
	SI	9	,3686	,77185	
Velocidad descenso primeras 24 h de ACTH (pg/mL*h)	NO	44	-,7589	,82752	0,032
	SI	6	-3,0076	1,87778	
Exitus tiempo tras cirugía (meses)	NO	3	36,67	49,813	0,265
	SI	4	78,75	39,466	

Tabla 2. Características cuantitativas clínicas y hormonales entre pacientes que cumplen criterios de curación y/o persistencia.



Resumen gráfico de las diferencias en las variables principales del estudio, en los análisis bivariantes:

- Nadir cortisol y tiempo en alcanzarse:

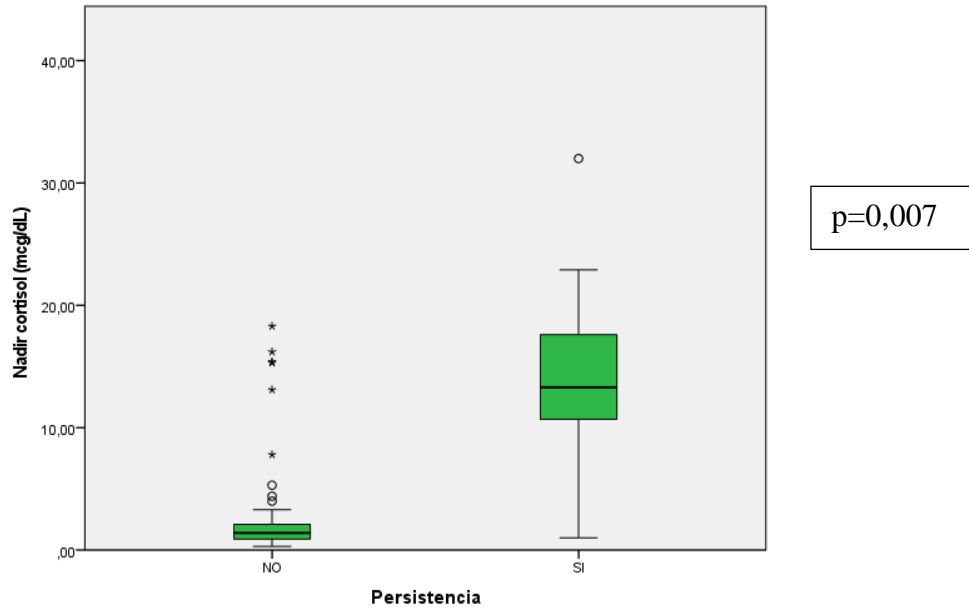


Figura 10. Niveles de cortisol en pacientes con persistencia y no persistencia.

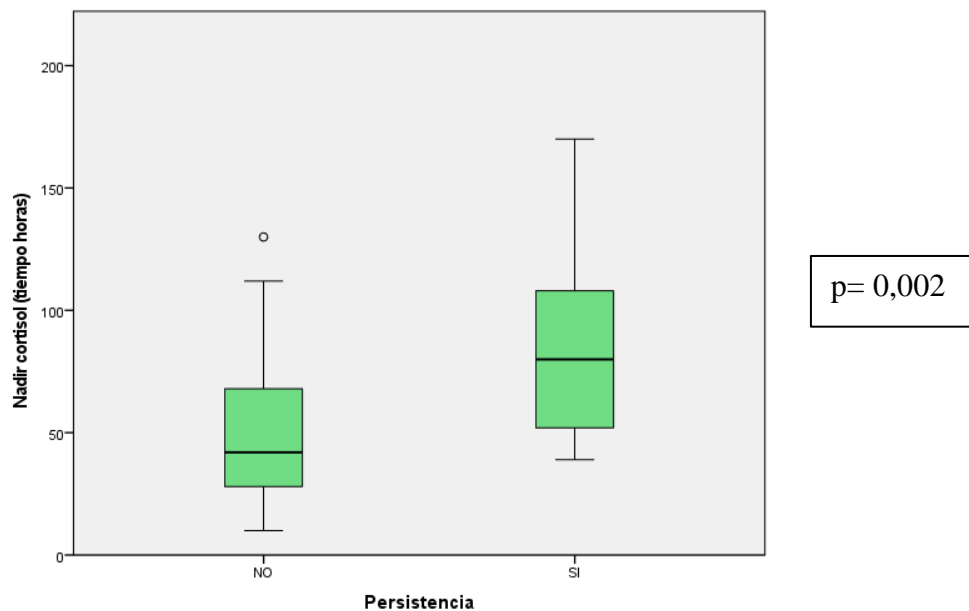


Figura 11. Tiempo empleado en alcanzar el nadir cortisol entre pacientes en persistencia y no persistencia.



- Nadir ACTH y tiempo en alcanzarse:

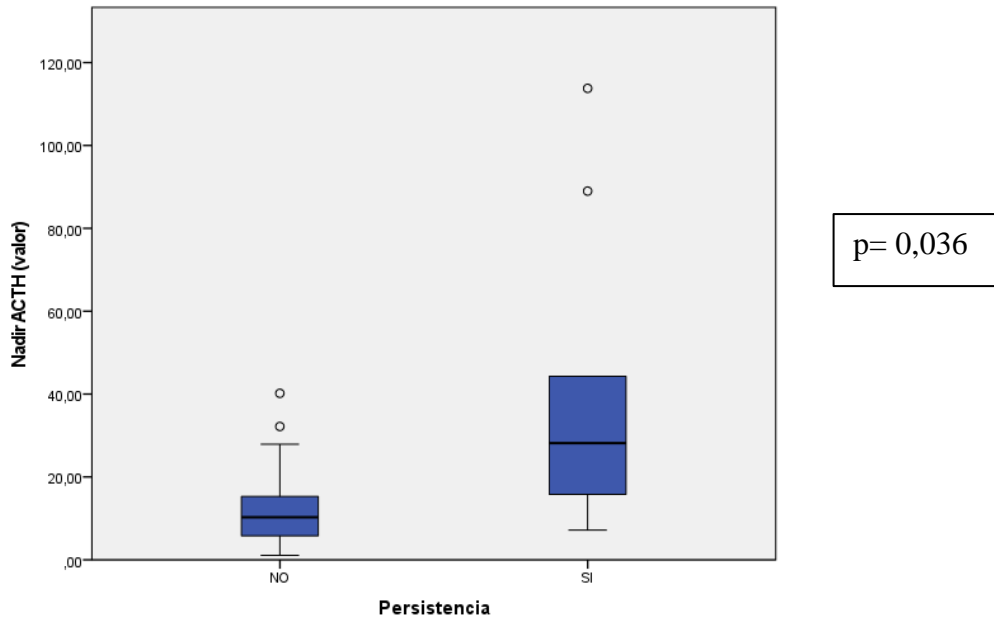


Figura 12. Niveles de ACTH en pacientes con persistencia y no persistencia.

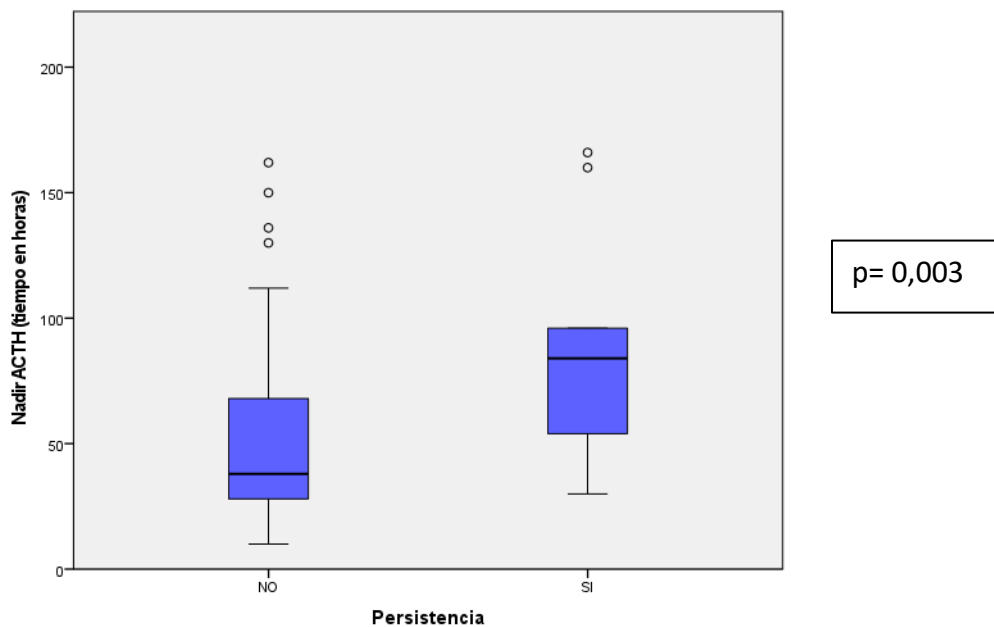


Figura 13. Tiempo empleado en alcanzar el nadir ACTH entre pacientes en persistencia y no persistencia.

- **Valor ACTH al alta:**

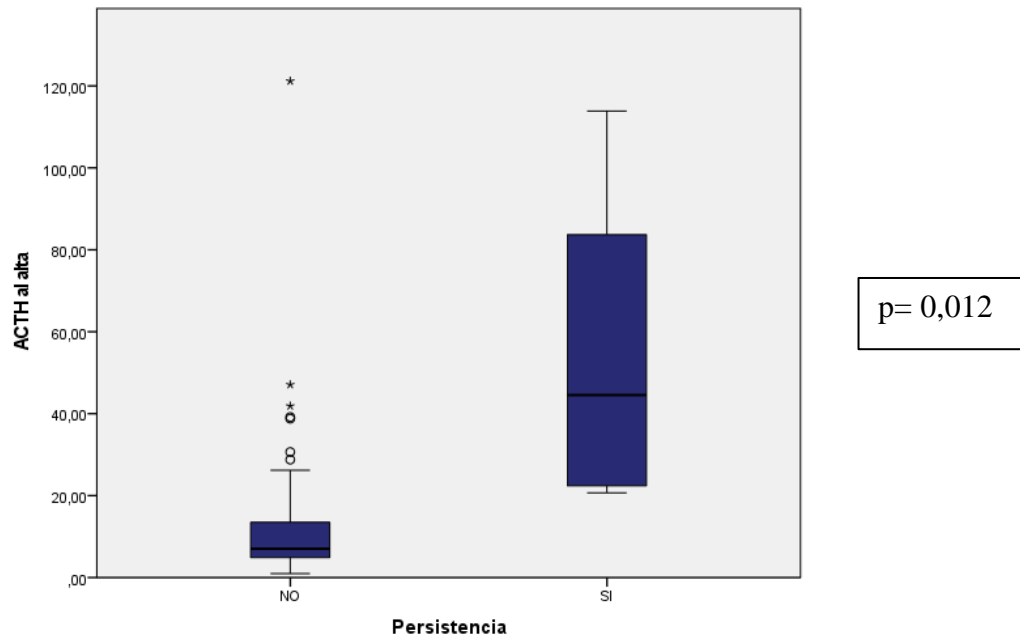


Figura 14. Niveles de ACTH al alta en pacientes con persistencia y no persistencia.

- **Identificación del adenoma en la cirugía.**

	Persistencia		Total
	NO	SI	
Identificación del no adenoma en la cirugía	3	2	5
SI	63	7	70
Total	66	9	75

Tabla 3. Identificación del adenoma en la cirugía y tasa de persistencia y curación.

En la prueba de chi² test, con una $p = 0,106$ ($p > 0,05$), no encontramos diferencias entre las categorías de identificación del adenoma durante la cirugía y la posterior tasa de persistencia y/o curación.

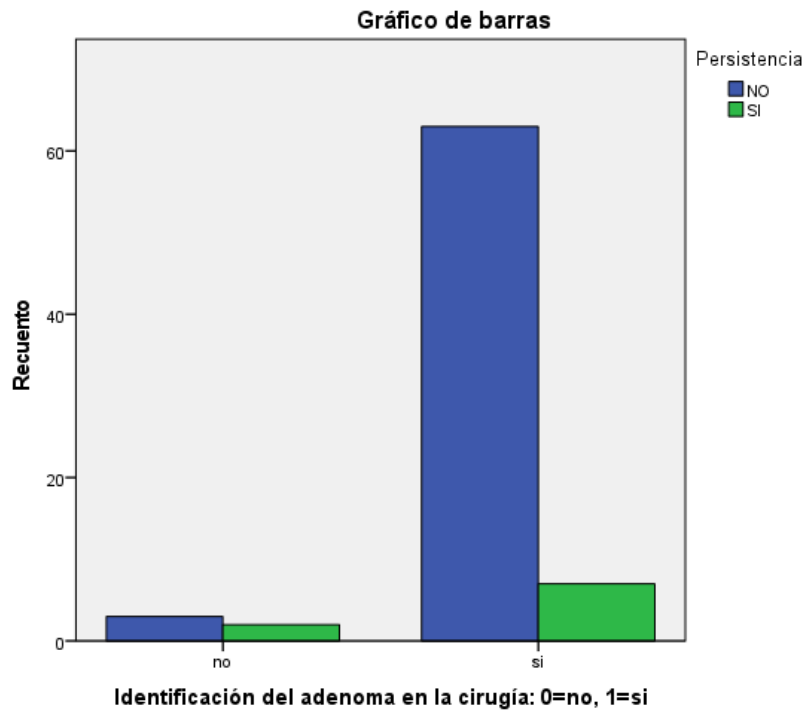


Figura 15. Identificación del adenoma en la cirugía y tasa de persistencia y curación.

- **Grado de resección tumoral.**

		Persistencia		Total
		NO	SI	
Resección	incompleta con resto en seno	2	2	4
	Completa	60	3	63
	Hemihipofisectomia	4	1	5
	identificación de tejido de minima cantidad y reseccion	0	2	2
Total		66	8	74

Tabla 4. Grado de resección tumoral y posterior tasa de persistencia y curación.



