



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE
LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING,
HNERM, LIMA, 2022

CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF
PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE, HNERM, LIMA,
2022

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

AUTOR:
JULIO CÉSAR ALVAREZ GAMERO

ASESOR:
ANITA ROCIO TARCO VIRTO

LIMA - PERÚ
2022

RESUMEN

El síndrome de Cushing es un conjunto de síntomas y signos que ameritan una buena historia clínica y reconocimiento precoz. Ésta a la vez, involucra a la enfermedad de Cushing que se considera una enfermedad infra diagnosticada con una morbilidad y mortalidad incrementada, así mismo requiere el uso de pruebas dinámicas para afinar el diagnóstico y cuyo tratamiento es quirúrgico principalmente, pero en algunas ocasiones médico.

El presente proyecto de investigación busca realizar un estudio observacional tipo descriptivo y tiene como objetivo determinar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con enfermedad de Cushing del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, hospital de referencia en Perú. Para ello se realizará una revisión documental de las historias clínicas de los pacientes que tuvieron el diagnóstico confirmatorio por anatomía patológica de enfermedad de Cushing desde el año 2000 a mayo del 2022 y se recolectaran las principales características clínico epidemiológicas en la ficha anexada. En el análisis estadístico las variables categóricas serán descritas en tablas de frecuencia, las variables numéricas se analizarán mediante medidas de tendencia central y dispersión. En el análisis bivariado, para variables categóricas se usará Chi-cuadrado y variables cuantitativas la t de Student. Se empleará estadística no paramétrica si no se cumple los supuestos correspondientes. Recalcando la importancia del presente proyecto de proporcionar datos sobre nuestra población.

Palabras clave: enfermedad de Cushing, cortisol, hipófisis

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing es una enfermedad endocrinológica, muchas veces infra diagnosticada, por los síntomas poco usuales y muchas veces leves, que abarca gran cantidad de trastornos clínicos ocasionados por un incremento crónico de las concentraciones sanguíneas de cortisol o los corticoides relacionados.

Establecer el diagnóstico a menudo es difícil porque pocos de los síntomas o signos son patognomónicos del síndrome de forma aislada. Existe un amplio espectro de manifestaciones, según la intensidad y duración del exceso de producción de esteroides. Una pista clínica importante de la presencia de exceso de glucocorticoides es el desarrollo simultáneo y la gravedad creciente de los síntomas. Estimaciones de la incidencia del síndrome de Cushing son imprecisas y probablemente subestiman la incidencia del síndrome de Cushing iatrogénico, el hipercortisolismo leve no diagnosticado y el síndrome secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ectópica (1). Siendo éste último la causa más frecuente del síndrome de Cushing, pero a menudo no se diagnostica. Todas las demás causas del síndrome de Cushing son extremadamente raras (2).

La enfermedad de Cushing (EC) es parte del síndrome de Cushing, que se caracteriza por la excesiva producción hipofisaria de ACTH y en general es secundaria a la existencia de un adenoma hipofisario (2). Su incidencia varía de 5 a 25 por millón de personas por año. Sin embargo, la incidencia informada es mucho menor (1,2 a 2,4 por millón por año) (3–5). Se presenta principalmente en mujeres y entre los 25 a 45 años. Es inusual en niños, pero compromete el 43% de los casos de síndrome de Cushing infantil (6). Los tumores son generalmente microadenomas (inferiores a 1 cm de diámetro); los macroadenomas, hiperplasia corticotropa y

carcinoma son raros (7). Los pacientes con macroadenomas (>10mm) tienen más probabilidades de tener mayores concentraciones de ACTH (8,9).

En la EC se presenta un incremento en la amplitud de los pulsos de ACTH, con pérdida del ritmo circadiano normal y en ocasiones incrementa la frecuencia de los pulsos de ACTH (10). Por lo que la secreción de ACTH por el adenoma no está sujeta a regulación hipotalámica, debido a la CRH suprimida, y es relativamente resistente a la inhibición directa de los glucocorticoides (10), causando hiperplasia adrenocortical bilateral e hipersecreción de cortisol que conlleva a la pérdida del nadir nocturno en el cortisol (11). Por lo que se pueden utilizar pruebas de supresión de dexametasona para distinguir entre la secreción de ACTH pituitaria y ectópica; siendo este último más resistente a la retroalimentación negativa de glucocorticoides.