En la prueba de chi2 test, con una $p = 0,000$ ($p < 0,05$), encontramos diferencias entre las categorías de grado de resección del adenoma y la posterior tasa de persistencia y/o curación.

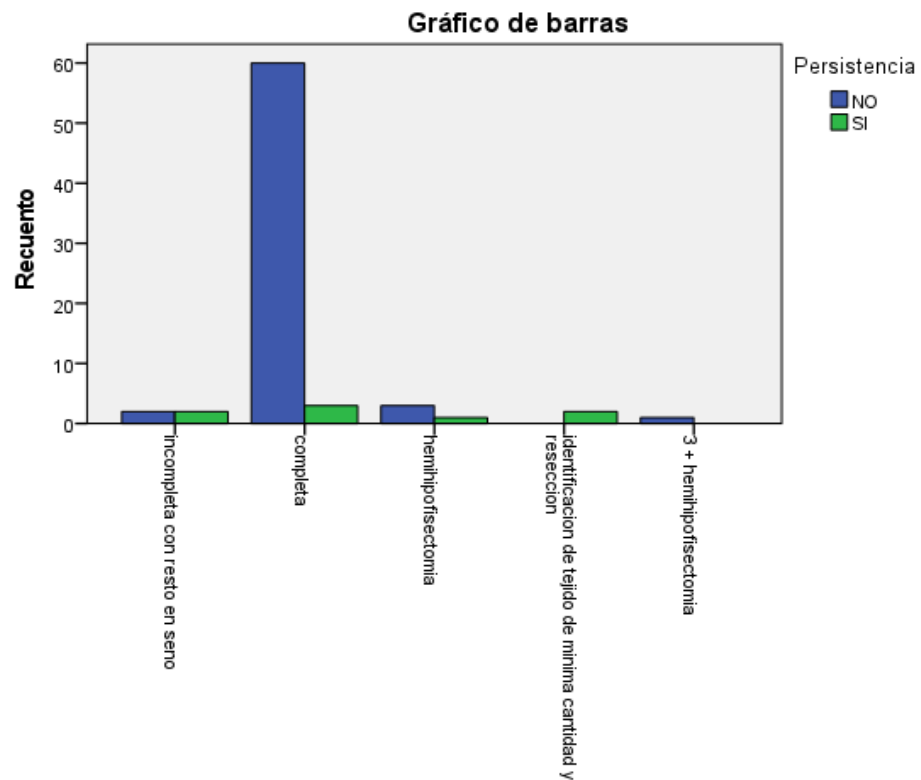


Figura 16. Grado de resección tumoral y posterior tasa de persistencia y curación.

- **Exitus.**

		Persistencia		Total
		NO	SI	
Exitus	no	62	5	67
	si	4	4	8
Total		66	9	75

Tabla 5. Tasa de exitus entre los pacientes en persistencia y curación.

En la prueba de chi2 test, con una $p = 0,006$ ($p < 0,05$), encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de fallecimientos entre las categorías de curación y persistencia de EC.

No existe diferencia en el tiempo, desde la cirugía, en el que ocurre el exitus ($p=0,265$)

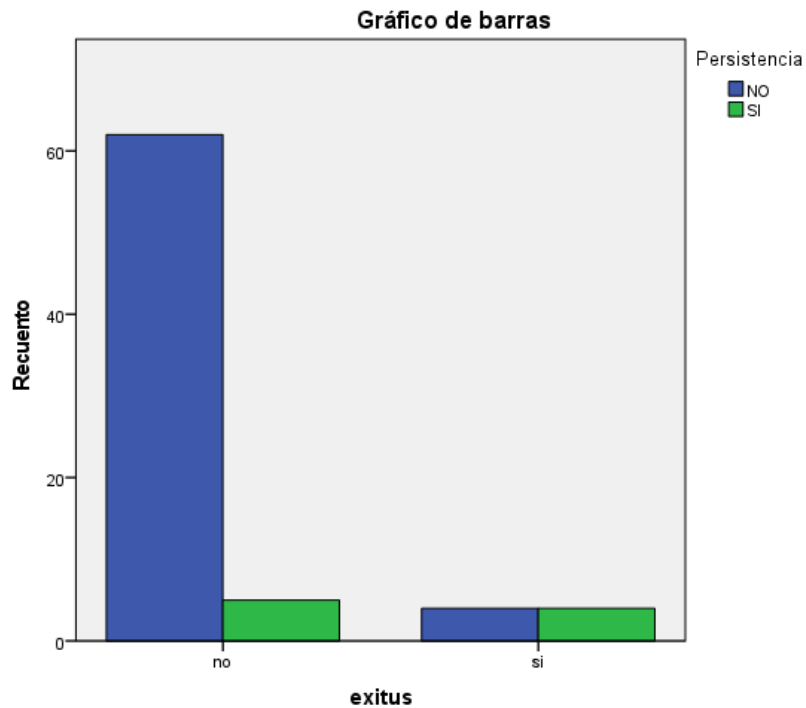


Figura 17. Exitus entre los pacientes en persistencia y curación.

6.2.2. Según criterios de recidiva.

En la tabla 6 se comparan las características cuantitativas clínicas y hormonales entre pacientes que cumplen criterios de remisión o recidiva. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el valor de nadir de ACTH y en los tiempos de seguimiento tras cirugía y de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.



	Recidiva	N	Media	Desviación estándar	p valor
Edad (años)	no	48	45,15	12,368	0,556
	si	18	43,00	14,959	
RMN (tamaño en mm)	no	48	6,750	6,1799	0,837
	si	18	7,083	4,7224	
tiempo de seguimiento desde cirugía (meses)	no	47	88,13	52,211	0,019
	si	13	125,77	38,558	
Nadir cortisol (mcg/dL)	no	47	2,4304	3,95060	0,346
	si	18	3,4806	4,08406	
Nadir cortisol (tiempo horas)	no	46	48,48	29,490	0,309
	si	18	56,61	25,766	
Nadir ACTH (pg/mL)	no	46	10,0487	8,02885	0,019
	si	17	15,2824	6,43397	
Nadir ACTH (tiempo en horas)	no	46	47,15	31,623	0,186
	si	17	59,88	38,467	
ACTH al alta (pg/mL)	no	46	12,1326	19,57410	0,955
	si	18	12,4100	10,63726	
Velocidad descenso hasta nadir (pg/mL*h)	no	44	1,3733	1,28477	0,741
	si	17	1,2501	1,33898	
Velocidad descenso primeras 24 h de ACTH (pg/mL*H)	no	30	-0,6137	,86295	0,089
	si	14	-1,0700	,67153	
Tiempo tratamiento GCS (meses)	no	39	21,41	26,383	0,039
	si	17	10,65	11,640	

Tabla 6. Características cuantitativas clínicas y hormonales entre pacientes que cumplen o no criterios de recidiva.

Resumen gráfico de las diferencias en las variables principales del estudio, en los análisis bivariantes para recurrencia:

- **Valor nadir ACTH (pg/mL):**

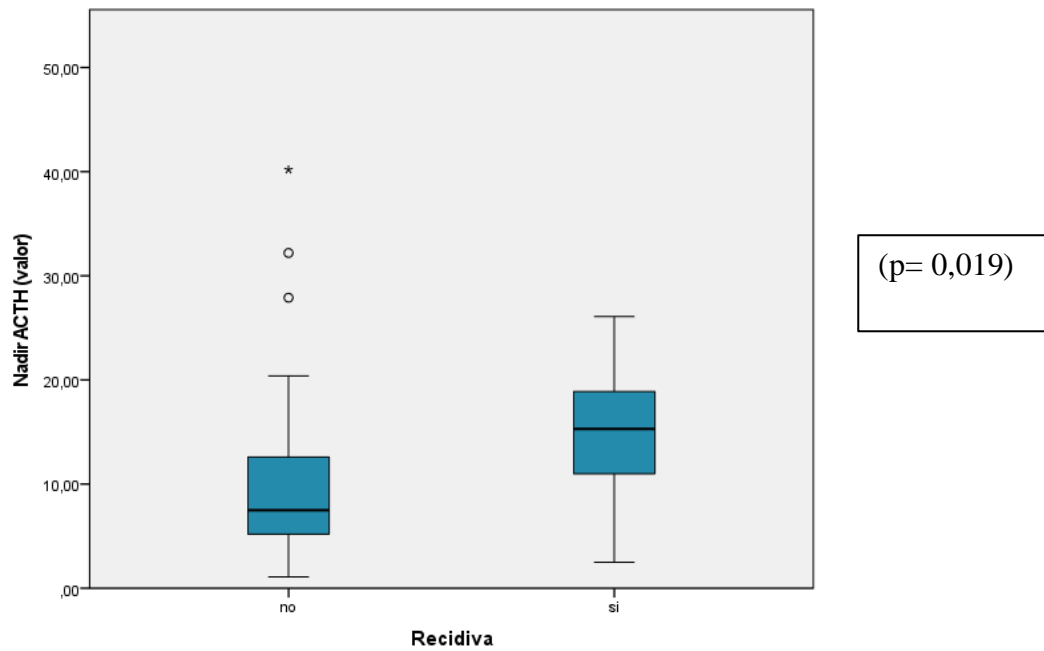


Figura 18. Variaciones en el valor del nadir ACTH entre pacientes no recidivantes y pacientes en recidiva.

- **Tiempo de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.**

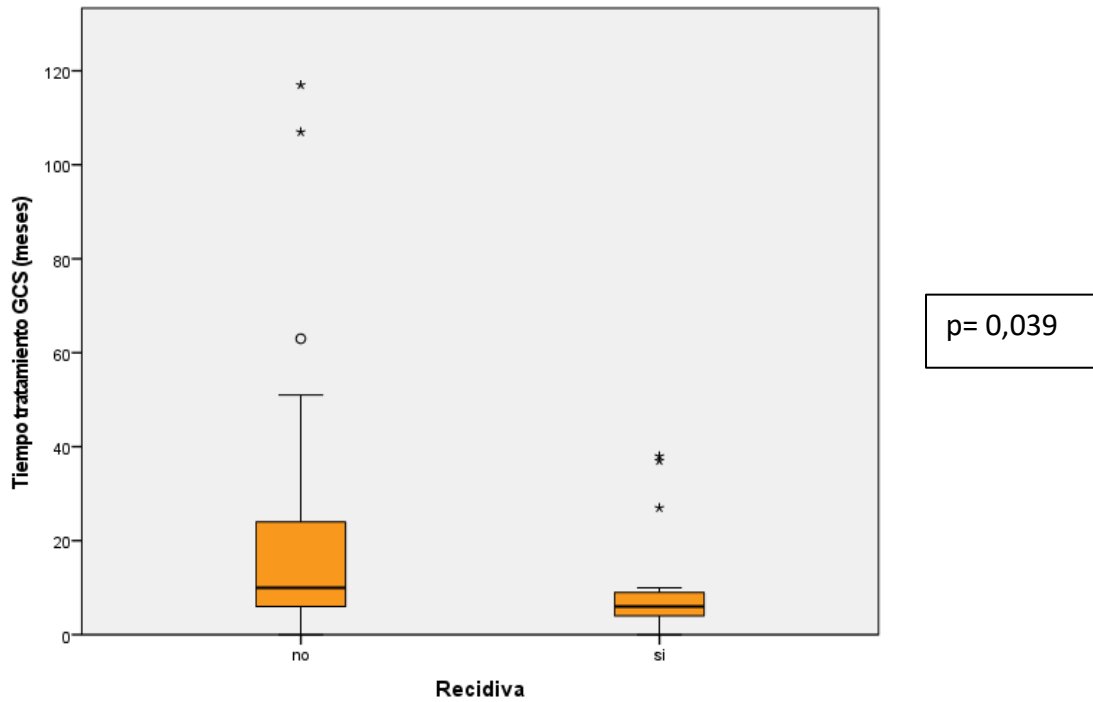


Figura 19. Diferencia en el tiempo de tratamiento con glucocorticoides entre pacientes sin y con recidiva.

- Tipo de adenoma en RMN preoperatoria.

		RMN (1 micro/2macro/3 sin imagen)			Total
		microadenoma	macroadenoma	sin imagen	
Recidiva	no	34	8	6	48
	si	12	5	1	18
Total		46	13	7	66

Tabla 7. Diferencias en el tamaño de adenoma en RMN preoperatoria entre pacientes con y sin recidiva

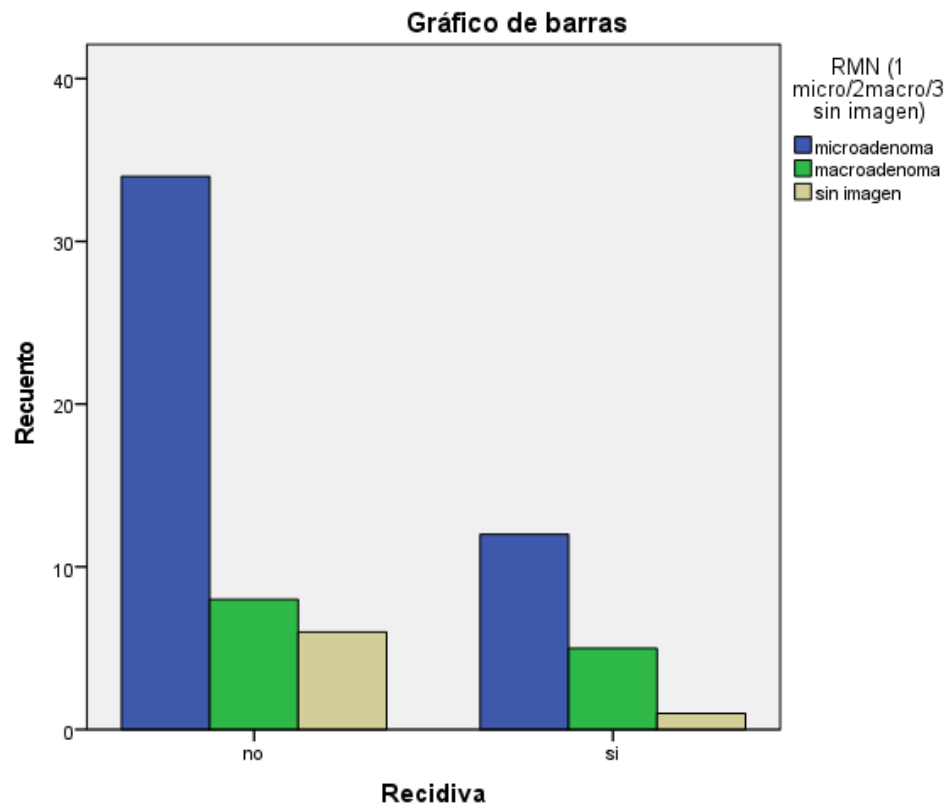


Figura 20. Tamaño del adenoma en la RMN preoperatoria y tasa de recidiva.