El mecanismo para la resistencia de las células de adenoma corticotrófico a la inhibición de la retroalimentación negativa de glucocorticoides no está claro. Para ello existen varias teorías (2): anomalías en el receptor de glucocorticoides, expresión anormal de la isoenzima 2-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 y expresión nuclear deficiente de proteínas, Brg1 e histona desacetilasa 2 (2).

La presentación clínica del síndrome de Cushing varía, en parte, relacionada con la extensión y la duración del exceso de cortisol (12). Las características clínicas más comunes en adultos incluyen obesidad, diabetes, hipertensión, facies de luna y plétora facial, déficit psiquiátrico (depresión, ansiedad, psicosis, ataques de pánico, ideación suicida y paranoia) y déficit neurocognitivo (problemas de aprendizaje y de memoria) (13). En particular, la debilidad muscular proximal, el desgaste de las

extremidades con aumento de grasa en el abdomen, el torso y la cara, y las estrías púrpuras anchas, sugieren un marcado hipercortisolismo (12).

Muchas veces los pacientes acuden a diferentes especialistas por la variedad de síntomas que puede presentar esta enfermedad, más, hay que tener en cuenta al denominado “síndrome de pseudo-Cushing” que puede tener los signos y síntomas asociado a características bioquímicas, pero no tiene hipercortisolismo patológico endógeno (12). Estos pacientes rara vez tienen signos cutáneos o musculares del síndrome de Cushing (14). Algunos ejemplos: embarazo, pacientes con obesidad severa, pacientes con estrés psicológico, diabetes mellitus mal controlada, alcoholismo crónico, entre otros (15).

La morbilidad asociada a la EC incluye eventos cardíacos y cerebrovasculares, inmunosupresión, osteoporosis, trastornos psiquiátricos y diabetes con una mortalidad estimada la cual va de 1.9 a 4.8 con relación a la población en general (3,5,16,17). Cabe resaltar que la morbilidad se reduce con un tratamiento exitoso, pero aun así pueden tener una mayor frecuencia de diabetes, obesidad y dislipidemia (16,18).

No hay un consenso sobre el momento de inicio de estudios y la elección de pacientes a quienes realizarlos, pero se sugiere iniciar el estudio en pacientes con alta sospecha (10): hallazgos inusuales para su edad (osteoporosis o hipertensión en adultos jóvenes), múltiples características progresivas del síndrome de Cushing, particularmente plétora facial, miopatía proximal, estrías (> 1 cm de ancho y rojo / púrpura) y hematomas fáciles, características graves inexplicables (hipertensión resistente, osteoporosis) a cualquier edad e incidentalomas suprarrenales.

Antes de evaluar la posible enfermedad de Cushing, es esencial una historia clínica adecuada que haya excluido la ingesta exógena de glucocorticoides por otras patologías y el síndrome de Cushing facticio en el cual se consume inadvertidamente glucocorticoides (19).

Las pautas establecidas para el diagnóstico de EC recomiendan la verificación del hipercortisolismo mediante 2 pruebas de detección. Éstas incluyen cortisol salival nocturno, cortisol libre de orina (CLU, por sus siglas en ingles) de 24 horas o supresión de dexametasona en dosis bajas (1 mg durante la noche o 2 mg durante 48 horas) (10,18). Las pruebas de diagnóstico iniciales para el hipercortisolismo deben ser muy sensibles (10). Se sugiere usar el límite superior del rango de referencia para CLU y cortisol salival y concentración de cortisol plasmático <1.8 mcg/dL (50 nmol / L) después de dexametasona como los puntos de corte para una respuesta normal. Para CLU se considera valores de 3 veces por encima del límite superior de la prueba. Las mediciones de CLU y cortisol salival nocturno deben realizarse en dos ocasiones porque el hipercortisolismo en síndrome de Cushing puede ser variable.

Luego de establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing, se establece la causa. Los niveles de ACTH inadecuadamente elevados en un estado hipercortisolémico son consistentes con una causa dependiente de ACTH (18). En este caso se pueden someter a pruebas no invasivas, como son la prueba de supresión de dexametasona en dosis altas y con estimulación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), ésta última no disponible en el país. La supresión del cortisol durante la administración de dexametasona junto con aumentos en la ACTH plasmática y el cortisol sérico después de la administración de CRH son consistentes con el

diagnóstico de EC (18). Así mismo también se pueden utilizar pruebas de supresión de dexametasona en dosis altas para distinguir entre las causas de síndrome de Cushing dependientes de ACTH. Dosis altas (8 mg) de dexametasona por vía oral pueden suprimir la secreción de cortisol (es decir, una disminución del 50% o más) en aproximadamente el 80% de los pacientes con EC, pero la mayoría de los tumores ectópicos secretores de ACTH generalmente no responden (18). También se describe al test de supresión con dexametasona endovenoso, que evita el cumplimiento de los medicamentos y la malabsorción, en el que se obtiene cortisol sérico basal (8 a 9 AM) y se inicia una infusión de dexametasona intravenosa a 1 mg/hora durante 4 a 7 horas. Se miden los niveles de cortisol sérico repetidos, al final de la infusión (Día 1) y de 23 a 24 horas después (Día 2) (20,21). La vasopresina o la desmopresina también estimula la liberación de ACTH en gran porcentaje de pacientes con enfermedad de Cushing y generalmente induce una respuesta similar a la de CRH (22), prueba que se utiliza en nuestro hospital debido a la falta de CRH. Hay que recalcar que ninguna de las pruebas diagnósticas tiene una especificidad del 100% y los resultados pueden ser ambiguos (10,23).

La forma más directa de demostrar hipersecreción de ACTH hipofisaria es documentar un gradiente de ACTH de central a periférico en la sangre que drena el tumor, denominado cateterismo de senos petrosos (10). La ACTH se mide en plasma venoso periférico y petroso antes y dentro de los 15 minutos posteriores a la administración de CRH o vasopresina (24). Interpretación: un gradiente de ACTH en plasma de central a periférico de ≥ 2 basal, o ≥ 3.0 después de la administración de CRH o vasopresina, es diagnóstico de producción hipofisaria de ACTH, con gradiente mucho mayor después de la administración de CRH o

vasopresina (24). Algunos estudios han demostrado predecir la ubicación del tumor intra hipofisaria con una precisión de hasta el 71% (25), pero, dada la probabilidad baja de predecir correctamente la ubicación sin la ayuda de ningún dato anatómico, este procedimiento no debe usarse con este fin (26). El cateterismo de senos petrosos también es útil en pacientes con EC recurrente o persistente (24).

Los procedimientos de imagen no proporcionan información sobre la función y son útiles solo para la localización del tumor. La resonancia magnética de alta resolución con gadolinio evidencia la anatomía de la silla turca y podría excluir tumores hipofisarios obviando la realización del cateterismo de senos petrosos (18). El tratamiento de elección para la EC es la adenomectomía transesfenoidal (10). El tratamiento médico se puede brindar cuando el tratamiento quirúrgico se retrasa, no tiene éxito o no se puede realizar, éstos son dirigidos a la esteroidogénesis suprarrenal, receptores de somatostatina y dopamina en la glándula pituitaria y receptores de glucocorticoides (10). En caso de macroadenomas invasivos o carcinomas metastásicos al sistema nervioso central o sistémicamente se puede dar quimioterapia con temozolamida (27).

En caso de los pacientes que tengan deseos de fertilidad, cuando no se encuentre tumor o cuando la cirugía no haya sido curativa se podría utilizar radioterapia, cuyo beneficio máximo generalmente se logra dentro de 6 a 12 meses (18), pudiendo utilizarse radiocirugía estereotáctica o radioterapia fraccionada (10)

En otros casos se puede realizar la adrenalectomía total bilateral como cura definitiva, pero requiere terapia de reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides de por vida (18)

El presente estudio “Características clínico epidemiológicas de los pacientes con Enfermedad de Cushing, HNERM, Lima, 2022” es original, debido a que no se ha documentado estas características clínico epidemiológicas con anterioridad en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Tiene relevancia científica porque nos da conocimiento acerca de la epidemiología y morbilidad de esta enfermedad. Tiene relevancia social porque las enfermedades endocrinas han sido poco estudiadas y el hecho de dar a conocer una problemática muchas veces infra diagnosticada es necesario para la población. Es contemporáneo puesto que el uso de corticoides en pacientes de forma ambulatoria es cada día más creciente y debemos poder diferenciar entre las diferentes causas de hipercortisolismo para poder llegar a un buen diagnóstico. Es factible por ser un estudio retrospectivo en una población cerrada.