En la prueba de chi2 test, con una $p = 0,485$ ($p > 0,05$), no encontramos diferencias entre las categorías de tamaño del adenoma en la RMN preoperatoria y la posterior tasa de recidiva de EC.

6.2.3. Según el tamaño de adenoma en RMN preoperatoria.

En la tabla 8 se comparan las características de la dinámica de cortisol y ACTH en función del tamaño del adenoma en la RMN prequirúrgica (microadenoma/macroadenoma/sin imagen). Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores de nadir de cortisol y ACTH, tiempos que se tarda en alcanzarlos, valor de ACTH al alta, así como en la velocidad de descenso de ACTH en las primeras 24 horas.



	N	Media	Desviación estándar	p valor
Nadir cortisol (mcg/dL)	microadenoma	49	2,7871	0,033
	macroadenoma	17	6,4535	
	sin imagen	8	7,1250	
Nadir cortisol (tiempo horas)	microadenoma	48	45,56	0,001
	macroadenoma	17	77,71	
	sin imagen	8	64,75	
Nadir ACTH (pg/mL)	microadenoma	47	10,3894	0,000
	macroadenoma	17	29,2571	
	sin imagen	8	14,2963	
Nadir ACTH en horas)	microadenoma	47	47,26	0,026
	macroadenoma	17	75,35	
	sin imagen	8	60,75	
CLU x VR	microadenoma	43	3,5124	0,212
	macroadenoma	14	2,5491	
	sin imagen	7	1,8017	
ACTH al alta	microadenoma	46	9,8270	0,001
	macroadenoma	17	33,4106	
	sin imagen	9	21,9289	
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL*h)	microadenoma	45	1,4171	0,204
	macroadenoma	17	,8528	
	sin imagen	8	,8413	
Velocidad descenso primeras 24 h de ACTH (pg/mL*h)	microadenoma	32	-,6008	0,001
	macroadenoma	13	-2,0577	
	sin imagen	5	-1,0925	

Tabla 8. Características cuantitativas clínicas y hormonales entre pacientes con diferentes tamaños de adenoma en la RMN preoperatoria. (p valor – ANOVA).

VR: valor de referencia



- **Nadir cortisol (mcg/dL).**

Los pacientes con:

- Microadenomas: presentaron un nivel medio de cortisol 2,79 mcg/dL (DT=3,95).
- Macroadenomas: nivel medio de cortisol de 6,45 mcg/dL (DT=7,55).
- Sin imagen en RMN: nivel medio de cortisol de 7,13 mcg/dL (DT=10,95).

Existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de nadir cortisol de las distintas categorías de tamaño de adenoma en RMN preoperatoria.

ANOVA test $p=0,033$ ($<0,05$).

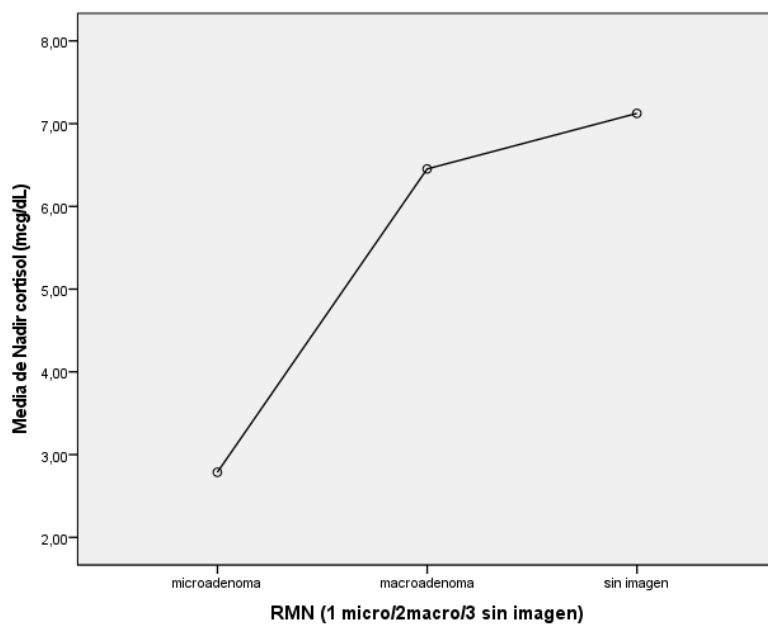


Figura 21. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y niveles de nadir de cortisol medio.

- **Tiempo en alcanzar el nadir cortisol (horas).**

Encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo medio que se tarda en alcanzar el nadir cortisol de las distintas categorías de tamaño de adenoma en RMN preoperatoria.

ANOVA test $p=0,001$ ($<0,05$).

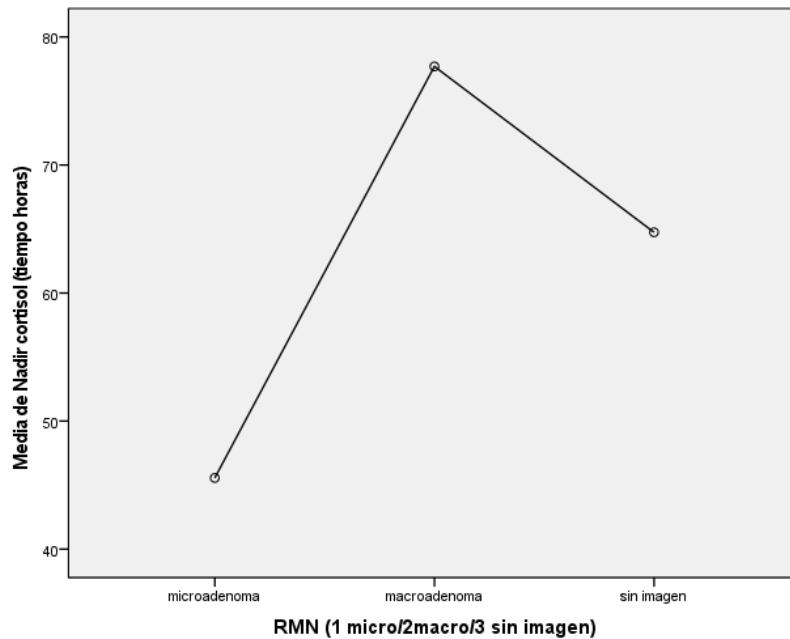


Figura 22. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y tiempo empleado en alcanzar el nadir cortisol.

- **Nadir ACTH (pg/mL).**

Pacientes con:

- Microadenomas: nivel medio de ACTH de 10,39 pg/mL (DT=7,47).
- Macrodenomas: nivel medio de ACTH de 29,23 pg/mL (DT=30,03).
- Sin imagen: nivel medio de ACTH de 14,30 pg/mL (DT=8,02).

Existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de nadir ACTH de las distintas categorías de tamaño de adenoma en RMN preoperatoria.

ANOVA test $p=0,000$ ($<0,05$).

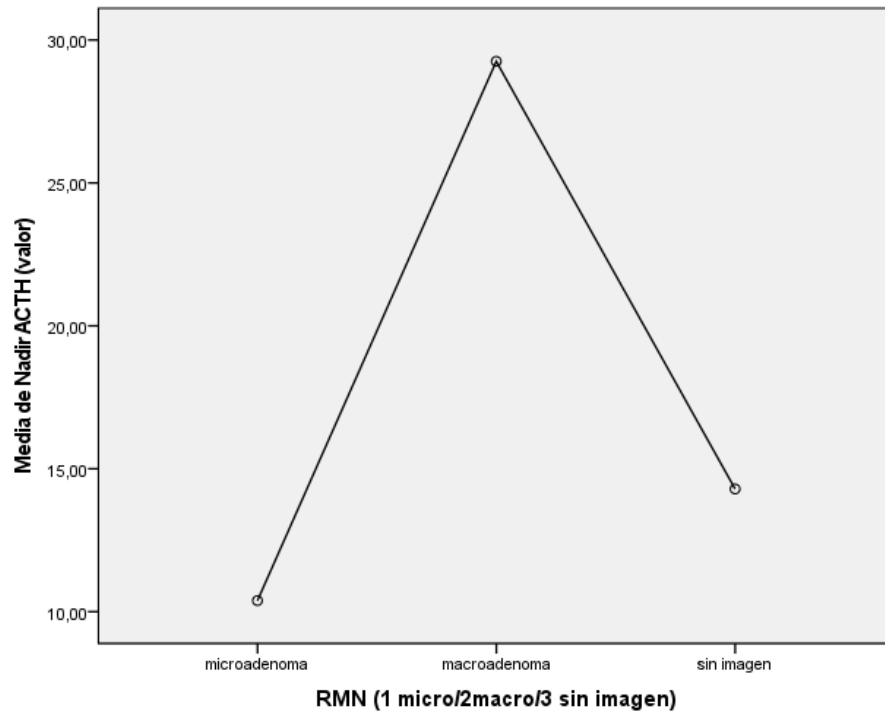


Figura 23. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y niveles medios de ACTH.

- **Tiempo en alcanzar el nadir ACTH (horas).**

Se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo medio que se tarda en alcanzar el nadir ACTH de las distintas categorías de tamaño de adenoma en RMN preoperatoria.

ANOVA test $p=0,026 (<0,05)$.

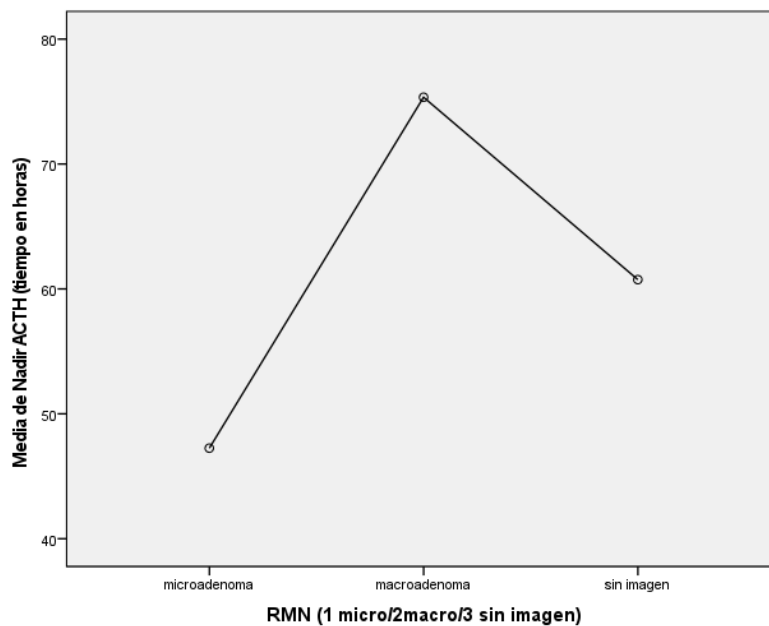


Figura 24. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y tiempo empleado en alcanzar el nadir ACTH.

- **ACTH al alta.**

Pacientes con:

- Microadenomas: nivel medio de ACTH al alta de 9,83 pg/mL (DT=10,51).
- Macroadenomas: nivel medio de ACTH al alta de 33,41 pg/mL (DT=39,11).
- Sin imagen: nivel medio de ACTH al alta de 21,93 pg/mL (DT=2,66).

Encontramos diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ACTH al alta de las distintas categorías de tamaño de adenoma en RMN preoperatoria.

ANOVA test $p=0,001$ ($<0,05$).

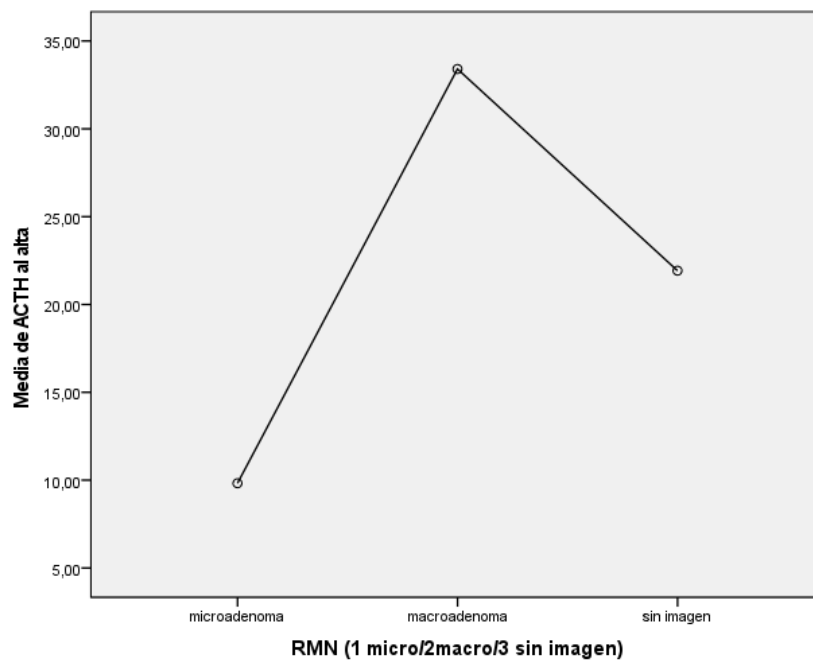


Figura 25. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y niveles medios de ACTH al alta.