Debido a que no hay estudios similares realizados en nuestro país ni en el servicio de endocrinología del HNERM, sólo reportes de casos aislados asociados a otras patologías y algunas series de casos, probablemente debido a que la enfermedad de Cushing tiene una incidencia de 1,2 a 2,4 por millón por año (3–5) lo cual hace difícil el diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno. Tampoco se han encontrado datos en frecuencia, morbilidad y mortalidad en esta patología en nuestra sociedad, hecho que nos llama la atención, debido al impacto en morbilidad y mortalidad las cuales podrían evitarse, por ello nos vemos en la necesidad de generar información y estudiar esta patología en nuestra población. Por otro lado, este tipo de patologías endocrinológicas son manejadas casi a su totalidad en hospitales de referencia, como el HNERM, lugar donde se desarrollará el proyecto de investigación.

Como aporte académico, el trabajo servirá como base y será útil para el desarrollo de estudios posteriores que se puedan realizar, analizando cada vez más la enfermedad de Cushing y poder tener un registro adecuado que pueda servir de referencia para todo el país.

También cumple con las políticas de investigación de la Universidad Peruana Cayetana Heredia y HNERM.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con enfermedad de Cushing del HNERM desde el año 2000.

Objetivos específicos

1. Describir los signos y síntomas más frecuentes de los pacientes que con enfermedad de Cushing del HNERM
2. Determinar la frecuencia, morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad de Cushing del HNERM.
3. Determinar las comorbilidades de los pacientes con enfermedad de Cushing del HNERM.
4. Identificar la frecuencia de pacientes con enfermedad de Cushing del HNERM.
5. Identificar la frecuencia de pacientes con enfermedad de Cushing según etiología del HNERM.
6. Determinar las características clínicas, edad, sexo, tiempo de enfermedad así mismo pruebas funcionales realizadas, tiempo de espera de operación,

anatomía patológica, intervención quirúrgica, tratamiento, remisión y recidiva, en el transcurso de la enfermedad de Cushing.

MATERIALES Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio

El presente estudio tiene un diseño observacional tipo descriptivo

B. Población

Unidades de estudio. Como universo cualitativo, participaran las historias clínicas de pacientes que tuvieron el diagnóstico confirmatorio por anatomía patológica de Enfermedad de Cushing.

Criterios de Inclusión: Personas con edad mayor de 15 años, de ambos sexos que tuvieron el diagnóstico confirmatorio de Enfermedad de Cushing con anatomía patológica desde el 1 de enero del año 2000 al 31 de mayo del 2022.

Criterios de Exclusión: Pacientes con diagnóstico fuera del hospital e historias clínicas incompletas.

Ubicación Espacial. El presente estudio se llevará a cabo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), ubicado en Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María, Lima, Perú. Es un hospital de referencia, siendo uno de los principales hospitales de ESSALUD en Perú. Cuenta con más de 93 especialidades médicas y 1600 camas de hospitalización. Lima es la capital de Perú y cuenta con más de 8,5 millones de habitantes según el censo peruano de 2017.

Ubicación Temporal: El estudio se realizará entre julio y diciembre del 2022.

C. Muestra

Todas las historias clínicas de los pacientes que tuvieron el diagnóstico confirmatorio por anatomía patológica de Enfermedad de Cushing desde el año 2000 hasta el 31 de mayo del 2022. No se considerará el tamaño de cálculo de un tamaño de muestra, ya que se espera estudiar todas las unidades de estudio que cumplan los criterios de selección.

D. Definición operacional de variables

Ver Anexo 1: Tabla de operacionalización de las variables

E. Procedimientos y técnicas

Técnica: Revisión DOCUMENTAL será la técnica de investigación empleada.

Instrumentos: Historias clínicas, ficha de recolección de datos (anexo 02), donde se colocarán los datos especificados.

Estrategia de recolección de datos

Organización: Se coordinará con la gerencia del HNERM y las jefaturas para obtener autorización para obtener acceso a las unidades de estudio. Éstas se seleccionarán según el área de informática del HNERM y su base de datos con registro de anatomía patológica, con ello se obtendrá el código de asegurado y posteriormente localizar la historia clínica en archivo. Así se recolectarán datos antes mencionados como variables, y también datos de laboratorio para llenar la ficha de recolección de datos.

Recursos:

Humanos: Alvarez Gamero, Julio César como autor

Materiales: Computadora, ficha de recolección de datos, material de escritorio

Financieros: Recursos propios

F. Aspectos éticos del estudio

Previa a la ejecución del proyecto, éste debe ser aprobado por el comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del HNERM. Al ser un estudio observacional, retrospectivo se solicitará la exención del consentimiento informado y se garantizará la confidencialidad de los datos ya que en la recopilación de datos no se utilizará información de identificación personal.

G. Plan de análisis

Se llenará la ficha de recolección de datos con los datos de las historias clínicas y del informe de anatomía patológica. Con lo anterior, se procederá a colocar los datos en las variables respectivas.

Para el análisis estadístico, las variables categóricas serán descritas en tablas de frecuencia, las variables numéricas se analizarán mediante medidas de tendencia central (promedio) y dispersión (desviación estándar, rango). En el análisis bivariado, para variables categóricas se usará Chi-cuadrado y para comparar medias de variables cuantitativas la t de Student. Se empleará estadística no paramétrica si no se cumple los supuestos correspondientes. Se empleará la hoja de cálculo de Excel 2020 y para el análisis de datos el SPSS 22 como software estadístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Mar 23;332(12):791–803. doi: 10.1056/NEJM199503233321207.
2. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet.* 2015;386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.

3. Lindholm J, Juul S, Jørgensen 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):117–23. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093.
4. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(4):436–42. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04124.x.
5. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical Endocrinology.* 1994;40(4):479–84. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x.
6. Nayak S, Dabadhao P, Dixit P, Dwivedi V, Srivastava AK, Behari S. Cushing's Disease in Children: A Review. *Neurol India.* 2020 Jun;68(Supplement):S52–65. doi: 10.4103/0028-3886.287677.
7. Sheth SA, Bourne SK, Tritos NA, Swearingen B. Neurosurgical treatment of Cushing disease. *Neurosurg Clin N Am.* 2012;23(4):639–51. doi: 10.1016/j.nec.2012.06.006.
8. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F, Sabin I, et al. Clinical and Biochemical Characteristics of Adrenocorticotropin-Secreting Macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4963–9. doi: 10.1210/jc.2005-0070.
9. Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, Schoenfeld DA, Hedley-Whyte ET, Hsu DW, et al. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1619–23. doi: 10.1210/jcem.83.5.4845.
10. 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.* 2021;9(12):847–75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
11. 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;9(1):12–8.
12. Nieman LK. Cushing's Syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M33–8. doi: 10.1530/EJE-15-0464.
13. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet.* 2006;367(9522):1605–17. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68699-6.
14. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5593–602. doi: 10.1210/jc.2003-030871.
15. Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, Iacuanillo D, Graziadio C, Damiani L, et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocr Connect.* 2020;9(1):R1–13. doi: 10.1530/EC-19-0435.
16. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):632–42. doi: 10.1210/jc.2010-1942.

17. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JOL. Mortality in Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(3):278–82. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.013.
18. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *Journal of Neurosurgery*. 2017;126(2):404–17. doi: 10.3171/2016.1.JNS152119.
19. Pineyro MM, Redes L, De Mattos S, Sanchez L, Brignardello E, Bianchi V, et al. Factitious Cushing's Syndrome: A Diagnosis to Consider When Evaluating Hypercortisolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:129. doi: 10.3389/fendo.2019.00129.
20. Jung C, Alford FP, Topliss DJ, Burgess JR, Long F, Gome JJ, et al. The 4-mg intravenous dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(1):78–84. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03756.x.
21. Biemond P, de Jong FH, Lamberts SW. Continuous dexamethasone infusion for seven hours in patients with the Cushing syndrome. A superior differential diagnostic test. *Ann Intern Med*. 1990;112(10):738–42. doi: 10.7326/0003-4819-112-10-738.
22. Dickstein G, DeBold CR, Gaitan D, DeCherney GS, Jackson RV, Sheldon WR, et al. Plasma corticotropin and cortisol responses to ovine corticotropin-releasing hormone (CRH), arginine vasopressin (AVP), CRH plus AVP, and CRH plus metyrapone in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2934–41. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768855.
23. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Simeoli C, Colao A. Cushing's disease: the burden of illness. *Endocrine*. 2017;56(1):10–8. doi: 10.1007/s12020-016-0984-8.
24. Vassiliadi DA, Mourelatos P, Kratimenos T, Tsagarakis S. Inferior petrosal sinus sampling in Cushing's syndrome: usefulness and pitfalls. *Endocrine*. 2021;73(3):530–9. doi: 10.1007/s12020-021-02764-4.
25. Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2285–93. doi: 10.1210/jc.2012-3943.
26. Perlman JE, Johnston PC, Hui F, Mulligan G, Weil RJ, Recinos PF, et al. Pitfalls in Performing and Interpreting Inferior Petrosal Sinus Sampling: Personal Experience and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e1953–67. doi: 10.1210/clinem/dgab012.
27. Annamalai AK, Dean AF, Kandasamy N, Kovacs K, Burton H, Halsall DJ, et al. Temozolomide responsiveness in aggressive corticotroph tumours: a case report and review of the literature. *Pituitary*. 2012;15(3):276–87. doi: 10.1007/s11102-011-0363-7.

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto de gasto

Recursos Humanos	
Investigador	S/. 0.00
Asesor	S/. 0.00
Analista de datos	S/. 300.00
Recursos materiales	
Equipos	
USB 16 Gb	S/. 30.00
Laptop Lenovo V14 con Microsoft office y SPSS	S/. 2250.00
Insumos	
Lapiceros	S/. 10.00
Papel Bond 75 gr 1 millar	S/. 10.00
Gastos de instalaciones	
Transporte	S/. 50.00
Otros gastos	
Copias	S/. 10.00
Impresiones	S/. 150.00
TOTAL	S/. 2810.00

Fuentes de financiamiento: Propias

Cronograma

Actividades	2022					
	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Elección del tema	X	X				
Búsqueda bibliográfica	X	X	X			
Elaboración del proyecto		X	X	X		
Presentación de proyecto			X	X		
Selección de la muestra			X	X		
Recolección de datos				X	X	
Procesamiento de datos				X	X	
Análisis e interpretación de datos					X	
Elaboración del Informe final						X
Entrega del informe final						X

ANEXOS

1. Tabla de operacionalización de las variables

Variables	Tipo *	Indicador	Valores	Instrumento
DEPENDIENTES				
Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Cushing	Categórica nominal	Reporte de anatomía patológica	Adenoma hipofisiario productor	Historia clínica y anatomía patológica
INDEPENDIENTES				
Edad	Numérica continua	Según historia clínica	Edad en años	Historia clínica
Sexo	Categórica nominal	Según historia clínica	Masculino Femenino	Historia clínica
Tiempo de enfermedad	Numérica continua	Según historia clínica	Tiempo en años	Historia clínica
Comorbilidad	Categórica nominal	Enfermedad preexistente	Pre diabetes Diabetes HTA Dislipidemia Osteoporosis ECV Otras Ninguna	Historia clínica
Síntomas	Categórica nominal	Según historia clínica	Aumento de peso Dolores óseos Edemas Disminución fuerza muscular Hematomas Impotencia Infertilidad Alteraciones menstruales Alteraciones psiquiátricas	Historia clínica
Signos	Categórica nominal	Según historia clínica	Obesidad troncular Plétora facial Miopatía proximal Atrofia mamaria Hirsutismo Hipertensión arterial	Historia clínica