- **Velocidad de descenso de ACTH en las primeras 24 horas tras la cirugía.**

Pacientes con:

- Microadenomas: nivel medio de descenso de ACTH por hora en las primeras 24 horas de $-0,60$ pg/mL /hora (DT=0,70).
- Macroadenomas: nivel medio de descenso de ACTH por hora en las primeras 24 horas de $-2,06$ pg/mL /hora (DT=1,72).
- Sin imagen: nivel medio de descenso de ACTH por hora en las primeras 24 horas de $-1,09$ pg/mL /hora (DT=0,95).

Se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre las medias de descenso de ACTH en las primeras 24 horas de las distintas categorías de tamaño de adenoma en RMN preoperatoria.

ANOVA test $p=0,001$ ($<0,05$).

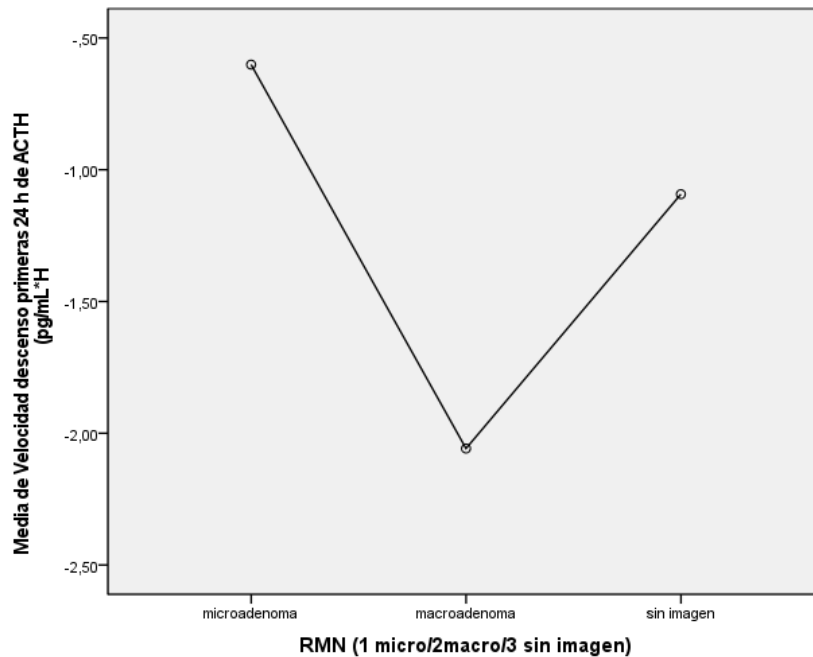


Figura 26. Relación entre tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y niveles medios de descenso de ACTH en las primeras 24 horas.

6.2.4. Curvas COR.

A continuación, se analizan las curvas COR de las principales variables, para buscar el punto de mayor sensibilidad y especificidad, que pronostique persistencia, curación y/o recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la resección transesfenoidal.

- **Persistencia**

- **ACTH al alta:**

En el análisis de las curvas COR, observamos que el valor de ACTH al alta que nos orienta a no persistencia es $< 20,100$ pg/mL, con una sensibilidad (S) 100% y una especificidad (E) 85,9%, con un área bajo la curva de 0,941, IC 95% 0,883 – 0,999. (Figura 27).

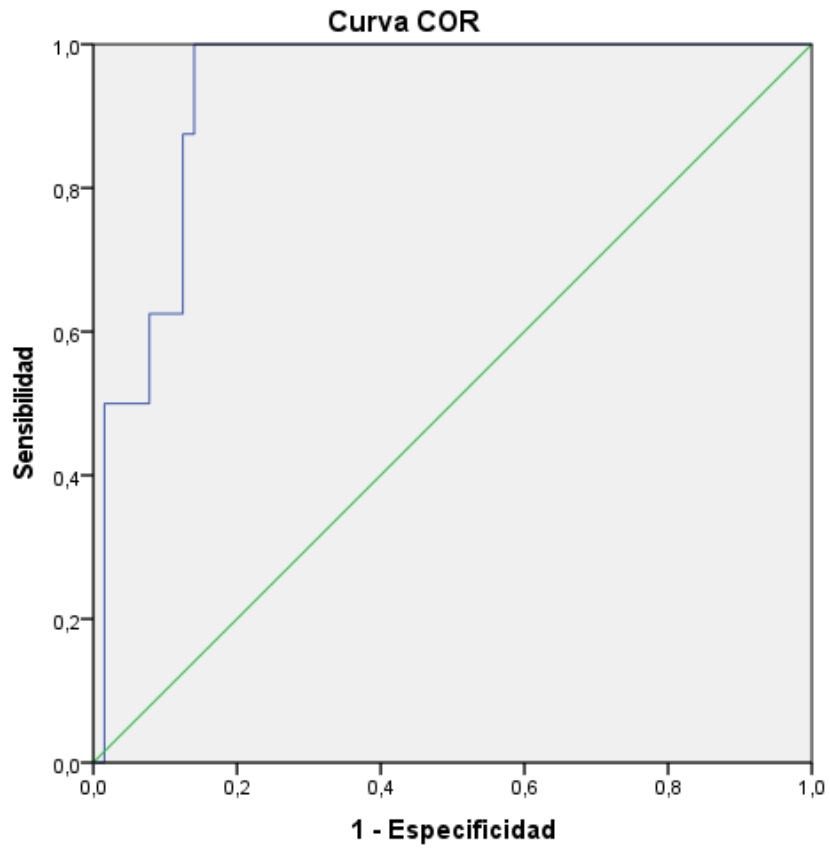


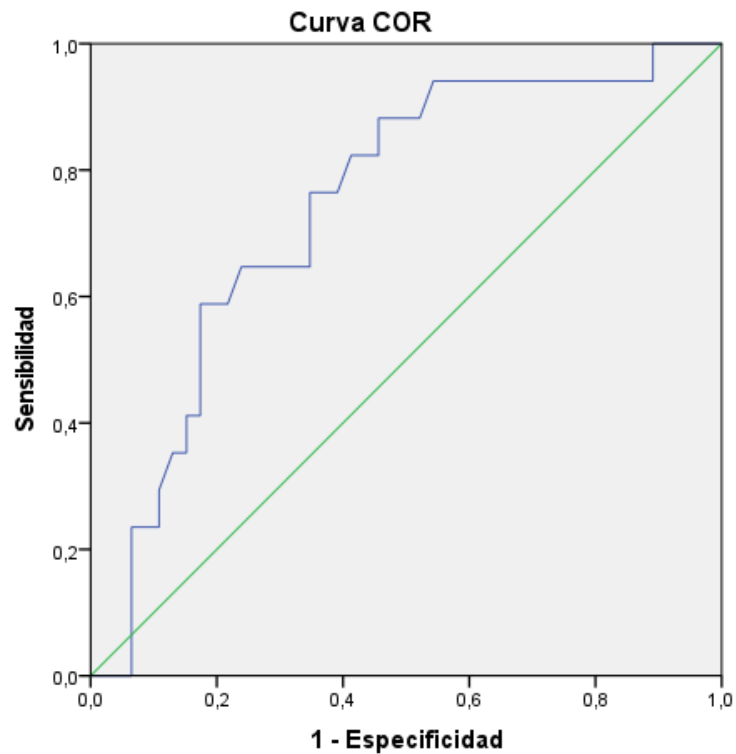
Figura 27. Curva cor para persistencia y ACTH al alta.



- **Recidiva**

- **Nadir ACTH (valor):**

En el análisis de las curvas COR, observamos que el valor nadir de ACTH que nos orienta a no recidiva es $< 8,75$ pg/mL, con una sensibilidad (S) 88,2% y una especificidad (E) 54,3%, con un área bajo la curva de 0,743, IC 95% 0,611 – 0,875. (Figura 28).



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 28. Curva cor para recidiva y nadir ACTH (valor).



6.2.5. Patrones de dinámicas de cortisol y ACTH tras la cirugía.

- Dinámica de cortisol.

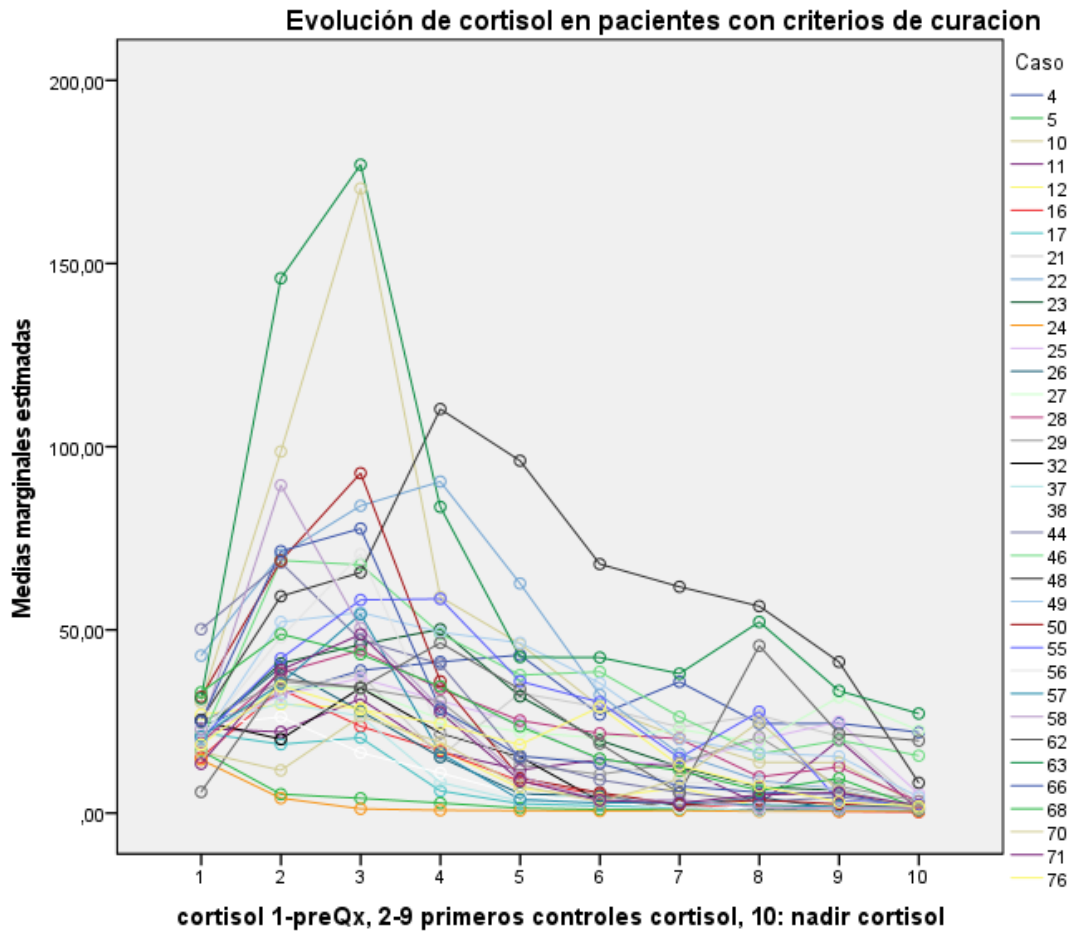


Figura 29. Patrón de cortisol en pacientes con criterios de curación.

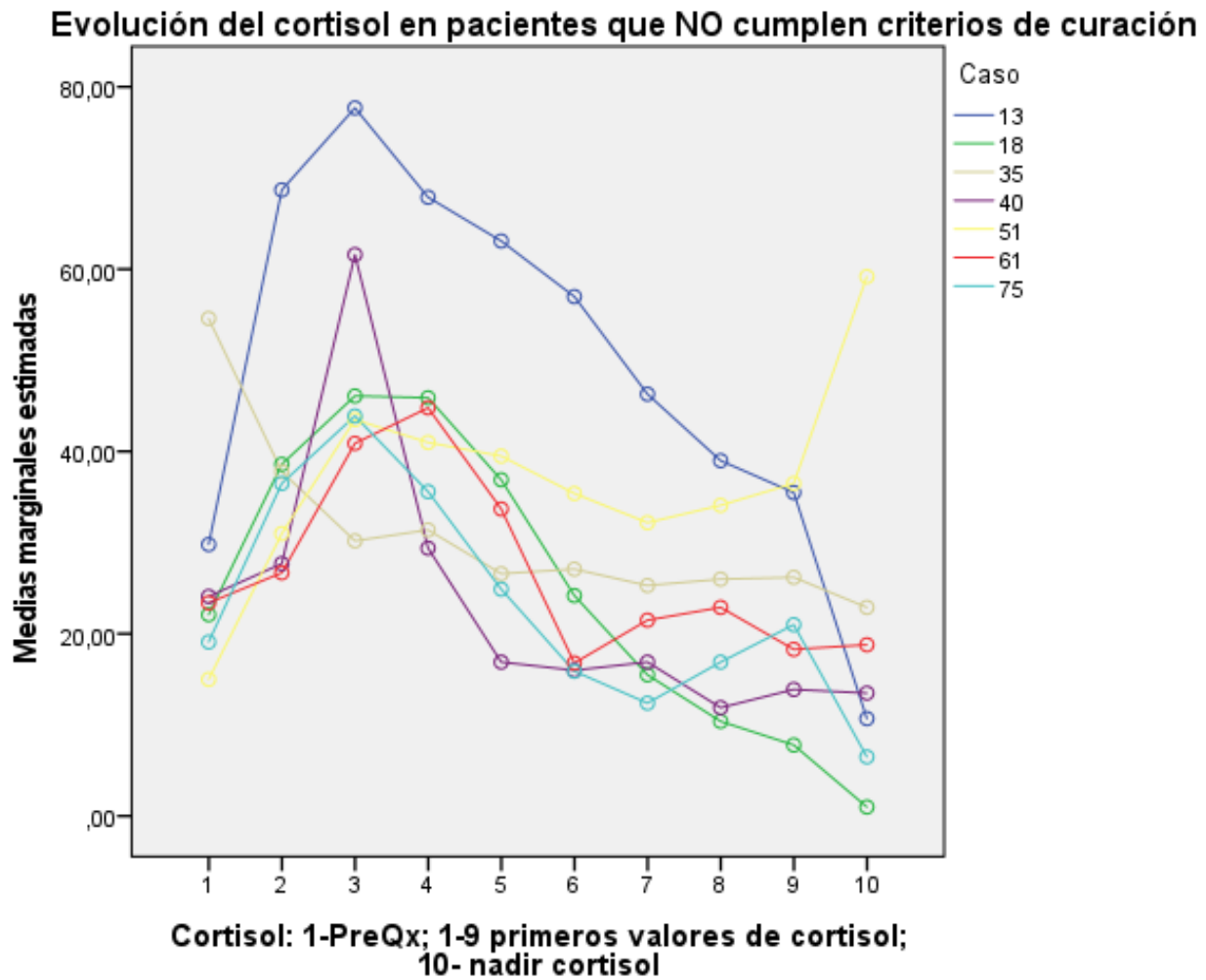


Figura 30. Patrón de cortisol en pacientes con criterios de persistencia de EC.



- **Dinámica de ACTH.**

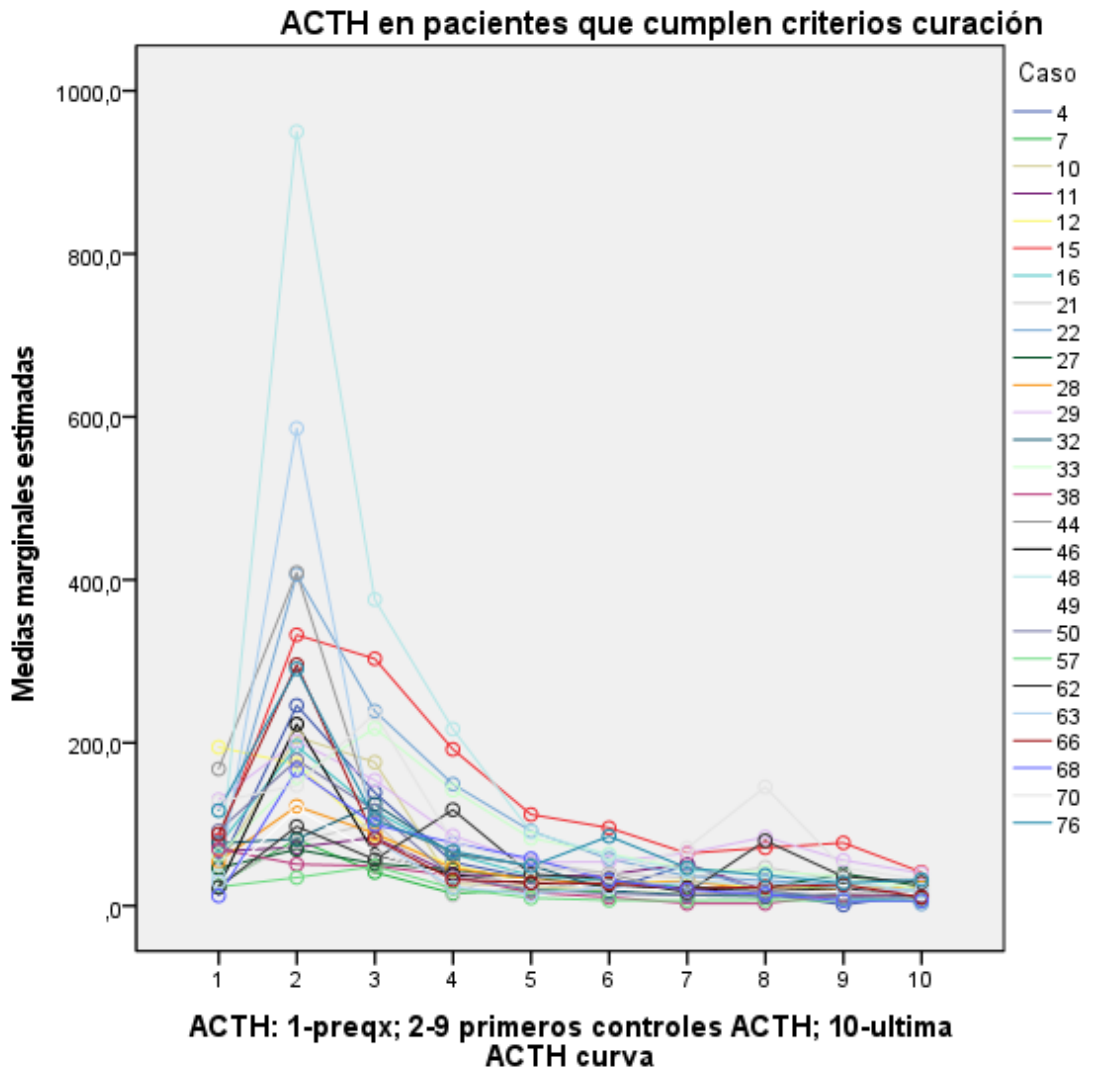


Figura 31. Patrón de ACTH en pacientes con criterios de curación.

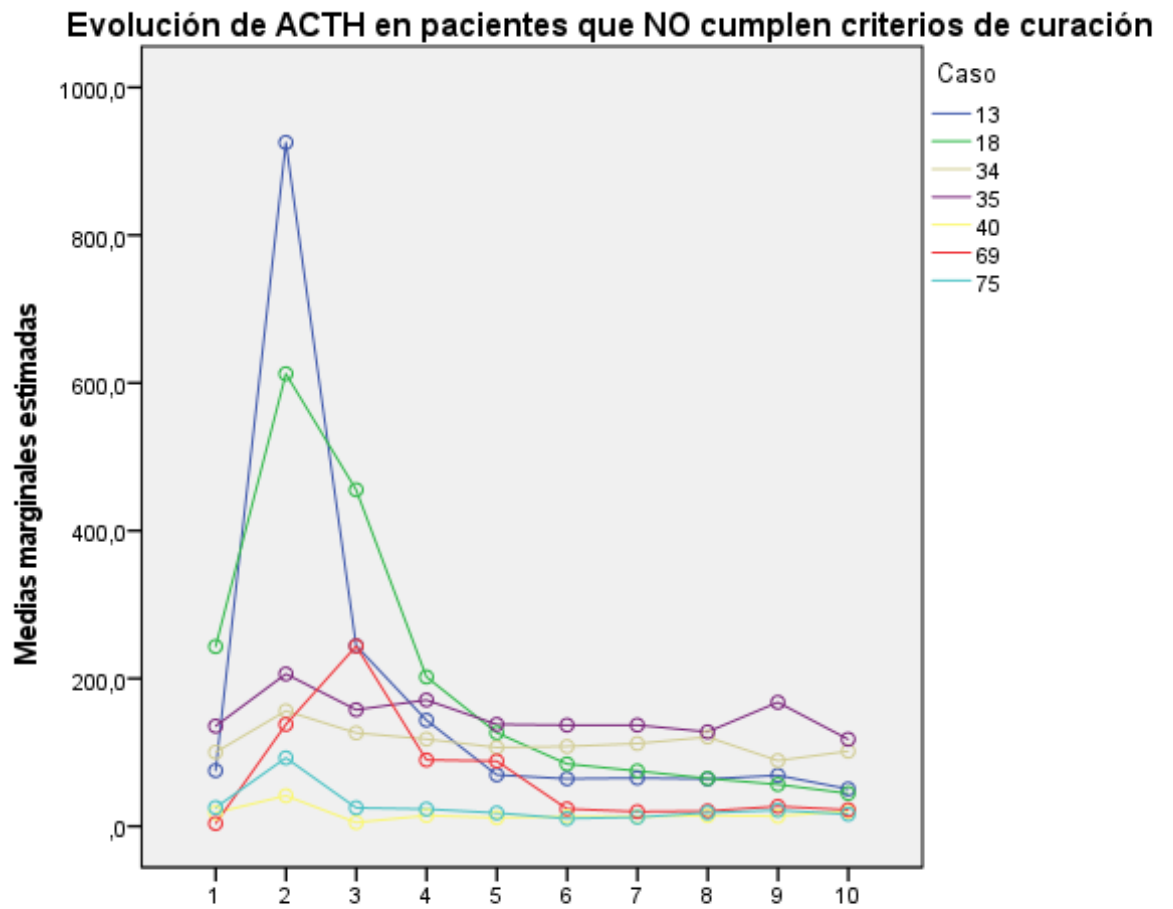


Figura 32. Patrón de ACTH en pacientes con criterios de persistencia de EC.



7. DISCUSIÓN

En nuestra serie, con un tiempo de seguimiento medio de 95,36 meses (4 -193 meses), la tasa de persistencia de EC tras la cirugía ha sido de un 12%, mientras que en los pacientes que cumplían criterios de curación la tasa de recurrencia de la EC ha sido del 24%.

A continuación, se analiza y se compara con la literatura previa, el impacto de las diferentes variables recogidas en este estudio, en el curso clínico de la EC tras la resección transesfenoidal.

Variables antropométricas y sociodemográficas:

El porcentaje de mujeres en la muestra es de 77,3% (n=58), con una ratio mujer/hombre de 4,8:1, similar al predominio de mujeres descrito en otras series y estudios de prevalencia en EC ^(49, 50, 51).

Al igual que en trabajos previos ⁽⁵²⁾, el sexo no tiene impacto en el curso clínico de la EC tras la resección transesfenoidal en nuestra serie.

La edad media de los pacientes, en la fecha de intervención, es de 45,48 años, y no encontramos diferencias de edad entre sexos, así como tampoco influye en esta muestra de pacientes, en el curso clínico de la EC tras la resección transesfenoidal.

Variables clínicas prequirúrgicas:

La RMN preoperatoria mostraba imagen de microadenoma en el 65,3% de los casos (49 casos), macroadenoma en el 22,7% (17 casos) y sin imagen de adenoma en el 12% (9 casos) con un tamaño medio de 7,14 mm (DT= 6,26).

No encontramos diferencias en las tasas de persistencia y recurrencia entre los diferentes grupos de hallazgos en la RMN preoperatoria. Sin embargo, en la tasa publicada en otras series van a favor de una mayor tasa de curación en pacientes con microadenoma ⁽³⁵⁾.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las distintas categorías de tamaño de adenoma en RMN preoperatoria y las medias de nadir ACTH, el tiempo en que se tarda en alcanzar el nadir ACTH en horas, el valor de ACTH al alta y la velocidad de descenso del ACTH en las primeras 24 horas tras la cirugía.

En 31 pacientes, donde no se había visualizado lesión en la RM se realizó el cateterismo de senos petrosos, para confirmar el origen central de la producción de ACTH y su lateralización.



Variables dependientes de la cirugía:

Una de las variables más importantes en el pronóstico de la EC tras la cirugía, es la experiencia previa del neurocirujano ⁽⁴³⁾.

En solo 5 casos (6,7%), no se ha conseguido identificar el adenoma durante la cirugía, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en las tasas de persistencia y/o recurrencia, respecto a los pacientes donde sí que se identificó probablemente por el escaso número de pacientes del grupo de casos sin imagen en la RM.

Sin embargo, de acuerdo con la literatura previa, la identificación del adenoma durante la cirugía sí que se relaciona con la tasa de remisión principalmente tardía ⁽⁵³⁾.

En lo que respecta a la resección completa del adenoma en nuestra serie, observamos diferencias significativas en las tasas de remisión.

Parámetros postquirúrgicos:

Tras la resección transesfenoidal, y sin tratamiento sustitutivo con glucocorticoides hemos realizado, en todos los casos, la determinación cada 4-6 horas del cortisol y ACTH plasmáticos. El tratamiento con ketoconazol, se suspendió una semana antes de la cirugía, para evitar influencias en los valores de cortisol y ACTH.

- **Nadir cortisol y tiempo en alcanzarse.**

Los pacientes que han alcanzado un nadir de cortisol (< 2 mcg/mL) en el postoperatorio precoz, han tenido menores tasas de persistencia, con diferencias significativas en el valor medio de nadir de cortisol respecto a los casos donde persistió la EC (2,72 mcg/dL en casos no persistentes vs 14,04 mcg/dL en casos persistentes) con una $p = 0,007$.

Aunque el punto de corte de nadir de cortisol está muy descrito, no lo está tanto el tiempo que se tarda en alcanzarlo, siendo este menor en los pacientes que cumplen con criterios de remisión.

Encontramos diferencias significativas, en el tiempo medio empleado en alcanzar el nadir de cortisol entre los casos donde no persistió la EC y en los que sí (50,77 horas en pacientes no persistentes vs 86,33 en pacientes con criterios de persistencia) con una $p = 0,003$.



El análisis del nadir de cortisol, el tiempo en el que se alcanza y el tener un nadir de cortisol $<2\text{mcg/dL}$ con respecto a la tasa de recidiva de EC no muestra relevancia significativa.

En los pacientes con microadenoma el valor medio nadir de cortisol es de $2,79\text{ mcg/dL}$, alcanzándose en un tiempo medio de $45,56$ horas vs los pacientes con macroadenoma en los que el valor medio de nadir cortisol es de $6,45\text{ mcg/dL}$ y el tiempo en alcanzarlo $77,71$ h. Es decir, tanto los niveles de niveles medios de cortisol como el tiempo transcurrido en alcanzar el nadir cortisol son significativamente menores en los pacientes con microadenoma que en los pacientes con macroadenoma, encontrándose en estos parámetros diferencias estadísticamente significativas.

- **Nadir ACTH y tiempo en alcanzarse.**

Tras la resección transesfenoidal observamos diferencias significativas, con valores medios de nadir de ACTH más bajos para los casos donde no hubo persistencia ($11,46\text{ pg/mL}$ vs 42 pg/mL casos persistentes) con una $p = 0,036$, así como también se encuentran diferencias estadísticamente significativas en aquellos pacientes en los que no hubo recidiva con valores medios de ACTH de $10,05\text{ pg/mL}$ vs $15,28\text{ pg/mL}$ en casos que sufrieron recidiva de EC con una $p = 0,019$.

Las diferencias observadas en el tiempo medio hasta alcanzar el nadir de ACTH tras la intervención fueron significativas para persistencia de EC ($50,59$ horas en casos no persistentes vs 89 horas para casos persistentes) con una $p = 0,003$, pero no fueron significativas para predicción recidiva.

A diferencia de lo publicado sobre los valores de nadir de cortisol, existe poca bibliografía que posicione el valor de nadir ACTH así como el tiempo que este tarda en ser alcanzado.

En el análisis de las curvas COR, observamos que el valor nadir de ACTH que nos orienta a no recidiva es $<8,75\text{ pg/mL}$, con una sensibilidad (S) $88,2\%$ y una especificidad (E) $54,3\%$, con un área bajo la curva de $0,743$, IC 95% $0,611 - 0,875$.

Estos puntos de corte pronósticos del valor de nadir de ACTH, son similares a los descritos en la literatura previa, entre $10-20\text{ pg/mL}$ ⁽⁴⁵⁾.

Dados nuestros resultados, proponemos un valor nadir de ACTH inferior a $8,75\text{ pg/mL}$ como predictor de no recidiva.



También hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las medias de nadir ACTH ($p = 0,000$) y el tiempo transcurrido hasta que se ha alcanzado dicho nadir ($p = 0,026$) y el tamaño del adenoma en la RMN preoperatoria, de forma que en pacientes con microadenomas se presentan niveles medios de ACTH situados en 10,39 pg/mL y alcanzados en un tiempo medio de 47,26 horas, mientras que en los casos con macroadenomas el nivel medio de ACTH corresponde a 29,26 pg/ml en un tiempo medio de 75,35 horas. De este modo, los microadenomas alcanzan más pronto el nadir y con cifras más bajas de ACTH respecto a los macroadenomas y esto puede estar en relación con una menor masa tumoral y menor pico de ACTH y cortisol tras la manipulación quirúrgica.

- **Velocidad de descenso de ACTH en las primeras 24 horas tras la cirugía.**

Hemos analizado el valor pronóstico de la velocidad de descenso de ACTH durante las primeras 24 horas tras cirugía, observando diferencias estadísticamente significativas en los valores para persistencia/curación. Sin embargo, no existen diferencias cuando se compara entre aquellos que presentan recurrencia vs remisión de la EC .

En los pacientes en persistencia se ha obtenido un nivel medio de descenso del ACTH de -3,01 pg/mL por hora, mientras que en los pacientes que cumplen con criterios de curación el nivel medio de descenso de ACTH en las primeras 24 horas tras la cirugía ha sido de -0,76 pg/mL.

Los valores son negativos debido a que en el momento del análisis los niveles estaban en ascenso, por lo que, pacientes en persistencia de EC muestran un mayor ascenso de ACTH y por ello una menor velocidad de descenso, en comparación a los pacientes en remisión que presentan una mayor velocidad de descenso.

Además, hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa entre las medias de descenso de ACTH en las primeras 24 horas tras la intervención y el tamaño del adenoma en la RMN preoperatoria, de forma que en pacientes con imagen de microadenoma el valor medio de descenso de ACTH fue de -0,60 pg/mL/hora vs pacientes con macroadenoma que presentaron una media de descenso de -2,06 pg/mL /hora.



- **Valor ACTH al alta.**

Se debe tener en cuenta, que el valor nadir de ACTH se estudia con las analíticas extraídas para buscar un nadir de cortisol < 2 mcg/dL, dejándose de monitorizar cuando este se alcanza, y por tanto la ACTH no tiene por qué haber llegado a su valor más bajo teórico tras la cirugía. Por ello, determinamos en todos los pacientes, el valor de ACTH en las 48 horas previas al alta.

Aunque podría haber interferencias en aquellos pacientes que precisan tratamiento sustitutivo para la insuficiencia suprarrenal secundaria, analizamos el valor pronóstico de esta última medición de ACTH durante el ingreso.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de ACTH al alta entre los pacientes que persistieron con EC y aquellos que cumplieron con criterios de curación (54,49 pg/mL vs 12,21 pg/mL). Mostrándose niveles de ACTH al alta más bajos en los pacientes no persistentes.

Con respecto a la predicción de recurrencia no se han encontrado diferencias con significación estadística.

La última determinación de ACTH se puede considerar un buen indicador del pronóstico de la EC en cuanto a persistencia o curación. De forma que un valor de la última determinación de ACTH $< 20,1$ pg/mL orienta a no persistencia con una sensibilidad (S) 100% y una especificidad (E) 85,9% con un área bajo la curva de 0,941, IC 95% 0,883 – 0,999.

Por otra parte, hemos encontrado correlación estadística entre la media de ACTH al alta y el tamaño del adenoma en la RMN preoperatoria, encontramos que los pacientes con microadenomas tuvieron un valor medio en la última determinación de ACTH durante el ingreso significativamente menor que en los casos con macroadenomas (9,83 pg/ml vs 33,41 pg/mL).

- **Tiempo de tratamiento con glucocorticoides.**

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes que cumplen los criterios de remisión de la serie, es de 95,36 meses (DT= 4-193), y para aquellos con insuficiencia suprarrenal



secundaria, un tiempo de tratamiento con glucocorticoides durante 15,80 meses (DT= 19,25).

Un mayor tiempo de tratamiento con glucocorticoides se ha descrito como un factor pronóstico de remisión⁽⁵⁴⁾. En nuestra serie, los casos no recidivantes requirieron tratamiento sustitutivo durante un periodo de tiempo medio significativamente mayor (21,41 meses vs 10,65 meses en los casos recidivantes).

Los pacientes que manifiestan recidiva de la EC, requieren de tratamiento sustitutivo durante periodos más cortos de tiempo en comparación a aquellos que no recidivan.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones más importantes de nuestro estudio, es el tiempo medio de seguimiento de los pacientes en remisión, dado que la recurrencia de la EC puede aparecer incluso 10 años después de la cirugía. Por ello, será necesario analizar más adelante a nuestros pacientes, extendiendo el tiempo de seguimiento. En esta línea, el tiempo de seguimiento es significativamente mayor en los casos que recidivan.

Un tamaño muestral mayor permitiría confirmar nuestros hallazgos y explorar de forma más detallada si se puede predecir respuesta al tratamiento e incluso la futura recidiva, según la dinámica de ACTH y cortisol tras la cirugía transesfenoidal en la EC.

Para aquellos pacientes remitidos desde otros centros, la falta de acceso a la historia clínica de su hospital de origen dificultó el registro y análisis adecuado de las variables clínicas prequirúrgicas, así como el seguimiento a largo plazo. Para resolver esta limitación se contactó con los pacientes o sus médicos responsables y se actualizó su situación clínica.



9. CONCLUSIONES

En nuestra serie de pacientes diagnosticados de EC, tras la realización de la cirugía de resección transesfenoidal concluimos que, respecto a las variables previas a la cirugía:

- Los hallazgos en la RMN preoperatoria en cuanto a imagen de micro o macroadenoma, no son concluyentes en cuanto a la predicción de la posterior tasa de persistencia ni recidiva.

En lo que concierne a los parámetros dependientes de la cirugía:

- La resección completa del adenoma en la cirugía es un indicador de buen pronóstico en cuanto a la posterior tasa de remisión de EC.

Respecto a las variables postquirúrgicas de la EC, concluimos que:

- Un valor de nadir de cortisol < 2 mcg/dL en el postoperatorio precoz es determinante para que se logre la remisión de EC.
- Alcanzar el nadir de cortisol en un tiempo medio inferior a 50,77 horas se asocia con una mayor tasa de remisión de la enfermedad.
- Los niveles de cortisol postoperatorios y el tiempo transcurrido en alcanzarse el nadir de cortisol son inferiores en los pacientes con microadenomas, en comparación a los pacientes con macroadenomas.
- Alcanzar el valor nadir de ACTH en menor tiempo, se asocia a menores tasas de persistencia.
- Un valor de nadir ACTH $< 8,75$ pg/mL tiene valor pronóstico como predictor de no recidiva.
- Los microadenomas alcanzan más pronto el nadir de ACTH y con cifras más bajas de ACTH en comparación a los macroadenomas.
- Una mayor velocidad de descenso de ACTH durante las primeras 24 horas tras la cirugía, es indicativa de mayor probabilidad de remisión de EC.
- La velocidad de descenso de ACTH en las primeras 24 horas tras la cirugía es superior en los pacientes con microadenoma, en comparación a los pacientes con imagen de macroadenoma.



- Un valor $< 20,1$ pg/mL en la última determinación de ACTH previa al alta, orienta a remisión de EC.
- Los niveles de ACTH al alta son inferiores en los pacientes con imagen de microadenoma, al compararlos con los pacientes con macroadenoma.
- Los pacientes que manifiestan recidiva de la EC, requieren de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides durante periodos más cortos de tiempo en comparación a aquellos que no recidivan. Así, se considera que un mayor tiempo de tratamiento con glucocorticoides es un factor pronóstico de remisión.



10. BIBLIOGRAFÍA

1. Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life*. 2016 Jan-Mar;9(1):12-18.
2. Mark S. *New York: Thieme Medical Publishers*. 7 2010. Greenberg. Handbook of Neurosurgery.
3. Webb SM, Mo D, Lamberts SW, Melmed S, Cavagnini F, Pecori F, et al. Metabolic, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes in growth hormone-deficient subjects with previous Cushing's disease or non-functioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 630–38.
4. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. *Lancet*. 2006;367:1605–1617.
5. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome: killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet*. 1982;2:646–649.
6. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021;9(12):847–75.
7. Boscaro M, sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori M, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3662-66.
8. Barbot M, Daidone V, Zilio M, Albiger N, Mazzai L, Sartori MT, et al. Perioperative thromboprophylaxis in Cushing's disease: what we did and what we are doing? *Pituitary* 2015; 18: 487-93.
9. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 611–29.
10. Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, J Komninos, D Vassiliadi, M tzanela, et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 715–23.
11. Scherthaner-Reiter MH, Siess C, Micko A, Zauner C, Wolfsberger S, Scheuba C, et al. Acute and lifethreatening complications in cushing syndrome:



- prevalence, predictors, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e2035–46.
12. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, Klain M, Faggiano A, Tripodi FS, et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 655–62.
 13. Feldt-Rasmussen U, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Bramnert M, Hernberg-Sthal E, et al. Growth hormone deficiency and replacement in hypopituitary patients previously treated for acromegaly or Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 67–74.
 14. Webb SM, Mo D, Lamberts SW, Melmed S, Cavagnini F, Pecori F, et al. Metabolic, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes in growth hormone-deficient subjects with previous Cushing's disease or non-functioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 630–38.
 15. Hoybye C, Ragnarsson O, Jonsson PJ, Koltowska-Hägström M, Trainer P, Feldt-Rasmussen U, et al. Clinical features of GH deficiency and effects of 3 years of GH replacement in adults with controlled Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 677–84.
 16. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca*. 2000;27:27–31.
 17. Vogel F, Braun LT, Rubinstein G, Zopp S, Künzel H, Strasding F, et al. Persisting muscle dysfunction in Cushing's syndrome despite biochemical remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e4490–98.
 18. Reincke M. Cushing syndrome associated myopathy: it is time for a change. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36: 564–71.
 19. Albani A, Perez-Rivas LG, Dimopoulou C, Zopp S, Colón-Bolea P, Roeber S, et al. The USP8 mutational status may predict long-term remission in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89: 454–58.
 20. Fukuoka H, Cooper O, Ben-Shlomo A, Mamelak A, Ren SG, Bruyette D, et al. EGFR as a therapeutic target for human, canine, and mouse ACTH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Invest* 2011; 121: 4712–21.



21. Abellán Galiana P, García March G, Fajardo Montañana C. Valoración de cortisol y ACTH postoperatorios en enfermedad de Cushing y su correlación con características clínicas a largo plazo. 2017;447.
22. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526–1540.
23. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross Rj, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4462-70.
24. Capatina C, Hinojosa-Amaya JM, Poiana C, Fleseriu M. Management of patients with persistent or recurrent Cushing's disease after initial pituitary surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2020; 15: 321–39.
25. Locatelli M, Vance ML, Laws ER. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5478–82.
26. Rutkowski MJ, Flanigan PM, Aghi MK. Update on the management of recurrent Cushing's disease. *Neurosurg Focus* 2015; 38: E16.
27. Patil CG, Veeravagu A, Prevedello DM, Katznelson L, Vance ML, Laws ER Jr. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery* 2008; 63: 266–70.
28. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Doppman JL, Oldfield EH. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg* 1994; 80: 37–45.
29. Hughes JD, Young WF, Chang AY, Link MJ, Garces YI, Laack NN, et al. Radiosurgical management of patients with persistent or recurrent Cushing disease after prior transsphenoidal surgery: a management algorithm based on a 25-year experience. *Neurosurgery* 2020; 86: 557–64.
30. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2807–31.
31. Shepard MJ, Mehta GU, Xu Z, Kano H, Sisterson N, Su YH, et al. Technique of whole-sellar stereotactic radiosurgery for Cushing disease: results from a multicenter, international cohort study. *World Neurosurg* 2018; 116: e670–79.



32. Ironside N, Chen CJ, Lee CC, Trifiletti DM, Vance ML, Sheehan JP. Outcomes of pituitary radiation for Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47: 349–65.
33. Starke RM, Williams BJ, Vance ML, Sheehan JP. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 356–64.
34. Guerin C, Taieb D, Treglia G, Brue T, Lacroix A, Sebag F, et al. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: R131–42.
35. Abellán Galiana P, Fajardo Montañana C, Riesgo Suárez PA, Gómez Vela J, Escrivá CM, Lillo VR. Factores pronósticos de remisión a largo plazo tras cirugía transesfenoidal en la enfermedad de Cushing. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2013;60(8):475–82.
36. Chandler WF, Barkan AL, Hollon T, Sakharova A, Sack J, Brahma B, et al. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center Experience Over 32 Years. *Neurosurgery*. 2016;78(2):216-23.
37. Yamada S, Inoshita N, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, et al. Therapeutic outcomes in patients undergoing surgery after diagnosis of Cushing's disease: A single-center study. *Endocr J*. 2015;62(12):1115-25.
38. Dimopoulou C, Schopohl J, Rachinger W, Buchfelder M, Honegger J, Reincke M, et al. Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):283-92.
39. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA, Jr. Endoscopic transsphenoidal surgery for cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery*. 2013;72(2):240-7; discussion 7.
40. D. Bochicchio, M. Losa, M. Buchfelder. Factors influencing immediate and the late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 80 (1995), pp. 3114-3120.
41. L.B. Yap, H.E. Turner, C.B. Adams, J.A. Wass.



- Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 56 (2002), pp. 25-31.
42. Rollin GA, Ferreira NP, Junges M, Gross JL, Czepielewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1131---9.
 43. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454---62.
 44. Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3647---55.
 45. Flitsch J, Knappe UJ, Lüdecke DK. The use of postoperative ACTH levels as a marker for successful transsphenoidal microsurgery in Cushing's disease. *Zentralbl Neurochir.* 2003;64(1):6-11.
 46. Colombo P, Dall'Asta C, Barbetta L, Re T, Passini E, Faglia G, et al. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:227---34.
 47. Losa M, Bianchi R, Barzaghi R, Giovanelli M, Mortini P. Persistent adrenocorticotropin response to desmopressin in the early postoperative period predicts recurrence of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3322--8.
 48. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610-617.
 49. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JOL, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):117-123.
 50. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:479-484.
 51. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):607-623.
 52. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the



- recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*. 2012;15(1):71-83.
53. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(5):617-626.
54. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):639-648.



INTRODUCCIÓN

La OMS define la enfermedad de Cushing (EC) como una alteración del estado fisiológico por una secreción aumentada de cortisol, secundaria a un adenoma hipofisario productor de ACTH.

La cirugía es el tratamiento de elección de la EC.

Los valores postoperatorios de ACTH y cortisol se correlacionan con la probabilidad de remisión de la enfermedad. No se ha descrito en la literatura la relación de la dinámica (ritmo de variación en el tiempo de estos valores) con la referida probabilidad de remisión.

RESULTADOS

En este trabajo se presentan los resultados de 75 pacientes con EC intervenidos y estudiados prospectivamente. Durante el seguimiento el 88% de los pacientes (66 casos) presentaron criterios de curación, con recidiva posterior en el 27,27 % (18 casos). A continuación se muestran las variables en las que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes curados y en persistencia (tabla 1), y los pacientes que desarrollan recidiva y los que no (tabla 2). Existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de nadir ACTH de las distintas categorías de tamaño de adenoma en RMN preoperatoria (Figura 3).

Tabla 1. Comparativa entre persistencia vs curación

	Persistencia	N	Media	p valor
Nadir cortisol (mcg/dL)	NO	65	2,7212	0,007
	SI	9	14,0444	
Nadir cortisol (tiempo horas)	NO	64	50,77	0,002
	SI	9	86,33	
Nadir ACTH (pg/mL)	NO	63	11,4610	0,036
	SI	9	42,0000	
Nadir ACTH (tiempo en horas)	NO	63	50,59	0,003
	SI	9	89,00	
ACTH al alta (pg/mL)	NO	64	12,2106	0,012
	SI	8	54,4875	
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL*h)	NO	61	1,3390	0,032
	SI	9	0,3686	
Velocidad descenso primeras 24 h de ACTH (pg/mL*h)	NO	44	-,7589	0,032
	SI	6	-3,0076	

Tabla 2. Comparativa entre remisión a largo plazo y Recidiva

	Recidiva	N	Media	p valor
Nadir ACTH (pg/mL)	no	46	10,0487	0,019
	si	17	15,2824	
Tiempo tratamiento GCS (meses)	no	39	21,41	0,039
	si	17	10,65	

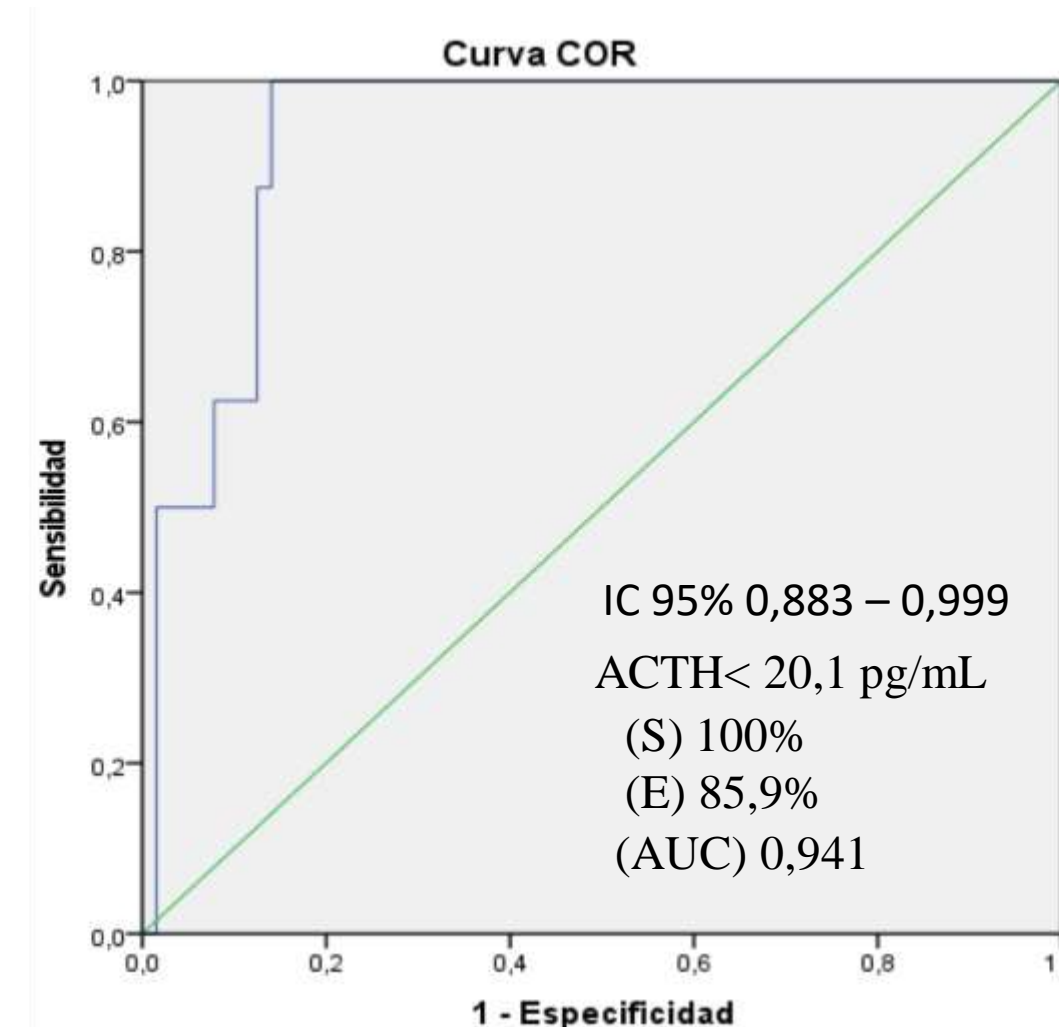


Figura 1. Curva COR ACTH al alta para persistencia/curación

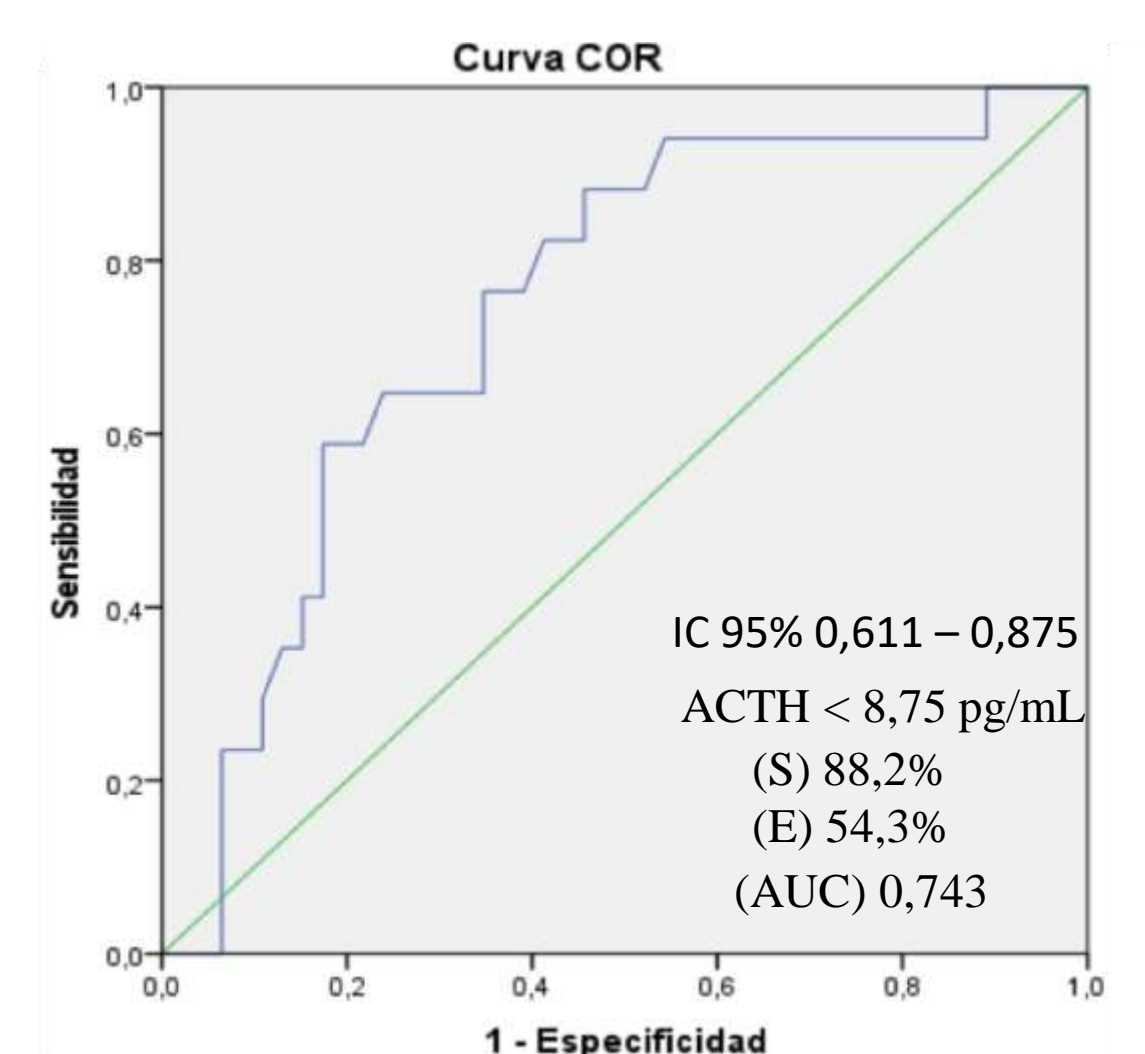


Figura 2. Curva COR nadir ACTH para recidiva

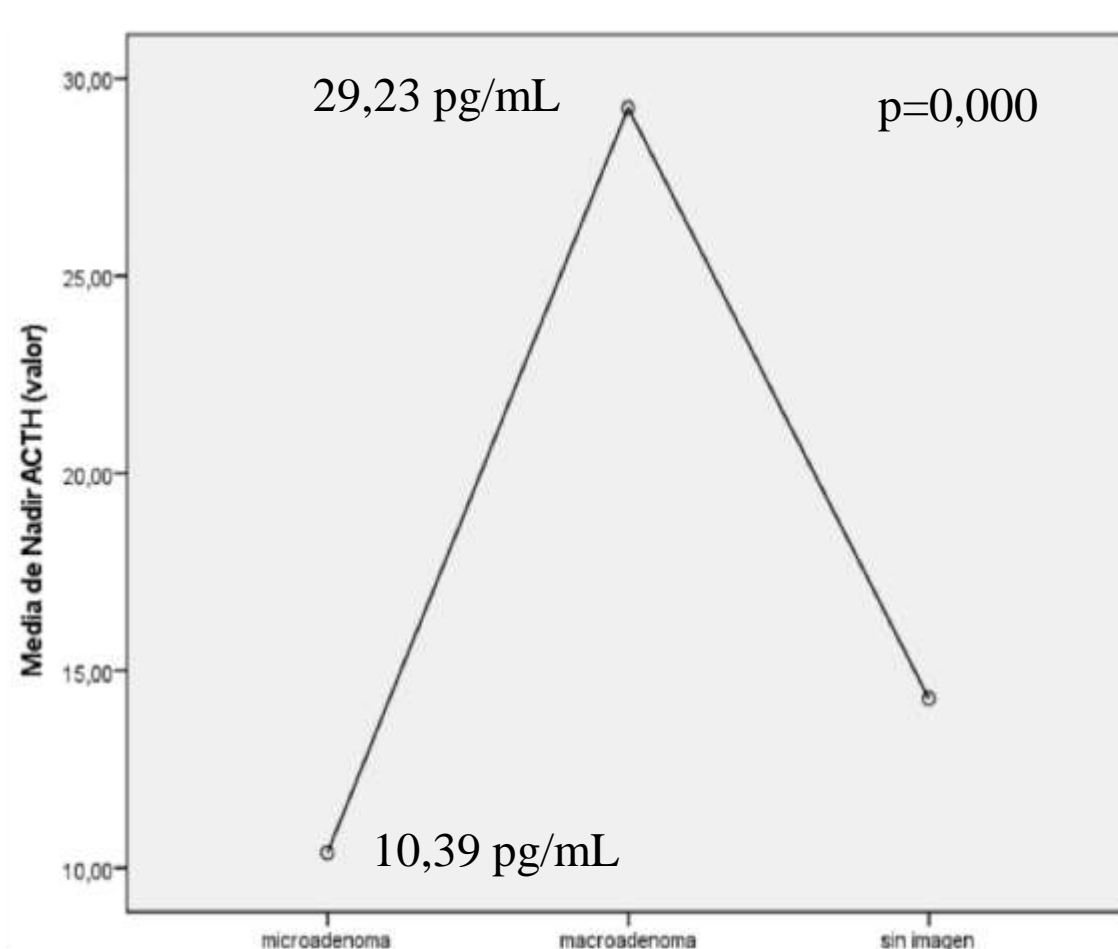


Figura 3. Diferencia de medias de nadir de ACTH según tamaño adenoma

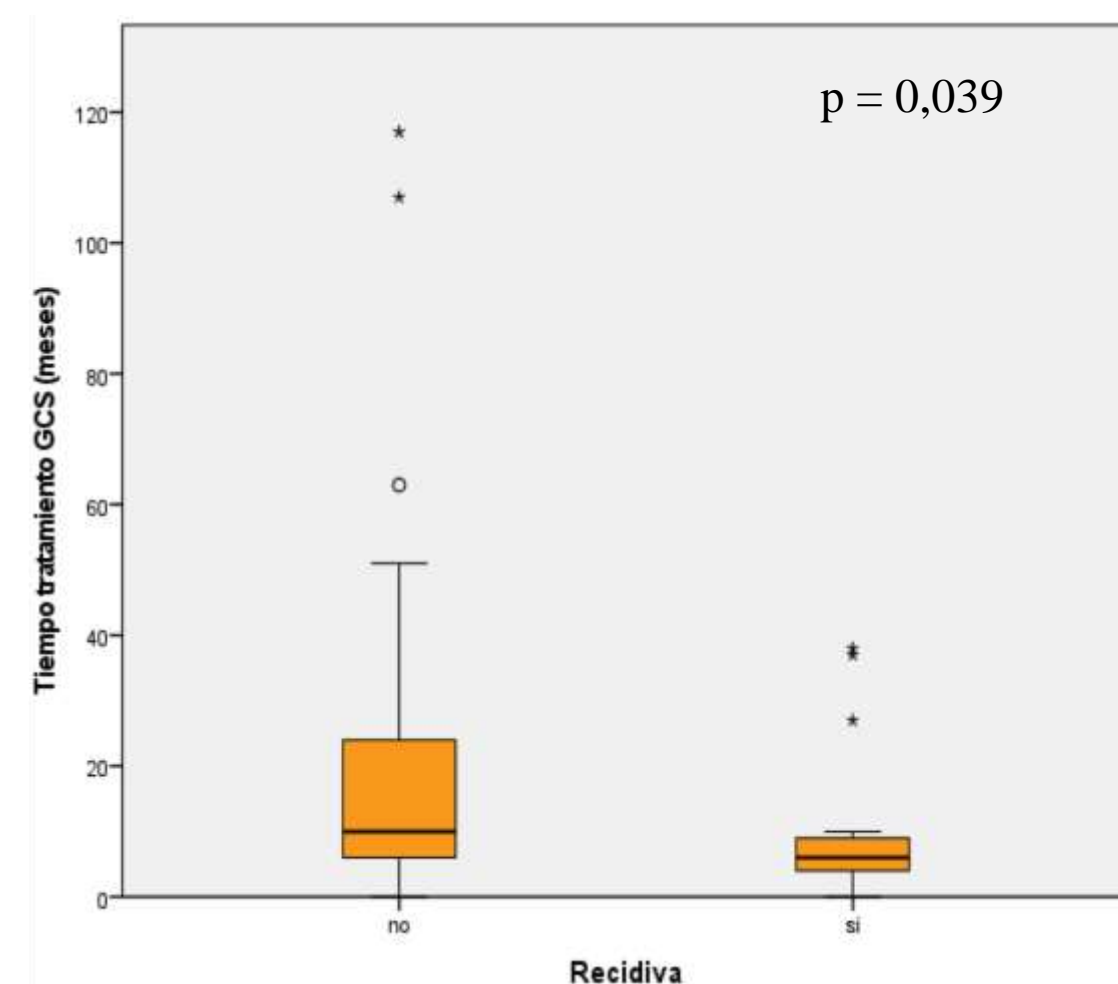


Figura 4. Tiempo de tratamiento con corticoides

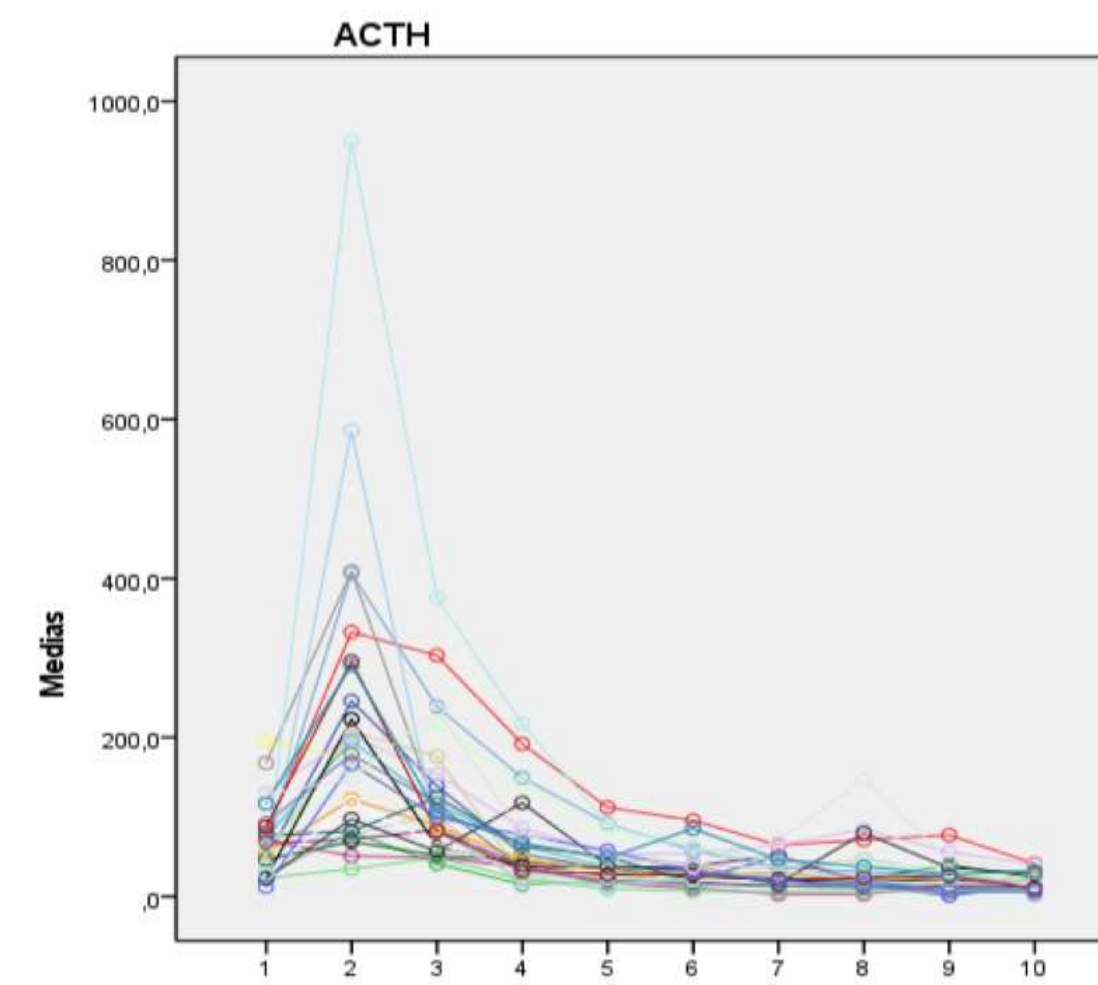


Figura 5. Dinámica ACTH en pacientes en remisión

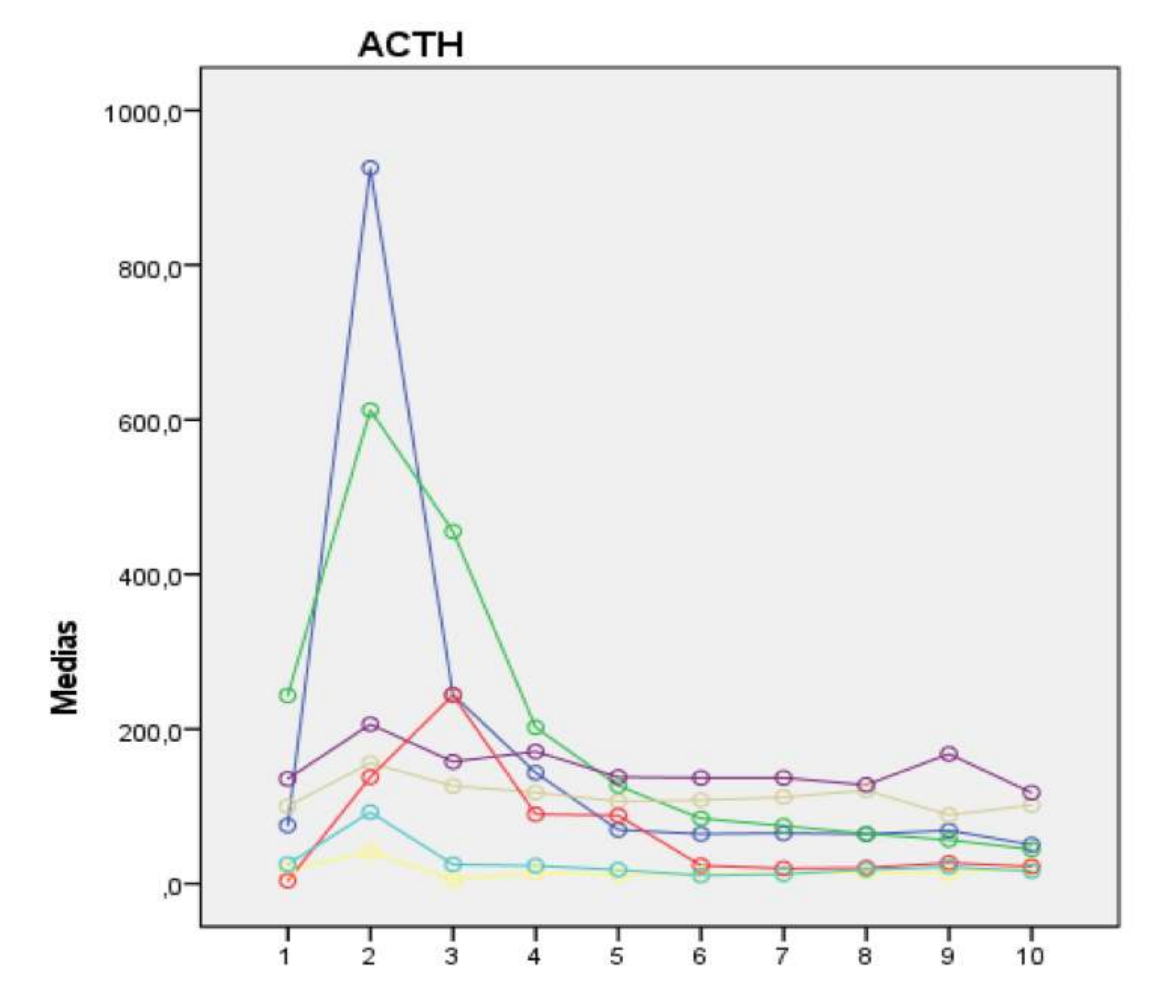


Figura 6. Dinámica ACTH en pacientes con persistencia

CONCLUSIONES

- Un valor < 20,1 pg/mL en la última determinación de ACTH al alta, así como lograr el nadir ACTH en un menor tiempo orienta a una más probable remisión de EC.
- Un valor de nadir ACTH < 8,75 pg/mL tiene valor pronóstico como predictor de no recidiva de enfermedad.
- Los microadenomas alcanzan más pronto el nadir de ACTH y con cifras más bajas de ACTH en comparación a los macroadenomas.
- Un mayor tiempo de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides es un factor pronóstico de remisión.