			Estrías rojas vinosas	
Valor de ACTH	Numérica continua	Según historia clínica	Valor	Historia clínica
Cortisol 8am, 4pm y medianoche	Numérica continua	Según historia clínica	Valor	Historia clínica
CLU I II	Numérica continua	Según historia clínica	Valor	Historia clínica
Test Dexa 1	Categórica nominal	Según historia clínica	Positivo Negativo	Historia clínica
Test Dexa 2	Categórica nominal	Según historia clínica	Positivo Negativo	Historia clínica
Test Dexa 8	Categórica nominal	Según historia clínica	Positivo Negativo	Historia clínica
Test Dexa 7	Categórica nominal	Según historia clínica	Positivo Negativo	Historia clínica
Tamaño adenoma	Numérica continua	Según informe resonancia magnética	Valor	Historia clínica
Anatomía patológica (IQ: ACTH)	Numérica continua	Según historia clínica	Valor	Historia clínica
Cateterismo	Categórica nominal	Según historia clínica	Positivo Negativo	Historia clínica
Tratamiento médico pre-cirugía	Categórica nominal	Según historia clínica	Cabergolina Ketoconazol Ninguno	Historia clínica
Tiempo de estancia hospitalaria	Numérica continua	Según historia clínica	Tiempo en días	Historia clínica
Tiempo de espera de cirugía	Numérica continua	Según historia clínica	Tiempo en días	Historia clínica
Intervención quirúrgica	Categórica nominal	Según historia clínica	Si No	Historia clínica
Remisión	Categórica nominal	Según historia clínica	Si No	Historia clínica
Recidiva	Categórica nominal	Según historia clínica	Si No	Historia clínica
Radioterapia	Categórica nominal	Según historia clínica	Si No	Historia clínica
Tratamiento médico postcirugía	Categórica nominal	Según historia clínica	Cabergolina Ketoconazol Ninguno	Historia clínica
De confusión				
Desenlace	Categórica nominal	Condición de paciente al terminar tratamiento	Cura Muerte Recidiva Reinfección	Historia clínica

2. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS: PROYECTO CUSHING

Código:

Edad (años):

Sexo:

Tiempo de enfermedad:

Comorbilidades:

1	Ninguna	2	Prediabetes	3	DM2	4	HTA
5	Dislipidemia	6	Osteoporosis	7	ECV	8	Otras
9	Ninguna						

Síntomas:

1	Aumento de peso	2	Edemas	3	Hematomas	4	Infertilidad
5	Dolores óseos	6	Disminución fuerza muscular	7	Impotencia	8	Alteraciones menstruales
9	Alteraciones psiquiátricas	10	Otros				

Signos

1	Obesidad troncular	2	Plétora facial	3	Miopatía proximal	4	Atrofia mamaria
5	Hirsutismo	6	Hipertensión arterial	7	Estrías rojo-vinosa		

LABORATORIO:

FSH		PROLACTINA	
LH		GH	
TSH			

Fecha	Ritmo Circadiano	ACTH Basal	
		Cortisol Sérico	8am
			4pm
		00 hs	

Fecha		Valor
	CLU- I	
	CLU II	
Interpretación	2-3 valores elevados	

TEST DE DEXA 1	Si	No
Fecha:	Cortisol Previo	
	Cortisol Post DEXA: 1	
¿Supresión de valor < 1,8?		SI No
TEST DE DEXA 2	SI	No

Fecha:	CLU post Test	
	Cortisol post Test	
¿Supresión de valor < 1,8?		SI No
TEST DE DEXA 8	SI	NO
Fecha:	CLU Post Test	
	Cortisol Post Test	
Interpretación		
Test de DEXA 7 EV	si	No
Fecha:	Cortisol basal	
	Cortisol al final dexa	
	Cortisol 24 horas	
Interpretación		

IMÁGENES (RMN):		
¿Se realizó?	SI ()	NO ()
Tamaño de tumoración	() MM	NO SE EVIDENCIA IMAGEN
Compromiso	Seno cavernoso	
	Quiasma óptico	
	Carotideo	

Cateterismo senos Petrosos 0. No 1. Sí
Resultados: (Interpretación)

ANATOMÍA PATOLÓGICA:
Inmunohistoquímica:

TRATAMIENTO MÉDICO PRE CIRUGÍA: 0. No 1. Sí
Tipo de tratamiento: 1. Cabergolina 2. Ketoconazol
Dosis inicial: Dosis mantenimiento:
Tiempo de uso:

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA:
TIEMPO DE ESPERA DE CIRUGÍA:

INTERVENCIÓN QUIRURGICA: 0. No 1. Sí
Fecha de cirugía:
REMISIÓN: 0. No 1. Sí
RECIDIVA 0. No 1. Sí, tiempo
RADIOTERAPIA HIPÓFISIS: 0. No 1. Sí

TRATAMIENTO MEDICO POST CIRUGÍA: 0. No 1. Sí
Tipo de tratamiento: 1. Pasireotide 2. Cabergolina 3. Ketoconazol
Dosis inicial: Dosis mantenimiento:
Tiempo de uso: