

Universitat de València
Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Cirugía



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Valoración de Cortisol y ACTH
postoperatorios en enfermedad de
Cushing y su correlación con
características clínicas a largo plazo.**

PROGRAMA DOCTORADO 3042 MEDICINA
(R.D. 1393/2007)

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Pablo Abellán Galiana
Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición.

DIRIGIDA POR:

Dr. Guillermo García March.
Profesor asociado universitario Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina y Odontología.
Universitat de València.

Dra. Carmen Fajardo Montañana.
Jefa de Servicio Endocrinología. Hospital Universitario de la Ribera. Profesora contratada en
Facultad de Medicina UCV San Vicente Mártir.

Mayo 2017

Universitat de València
Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Cirugía



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Valoración de Cortisol y ACTH
postoperatorios en enfermedad de
Cushing y su correlación con
características clínicas a largo plazo.**

PROGRAMA DOCTORADO 3042 MEDICINA
(R.D. 1393/2007)

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Pablo Abellán Galiana
Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición.

DIRIGIDA POR:

Dr. Guillermo García March.
Profesor asociado universitario Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina y Odontología.
Universitat de València.

Dra. Carmen Fajardo Montañana.
Jefa de Servicio Endocrinología. Hospital Universitario de la Ribera. Profesora contratada en
Facultad de Medicina UCV San Vicente Mártir.

Mayo 2017

D. **Guillermo García March**, Profesor asociado universitario Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina y Odontología. Universitat de València.

Dña. **Carmen Fajardo Montañana**. Jefa de Servicio Endocrinología. Hospital Universitario de la Ribera. Profesora contratada en Facultad de Medicina UCV San Vicente Mártir.

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada “**Valoración de Cortisol y ACTH postoperatorios en enfermedad de Cushing y su correlación con características clínicas a largo plazo.**”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por **D. Pablo Abellán Galiana**, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, a 05 de julio de 2017.

Fdo. Guillermo García March

Fdo. Carmen Fajardo Montañana

Agradecimientos

Para el desarrollo y escritura de esta tesis, hay un largo proceso que empieza hace muchos años, y por ello empezaré los agradecimientos de forma cronológica.

A mis padres, abuelos y hermanos, gracias por vuestro apoyo durante toda la carrera de medicina, que un buen día decidí escoger, y en la que sin ninguna duda influyó la pasión que me transmitió mi madre, Amparo, sobre esta profesión: GRACIAS mamá. Esta tesis doctoral, va en primer lugar dedicada a vosotros, por estar siempre ahí, y especialmente a mi padre, Miguel, por el ejemplo de sacrificio y constancia que me diste; espero que desde allá arriba te puedas sentir orgulloso. Gracias a mis hermanos, Miguel y Lorena, por estar siempre a mi lado. Recordar también a mi tía Maruja y a mis abuelos, con quienes me habría gustado compartir este logro.

Como no, esta tesis va también dedicada a mi mujer. GRACIAS Isa, por animarme en la realización de la tesis, por inspirarme, por estar apoyándome en los momentos más complicados, en disculpar mis ausencias, y especialmente en suplir mi labor de padre, durante las largas jornadas encerrado en la redacción. Sin tu ayuda, no habría llegado hasta estas líneas.

A mis hijos, Miguel y Carla, por esperarme, por ayudarme y perdonarme por el tiempo que no haya podido estar con vosotros, pero que, en un futuro, espero que comprendáis y valoréis el esfuerzo que supone, y por ello os dedico este trabajo.

Ha habido muchas personas importantes en mi vida profesional, y una de ellas es el Dr. Antonio Rodríguez Ineba, vecino, amigo, maestro, y especialmente por mostrarme la especialidad que elegí posteriormente: Endocrinología y Nutrición. También mencionar y recordar al Dr. José Albert y al Dr. Manel Montesinos, por su ayuda con sus buenos y sabios consejos.

Gracias, a mis maestros durante la residencia en el Hospital La Fe: a mis jefes, el Dr. Francisco Piñón y el Dr. Francisco Merino; a todos mis adjuntos y mis compañeros de residencia.

Gracias, a mis compañeros de la sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario de Castellón, por vuestro apoyo.

Gracias a mis directores de tesis, al Dr. Guillermo García March, por su cercanía y por su inestimable ayuda para que pudiera llevarse a cabo este proyecto en la Facultad de Medicina de la Universitat de València, y por sus aportaciones; y a la Dra. Carmen Fajardo Montañana. Gracias Carmiña, por tu rápida respuesta, aquel día que fui a pedirte consejo y ayuda para iniciar mi tesis doctoral; por haberme ofrecido un proyecto tan interesante y apasionante, por tu apoyo en los momentos duros y por tu inagotable energía, que tan bien sabes transmitir y contagiar, GRACIAS por haberlo hecho posible: esta tesis también es tuya.

Esta tesis, recoge el gran trabajo realizado, por un equipo de especialistas del Hospital Universitario de la Ribera que ha liderado y coordinado la Dra. Carmen Fajardo, y a quienes también quiero mencionar: al Dr. José Gómez Vela, mi residente mayor, gran trabajador, persona y amigo; a los servicios de la Unidad de Cuidados Intensivos y Laboratorio de Análisis Clínicos por su colaboración en aplicar el protocolo del estudio con la realización de las determinaciones seriadas de cortisol y ACTH; a los servicios de Radiología, Otorrinolaringología, Anatomía Patológica y por último, que no menos importante, a todo el servicio de Neurocirugía, y especialmente al Dr. Pedro Riesgo Suárez, el neurocirujano que realizó todas las intervenciones de esta tesis doctoral: gracias Pedro por tu colaboración y la de tus compañeros de servicio, ya que sin ella no habría sido posible este trabajo.

Al profesor Marcelino Pérez Bermejo, de la Universidad Católica de Valencia, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico.

Gracias a todos.

Índice

1. Introducción.....	3
1.1. Definición y causas de hipercortisolismo.....	3
1.2. Epidemiología de la enfermedad de Cushing.....	4
1.2.1. Epidemiología de la EC en adultos.....	4
1.2.2. EC en niños y adolescentes.....	5
1.2.3. Prevalencia SC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión y osteoporosis.....	5
1.2.4. EC en pacientes con incidentaloma hipofisario.....	6
1.3. Etiología de la EC.....	7
1.4. Patogénesis de los tumores corticotropos.....	7
1.5. Alteraciones genéticas en la EC.....	8
1.6. Manifestaciones clínicas y bioquímicas del síndrome de Cushing.....	9
1.6.1. Obesidad y redistribución de la grasa.....	10
1.6.2. Resistencia a la insulina y perfil proaterogénico.....	11
1.6.3. Hipercolesterolemia.....	11
1.6.4. Resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa y diabetes mellitus.....	12
1.6.5. Hipertensión arterial mediada por glucocorticoides.....	13
1.6.6. Hipercoagulabilidad y tromboembolismo.....	13
1.6.7. Manifestaciones cardiovasculares y cerebrovasculares.....	14
1.6.8. Sistema inmune.....	14
1.6.9. Clínica cutánea.....	14
1.6.10. Clínica muscular.....	15
1.6.11. Repercusión en la densidad mineral ósea.....	16
1.6.12. Supresión eje tiroideo y gonadal.....	16
1.6.13. Clínica neurológica y psiquiátrica.....	17
1.6.14. Trastornos visuales.....	17
1.6.15. Nefrolitiasis.....	18
1.6.16. Edad pediátrica.....	18
1.7. Comorbilidades asociadas a la enfermedad de Cushing.....	18
1.8. Impacto de la enfermedad de Cushing en la calidad de vida.....	20
1.9. Mortalidad en la EC.....	20
1.10. Diagnóstico de la enfermedad de Cushing.....	21
1.10.1 Sospecha clínica.....	21
1.10.2. Estudio bioquímico.....	22
1.10.2.1. Hipokalemia.....	22
1.10.2.2. Cribado y confirmación del SC.....	22

1.10.2.3. Dependencia de ACTH	23
1.10.2.4. Diagnóstico de origen.....	23
1.10.2.4.1. Test de CRH.	24
1.10.2.4.2. Test de supresión con altas dosis de dexametasona.	24
1.10.2.4.3. Combinación del test de supresión con dexametasona y el test de CRH.	24
1.10.2.4.4. Precursores de POMC.	24
1.10.2.4.5. Cateterismo bilateral de senos petrosos inferiores (CBSPI) con estimulación con CRH.....	25
1.10.3. Localización. Estudio RM.....	26
1.11. Tratamiento de la enfermedad de Cushing.....	27
1.12. Criterios de curación y factores pronósticos de remisión de la EC.....	27
1.13. Remisión clínica y persistencia de enfermedad.	28
1.14. Desarrollo de la tesis doctoral.	29
2. Metodología.	33
2.1. Objetivos.	33
2.2. Procedimiento.....	34
2.3. Parámetros recogidos.	40
2.3.1. Variables personales y antropométricas.....	40
2.3.2. Variables clínicas prequirúrgicas.	40
2.3.3. Exploraciones complementarias para detección del adenoma corticotropo y preparación de la cirugía.	40
2.3.3.1. Cateterismo de senos petrosos inferiores.	40
2.3.3.1.1. Determinación de CLU y prolactina.....	41
2.3.3.1.2. Lugar de realización.	41
2.3.3.1.3. Sedación consciente.....	41
2.3.3.1.4. Profilaxis de trombosis venosa.	41
2.3.3.1.5. Canalización de venas femorales.....	42
2.3.3.1.6. Complicaciones del cateterismo bilateral de senos petrosos.	43
2.3.3.2. Resonancia magnética.	43
2.3.3.3. TC de senos paranasales con reconstrucciones.....	44
2.3.4. Tiempo de realización de la cirugía.	44
2.3.5. Variables analíticas pre y posquirúrgicas.....	44
2.3.5.1. Cortisol libre urinario.	44
2.3.5.2. Cortisol y ACTH plasmáticos.	45
2.3.5.3. Velocidad de la variación de ACTH y cortisol plasmático.....	46
2.3.6. Variables quirúrgicas.....	47
2.3.7. Complicaciones postoperatorias.....	47
2.3.8. Anatomía patológica.	48
2.3.9. Variables postquirúrgicas.....	49
2.4. Análisis.....	50
2.4.1. Evaluación estadística de los resultados.....	50
2.4.2. Redes neuronales artificiales.....	51
3. Revisión de la literatura: factores pronósticos de remisión de la EC.....	57

3.1. Factores dependientes del adenoma.	57
3.2. Factores pronósticos dependientes de la cirugía.....	58
3.3. Factores pronósticos clínicos.....	59
3.4. Factores pronósticos bioquímicos de remisión y recidiva.....	59
3.4.1. Cortisolemia basal.	59
3.4.2. Cortisol libre urinario (CLU) y supresión con dexametasona.....	62
3.4.3. Cortisol salivar nocturno.	62
3.4.4. ACTH.	63
3.4.5. Test de CRH.	64
3.4.6. Test con desmopresina.	64
3.4.7. Test de supresión con dexametasona tras desmopresina.....	64
3.4.8. Test de metirapona.	65
4. Experiencia propia. Resultados preliminares.	75
5. Resultados.....	81
5.1. Cronología.	81
5.2. Población incluida en el análisis.....	81
5.3. Descriptivos.....	83
5.3.1. Análisis variables antropométricas y sociodemográficas.....	83
5.3.1.1. Sexo de la muestra.....	83
5.3.1.2. Edad en la fecha de la intervención.....	85
5.3.1.3. Índice de masa corporal.....	86
5.3.2. Análisis variables clínicas prequirúrgicas.	88
5.3.2.1. Duración de los síntomas hasta el diagnóstico.	88
5.3.2.2. Diabetes.	89
5.3.2.3. Hipertensión arterial.	90
5.3.2.4. Osteoporosis.	91
5.3.2.5. Depresión.....	92
5.3.2.6. Trombosis venosa profunda.....	93
5.3.2.7. Tratamiento con ketoconazol previo a cirugía.	94
5.3.2.8. Intervención previa en otro centro.....	95
5.3.3. Localización del adenoma hipofisario productor de ACTH.....	96
5.3.3.1. Detección del adenoma en la RM.....	96
5.3.3.2. Tamaño del adenoma medido en RM.....	97
5.3.3.3. Cateterismo bilateral de senos petrosos inferiores.	98
5.3.4. Variables analíticas previas a la cirugía.	99
5.3.4.1. Cortisol libre urinario.	99
5.3.4.2. Cortisol sérico previo a la cirugía.....	101
5.3.4.3. ACTH previa a la cirugía.....	102
5.3.5. Variables dependientes de la cirugía.	103
5.3.5.1. Identificación del adenoma en la cirugía.....	103
5.3.5.2. Resección del adenoma en la cirugía.....	104
5.3.5.3. Resto en RM tras cirugía.	105
5.3.5.4. Anatomía patológica.....	106
5.3.5.5. Complicaciones postoperatorio inmediato.	107
5.3.6. Análisis parámetros postquirúrgicos	108

5.3.6.1 Nadir cortisol tras cirugía.....	108
5.3.6.2. Nadir de ACTH tras cirugía	110
5.3.6.3. Cortisol a las 24 y 48 horas postcirugía.	112
5.3.6.4. ACTH a las 24 y 48 horas postcirugía.	114
5.3.6.5. Velocidades de variación de cortisol y ACTH plasmáticos tras la cirugía.	116
5.3.6.5.1. Velocidades de variación de cortisol plasmático tras la cirugía.....	116
5.3.6.5.1.1. Velocidad hasta nadir.....	116
5.3.6.5.1.2. Velocidad primeras 24 horas.	117
5.3.6.5.1.3. Velocidad 24 a 48 horas postcirugía.....	118
5.3.6.4.1.4. Velocidad primeras 48 horas postcirugía.....	119
5.3.6.5.2. Velocidades de variación de ACTH tras la cirugía.	120
5.3.6.5.2.1. Velocidad hasta nadir.....	120
5.3.6.5.2.2. Velocidad primeras 24 horas postcirugía.....	121
5.3.6.5.2.3. Velocidad 24 a 48 horas.....	122
5.3.6.5.2.4. Velocidad primeras 48 horas postcirugía.....	123
5.3.6.6. Última determinación de ACTH.	124
5.3.7. Tiempo de seguimiento.	126
5.3.8. Impacto de la resección transesfenoidal en el curso clínico de la EC.....	127
5.3.8.1. Persistencia de la EC tras la cirugía.	127
5.3.8.1.1. Evolución de casos con persistencia de la EC tras la resección transesfenoidal.	128
5.3.8.2. Remisión precoz de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.	132
5.3.8.2.1. Casos que cumplen parcialmente los criterios de remisión precoz.	133
5.3.8.3. Insuficiencia suprarrenal secundaria y tiempo de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.	134
5.3.8.4. Remisión tardía de la EC tras la cirugía.....	136
5.3.8.5. Tiempo de seguimiento en remisión	137
5.3.8.6. Recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.	138
5.3.8.7. Tiempo de recurrencia.....	139
5.3.9. Reintervención por recurrencia de la enfermedad de Cushing.	140
5.3.9. Exitus.....	141
5.3.10. Tablas resumen descriptivos	142
5.4. Análisis bivariante.....	147
5.4.1. Comparativa entre categorías diagnósticas de RM previa a cirugía.	147
5.4.1.1. Análisis bivariante variables cualitativas entre categorías diagnósticas de RM previa a cirugía.	147
5.4.1.1.1 Variables prequirúrgicas cualitativas.....	147
5.4.1.1.2. Variables quirúrgicas cualitativas.....	148
5.4.1.1.3. Variables posquirúrgicas cualitativas.	149
5.4.1.2. Análisis bivariante variables cuantitativas entre categorías diagnósticas de RM previa a cirugía.....	150
5.4.1.2.1 Variables prequirúrgicas cuantitativas.....	150

5.4.1.2.2. Nadir de cortisol y ACTH; cortisol y ACTH a las 24 y 48 horas; y última determinación de ACTH.....	152
5.4.1.2.3. Dinámica de cortisol y ACTH.....	157
5.4.1.2.4. Tiempos de tratamiento con glucocorticoides, remisión y recurrencia.....	158
5.4.2. Persistencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.....	159
5.4.3. Remisión precoz de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.....	161
5.4.4. Remisión tardía de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.....	163
5.4.5. Recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.....	165
5.4.6. Resumen de las diferencias en las variables principales del estudio, en los análisis bivariantes.....	167
5.4.6.1. Nadir de Cortisol (mcg/dL).....	167
5.4.6.2. Tiempo de nadir de cortisol.....	168
5.4.6.3. Nadir de ACTH (pg/mL).....	169
5.4.6.4. Tiempo de nadir de ACTH.....	170
5.4.6.5. Última determinación de ACTH (pg/mL).....	171
5.5. Patrones de dinámicas de cortisol y ACTH tras la cirugía.....	172
5.6. Curvas COR.....	186
5.7. Análisis predictivo basado en redes neuronales artificiales.....	195
5.7.1. Predicción del nadir de cortisol < 2 mcg/dL.....	195
5.7.2. Predicción del nadir de ACTH.....	199
5.7.3. Predicción de la remisión tardía:.....	202
5.7.3.1. Predicción de la remisión tardía en función de variables prequirúrgicas..	202
5.7.3.2. Predicción de la remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas.....	205
5.7.4. Predicción de la recurrencia.....	209
5.7.4.1. Predicción de la recurrencia en función de variables prequirúrgicas.....	209
5.7.4.2. Predicción de la recurrencia en función de variables prequirúrgicas y postquirúrgicas.....	214
6. Discusión.....	221
6.1. Variables antropométricas y sociodemográficas.....	221
6.2. Variables clínicas prequirúrgicas.....	222
6.3. Exploraciones complementarias para detección del adenoma corticotropo.....	224
6.4. Variables analíticas previas a la cirugía.....	225
6.5. Variables dependientes de la cirugía.....	225
6.6. Parámetros postquirúrgicos.....	226
6.6.1. Nadir de Cortisol plasmático.....	226
6.6.2. Cortisol plasmático a las 24 y 48 horas tras la cirugía.....	229
6.6.3. Dinámica de cortisol plasmático tras la cirugía.....	229
6.6.4. Nadir de ACTH.....	230
6.6.5. ACTH a las 24 y 48 horas tras la cirugía.....	232
6.6.6. Dinámica de ACTH tras la cirugía.....	232
6.6.7. Última determinación de ACTH.....	233
6.7. Tiempo de tratamiento con glucocorticoides.....	235
6.8. Tasa de remisión tardía y recurrencia.....	236
6.9. Reintervenciones de nuestro hospital.....	236

6.10. Limitaciones	236
7. Conclusiones.	241
Bibliografía.....	245
Anexos.....	259
Anexo 1	261
Anexo 2	263

Abreviaturas

Sigla / abreviatura	Significado
a.m.	<i>Ante meridiem</i>
ABC	Área bajo la curva
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ADH	Hormona antidiurética
AIP	<i>Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein</i>
AMP	Adenosín monofosfato
ApoB	Apolipoproteína B
CBSPI	Cateterismo bilateral de senos petrosos inferiores
CDKs	Ciclinas dependientes de kinasas
CLU	Cortisol libre urinario
CLUxVR	Múltiplo del valor superior de referencia del cortisol libre urinario.
cm	Centímetro
CN	Cortisol nocturno
COR	Característica operativa del receptor
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
CS	Cortisol sérico
CSL	Cortisol salivar nocturno
DDVAP	Desmopresina
DEX 1 mg	Supresión con 1 mg de dexametasona (test de Nugent).
DEX 2 mg	Supresión con 2 mg de dexametasona (test de Liddle).
DEX 8 mg	Supresión con 8 mg de dexametasona
DEX CRH	Test de CRH tras supresión con dexametasona
DI	Diabetes insípida
dL	Decilitro
DOPA	Dopamina

DT	Desviación típica
E	Especificidad
EC	Enfermedad de Cushing
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epitelial
FIPA	Adenomas hipofisarios aislados familiares
FLCR	Fístula de líquido cefalorraquídeo
FRA	Fracaso renal agudo
FSH	Hormona folículoestimulante
g	Gramo
GA	Gastroenteritis aguda
GC/GCS	Glucocorticoides
GH	Hormona de crecimiento
h	Hora
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HHA	Hipotálamo-hipofisario-adrenal
HOMA-IR	Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (" <i>homeostatic model assessment- insulin resistance</i> ").
HRQoL	Calidad de vida relacionada con la salud
HSA	Hemorragia subaracnoidea
HTA	Hipertensión arterial
i.v	Intravenoso
IC	Intervalo de confianza
IGF-1	Péptido similar a la insulina tipo 1 (Somatomedina C)
IMC	Índice de masa corporal
kg	Kilogramo
L	Litro
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LH	Hormona luteinizante
mcg	Microgramo
MEN	Neoplasia endocrina múltiple
ml	Mililitro
MLP	Pereceptorón Multicapa (<i>Multilayer Peepertron</i>)
mm	Milímetro
nmol	Nanomol

ORL	Otorrinolaringología
PAI-1	Inhibidor 1 de la activación del plasminógeno
PET	Tomografía por emisión de positrones
pg	Picogramos
POMC	Pro-opio-melano-cortina
QoL	Calidad de vida
Rb	Retinoblastoma
RM	Resonancia magnética
RNA	Redes neuronales artificiales
S	Sensibilidad
SC	Síndrome de Cushing
sc	Subcutáneo
SE	Significación estadística
seg	Segundo
SI	Sistema internacional
SPGR	<i>Spoiled Gradient Recalled Acquisition Sequences</i>
SSEA	Síndrome de secreción ectópica de ACTH
T4	Tiroxina
TC	Tomografía Computarizada
TSE	Secuencia turbo espín eco
TSH	Tirotropina
TVP	Trombosis venosa profunda
USP8	Proteasa 8 específica de ubiquitina
V	Volumen
V3	Vasopresina 3
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
VM	Valor máximo
Vm	Valor mínimo
vs	versus

Índice de tablas

Tabla 1. Causas del síndrome de Cushing según su dependencia de ACTH	4
Tabla 2. Características clínicas del síndrome de Cushing (adaptado de Nieman LK et al. ⁴)	9
Tabla 3. Condiciones superpuestas y características clínicas del síndrome de Cushing (adaptado de Nieman LK et al. ⁴).....	10
Tabla 4. Resumen comorbilidades y su prevalencia en la enfermedad de Cushing (adaptado de Sharma et al. ⁴⁹)	19
Tabla 5. Características que pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida en pacientes con Síndrome de Cushing (adaptado de Santos A et al. ⁸⁵).....	20
Tabla 6. Determinaciones de laboratorio incluidas en el perfil basal hipofisario. Protocolo Hospital Universitario de la Ribera.....	35
Tabla 7. Profilaxis antibiótica de la cirugía transesfenoidal. Protocolo Hospital Universitario de la Ribera.....	36
Tabla 8. Procedimiento del cateterismo bilateral de senos petrosos inferiores.....	43
Tabla 9. Pauta de corticoterapia en insuficiencia suprarrenal secundaria del Hospital Universitario de la Ribera.....	46
Tabla 10. Enfermedad de Cushing: tasas de remisión y recurrencia tras cirugía transesfenoidal.....	66
Tabla 11. Factores pronósticos de remisión de la Enfermedad de Cushing ⁶	77
Tabla 12. Valores medio nadir cortisol y de ACTH tras la cirugía transesfenoidal y criterios de curación/recidiva tras hipofisectomía (resultados preliminares Hospital Universitario de La Ribera) ⁶	78
Tabla 13. Centros de procedencia de las personas intervenidas en el Hospital U. de la Ribera.	81
Tabla 14. Pacientes reintervenidos.....	84
Tabla 15. Edad.....	85
Tabla 16. Índice de masa corporal.....	86
Tabla 17. Distribución de la muestra según la clasificación de IMC.....	87
Tabla 18. Diabetes según el sexo. Fuente: Tablas 11 y 12 (anexo 2).....	89
Tabla 19. HTA según el sexo. Fuente: Tablas 15 y 16 (anexo 2).	90

Tabla 20. Osteoporosis según el sexo. Fuente: Tablas 19 y 20 (anexo 2).	91
Tabla 21. Depresión según el sexo. Fuente: Tablas 23 y 24 (anexo 2).	92
Tabla 22. TVP según el sexo. Fuente: Tablas 27 y 28 (anexo 2).	93
Tabla 23. Tratamiento con ketoconazol según el sexo. Fuente: Tablas 31 y 32 (anexo 2). 94	
Tabla 24. Intervención previa en otro centro según el sexo. Fuente: Tablas 35 y 36 (anexo 2).	95
Tabla 25. Resultados RM según el sexo. Fuente: Tablas 38 y 39 (anexo 2).	96
Tabla 26. Tamaño del adenoma detectado por RM en mm.	97
Tabla 27. Cateterismo senos petrosos inferiores según el sexo. Fuente: Tablas 44 y 45 (anexo 2).	98
Tabla 28. Cortisol libre urinario en valor absoluto (CLU en mcg/24 h) y en veces que multiplica el valor superior del rango de normalidad (CLUxVR).	99
Tabla 29. Valores de Cortisol sérico previo en mcg/dL.	101
Tabla 30. Valores de ACTH previos a la cirugía.	102
Tabla 31. Identificación del adenoma en la cirugía según el sexo. Fuente: Tablas 61 y 62 (anexo 2).	103
Tabla 32. Resección del adenoma según el sexo. Fuente: Tablas 65 y 66 (anexo 2).	104
Tabla 33. Resto en RM tras cirugía. Fuente: Tablas 69 y 70 (anexo 2).	105
Tabla 34. Anatomía patológica según el sexo. Fuente: Tablas 73 y 74 (anexo 2).	106
Tabla 35. Nadir Cortisol.	108
Tabla 36. Nadir ACTH (pg/mL).	110
Tabla 37. Cortisol a las 24 y 48 horas postcirugía. Fuente: Tablas 96 y 97 (anexo 2)	112
Tabla 38. ACTH a las 24 y 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 103 y 104 (anexo 2).	114
Tabla 39. Velocidad de variación de cortisol plasmático hasta nadir.	116
Tabla 40. Velocidad de variación de cortisol plasmático primeras 24 horas.	117
Tabla 41. Velocidad de variación de cortisol entre las 24 y las 48 horas.	118
Tabla 42. Velocidad de variación de cortisol de las primeras 48 horas postcirugía.	119
Tabla 43. Velocidad de variación de ACTH hasta nadir.	120
Tabla 44. Velocidad de variación de ACTH de las primeras 24 horas postcirugía.	121
Tabla 45. Velocidad de variación de ACTH entre las 24 y 48 horas postcirugía.	122
Tabla 46. Velocidad de variación de ACTH de las primeras 48 horas postcirugía.	123
Tabla 47. Última determinación de ACTH.	124
Tabla 48. Persistencia de la EC tras cirugía según el sexo. Fuentes: Tablas 152 y 153 (anexo 2).	127
Tabla 49. Remisión precoz de la enfermedad de Cushing tras la cirugía según el sexo. Fuente: Tablas 156 y 157 (anexo 2).	133
Tabla 50. Tratamiento con glucocorticoides al alta tras la cirugía según el sexo. Fuente: Tablas 160 y 161 (anexo 2).	135

Tabla 51. Tiempo de tratamiento con glucocorticoides (GCS). Fuente: Tabla 163 (anexo 2).	135
Tabla 52. Remisión tardía de la enfermedad de Cushing tras la cirugía según el sexo. Fuente: Tablas 168 y 169 (anexo 2).	137
Tabla 53. Valores del tiempo de seguimiento en remisión (meses).	137
Tabla 54. Recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía según el sexo. Fuente: Tablas 176 y 177 (anexo 2).	139
Tabla 55. Valores del tiempo de recurrencia (meses).	139
Tabla 56. Reintervención por recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía según el sexo. Fuente: Tablas 184 y 185 (anexo 2).	141
Tabla 57. Exitus según el sexo. Fuente: Tablas 188 y 189 (anexo 2).	142
Tabla 58. Tabla resumen variables prequirúrgicas cualitativas.	142
Tabla 59. Tabla resumen variables cuantitativas prequirúrgicas.	143
Tabla 60. Tabla resumen variables quirúrgicas y posquirúrgicas cualitativas	144
Tabla 61. Tabla resumen variables cuantitativas de la evolución posquirúrgica del cortisol y ACTH plasmáticos.	145
Tabla 62. Tabla resumen de tiempos de seguimiento, tratamiento con glucocorticoides, remisión y recurrencia.	145
Tabla 63. Tabla resumen impacto de la resección transesfenoidal en el curso clínico, y evolución de la EC.	146
Tabla 64. Análisis bivalente variables cualitativas prequirúrgicas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tabla 191 a 196 (anexo 2).	147
Tabla 65. Análisis bivalente variables cualitativas quirúrgicas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tablas 197 a 204 (anexo 2).	148
Tabla 66. Análisis bivalente variables cualitativas posquirúrgicas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tablas 205 a 220 (anexo 2).	149
Tabla 67. Análisis bivalente de las variables cuantitativas prequirúrgicas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tablas 221 a 227.	150
Tabla 68. Análisis bivalente de las variables de nadir de cortisol, nadir de ACTH, última determinación de ACTH y sus respectivos tiempos, así como ACTH y cortisol a las 24 y 48 horas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tablas 228 a 241.	152
Tabla 69. Análisis bivalente de las dinámicas de cortisol y ACTH, entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tablas 242 y 243.	157
Tabla 70. Análisis bivalente de los tiempos de seguimiento hasta remisión y tiempo de recurrencia, entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tabla 244 (anexo 2).	158
Tabla 71. Análisis bivalente de las variables cualitativas para persistencia de la enfermedad de Cushing. Fuente: Tabla 245 a 264 (anexo 2).	159

Tabla 72. Análisis bivariante de las variables cuantitativas, previas a cirugía, para persistencia de la enfermedad de Cushing. Fuente: Tabla 265 (anexo 2).....	160
Tabla 73. Análisis bivariante de las variables cuantitativas, para persistencia de la enfermedad de Cushing. Fuente: Tabla 265 (anexo 2).	160
Tabla 74. Análisis bivariante de las principales variables cualitativas para remisión precoz. Fuente: Tablas 266 a 288 (anexo 2)	161
Tabla 75. Análisis bivariante de las principales variables cuantitativas prequirúrgicas para remisión precoz de la EC. Fuente: Tablas 289 (anexo 2)	162
Tabla 76. Análisis bivariante de las principales variables cuantitativas posquirúrgicas para remisión precoz de la EC. Fuente: Tabla 290 (anexo 2).....	162
Tabla 77. Análisis bivariante de las principales variables cualitativas para remisión tardía. Fuente: Tabla 291 a 316 (anexo 2).....	163
Tabla 78. Análisis bivariante de las principales variables cuantitativas prequirúrgicas para remisión tardía. Fuente: Tabla 317 (anexo 2)	164
Tabla 79. Análisis bivariante de las principales variables cuantitativas posquirúrgicas para remisión tardía. Fuente: Tabla 318 (anexo 2).	164
Tabla 80. Análisis bivariante de las principales variables cualitativas para recurrencia. Fuente: Tabla 319 a 344 (anexo 2).....	165
Tabla 81. Análisis bivariante de las principales variables cuantitativas prequirúrgicas para recurrencia. Fuente: Tabla 345 (anexo 2).	166
Tabla 82. Análisis bivariante de las principales variables cuantitativas para recurrencia. Fuente: Tabla 346 (anexo 2)	166
Tabla 83. Análisis COR para Nadir de Cortisol (mcg/dL). Fuente: Tablas 347 a 358 (anexo 2).	187
Tabla 84. Análisis COR para tiempo de nadir de cortisol (horas). Fuente: Tablas 359 a 370 (anexo 2).	188
Tabla 85. Análisis COR para Nadir de ACTH (pg/ml). Fuente: Tablas 371 a 382 (anexo 2).	189
Tabla 86. Análisis COR para tiempo de Nadir de ACTH (horas). Fuente: Tablas 383 a 394 (anexo 2).	190
Tabla 87. Análisis COR para última determinación de ACTH (pg/mL). Fuente: Tablas 395 a 406 (anexo 2).....	191
Tabla 88. Análisis COR para Cortisol a las 24 horas (mcg/dL). Fuente: Tablas 401 a 412 (anexo 2).	192
Tabla 89. Análisis COR para ACTH a las 24 horas (pg/mL). Fuente: Tablas 413 a 424 (anexo 2).	193
Tabla 90. Análisis COR para tiempo de tratamiento con glucocorticoides (meses) para NO RECURRENCIA. Fuente: Tablas 425 a 427 (anexo 2).....	194
Tabla 91. Información sobre la red (predicción de nadir de cortisol < 2 mcg/dL).	195
Tabla 92. Resumen del modelo (red neuronal nadir de cortisol < 2 mcg/dL).....	197
Tabla 93: Importancia de las variables independientes predictoras de nadir < 2 mcg/dL.	198
Tabla 94. Información sobre la red de predicción de nadir de ACTH.	199

Tabla 95. Resumen del modelo (red neuronal nadir de ACTH).....	201
Tabla 96. Importancia de las variables independientes predictoras de nadir de ACTH....	201
Tabla 97. Información sobre la red (remisión tardía en función de variables prequirúrgicas).	202
Tabla 98. Resumen del modelo (red de remisión tardía en función de variables prequirúrgicas).....	204
Tabla 99. Importancia de las variables independientes quirúrgicas en remisión tardía.	205
Tabla 100. Información sobre la red (remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas).	206
Tabla 101. Resumen del modelo (remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas).....	208
Tabla 102. Importancia normalizada de las variables quirúrgicas y postquirúrgicas en la remisión tardía.....	208
Tabla 103. Información sobre la red (recurrencia en función de variables prequirúrgicas).	210
Tabla 104. Resumen del modelo (red neuronal recurrencia, variables prequirúrgicas). ...	212
Tabla 105. Importancia de las variables independientes prequirúrgicas en recurrencia. ..	213
Tabla 106. Información sobre la red (recurrencia en función de variables pre y postquirúrgicas).	214
Tabla 107. Resumen del modelo (red neuronal recurrencia, variables pre y postquirúrgicas).	216
Tabla 108. Importancia de las variables independientes pre y postquirúrgicas en recurrencia.	217

Índice de figuras

Figura 1. Proceso diagnóstico en el SC. Etapas del proceso, pruebas y problemática (adaptado de Santos et al. ⁸⁵).....	23
Figura 2. Número de cirugías transesfenoidales en el Hospital Universitario de la Ribera; (1999-2016).....	37
Figura 3. Protocolo de poliuria en el postoperatorio de tumores hipofisarios. Hospital Universitario de la Ribera.....	39
Figura 4. Arquitectura de un Perceptrón Multicapa. Cortesía del profesor Marcelino Bermejo Pérez.....	53
Figura 5. Frecuencia de sexos de la muestra. Fuente: Tabla 1 (anexo 2).....	83
Figura 6. Pacientes reintervenidos, distribución por sexo.....	84
Figura 7. Histograma edad en años. Fuente: Tabla 2 (anexo 2).....	85
Figura 8. Histograma del IMC. Fuente: Tabla 4 (anexo 2).....	86
Figura 9. Distribución de la muestra según su IMC. Fuente: Tabla 6 (anexo 2).....	87
Figura 10. Histograma de la duración de los síntomas hasta el diagnóstico. Fuente: Tabla 7 (anexo 2).....	88
Figura 11. Distribución de la diabetes. Fuente: Tabla 10 (anexo 2).....	89
Figura 12. Distribución de la HTA. Fuente: Tabla 14 (anexo 2).....	90
Figura 13. Distribución de la osteoporosis. Fuente: Tabla 18 (anexo 2).....	91
Figura 14. Distribución de la depresión. Fuente: Tabla 22 (anexo 2).....	92
Figura 15. Distribución de la TVP. Fuente: Tabla 26 (anexo 2).....	93
Figura 16. Distribución del uso de ketoconazol previo. Fuente: Tabla 30 (anexo 2).....	94
Figura 17. Intervención previa en otro centro. Fuente: Tabla 34 (anexo 2).....	95
Figura 18. Distribución de las categorías de RM. Fuente: Tabla 37 (anexo 2).....	96
Figura 19. Histograma tamaño del adenoma en la RM. Fuente: Tabla 41 (anexo 2).....	97
Figura 20. Distribución del cateterismo. Fuente: Tabla 43 (anexo 2).....	98
Figura 21. Histograma de CLU precirugía (mcg /24h). Fuente: Tabla 47 (anexo 2).....	99
Figura 22. Histograma de CLUxVR. Fuente: Tabla 51 (anexo 2).....	100
Figura 23. Histograma de cortisol previo en mcg/dL. Fuente: Tabla 52 (anexo 2).....	101

Figura 24. Histograma de ACTH previo a la cirugía (pg/mL). Fuente: Tabla 56 (anexo 2).	102
Figura 25. Identificación del adenoma en la cirugía. Fuente: Tabla 60 (anexo 2).....	103
Figura 26. Resección del adenoma en la cirugía. Fuente: tabla 64	104
Figura 27. Resto en RM tras cirugía. Fuente: Tabla 68 anexo 2.....	105
Figura 28. Anatomía patológica. Fuente: Tabla 72 (anexo 2).....	106
Figura 29. Complicaciones postoperatorio inmediato. Fuente: Tabla 76 (anexo 2).	107
Figura 30. Histograma nadir de cortisol. Fuente: Tabla 80 (anexo 2)	108
Figura 31. Regresión Nadir cortisol. Fuente: Tablas 80 a 82 (anexo 2)	109
Figura 32. Histograma nadir ACTH (pg/mL). Fuente: Tabla 89 (anexo 2).....	110
Figura 33. Correlación Nadir Cortisol y Nadir ACTH. Fuente: Tabla 94 (anexo 2)	111
Figura 34. Histograma del cortisol a las 24 horas postcirugía. Fuente: Tabla 96 (anexo 2)	112
Figura 35. Histograma del cortisol a las 48 horas. Fuente: Tabla 97 (anexo 2).....	113
Figura 36. Histograma de la ACTH a las 24 horas postcirugía. Fuente: Tabla 103 (anexo 2).	114
Figura 37. Histograma de la ACTH a las 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 104 (anexo 2)	115
Figura 38. Histograma velocidad de variación de cortisol hasta nadir. Fuente: Tabla 110 (anexo 2)	116
Figura 39. Histograma de la velocidad de variación de cortisol plasmático primeras 24 horas. Fuente: Tabla 114 (anexo 2)	117
Figura 40. Histograma de la velocidad de variación de cortisol entre las 24 y las 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 118 (anexo 2).....	118
Figura 41. Histograma de la velocidad de variación de cortisol de las primeras 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 122 (anexo 2).....	119
Figura 42. Histograma de la velocidad de variación de ACTH hasta nadir. Fuente: Tabla 126 (anexo 2)	120
Figura 43. Histograma de la velocidad de variación de ACTH de las primeras 24 horas postcirugía. Fuente: Tabla 130 (anexo 2).....	121
Figura 44. Histograma de la velocidad de variación de ACTH entre las 24 y 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 134 (anexo 2).....	122
Figura 45. Histograma de la velocidad de variación de ACTH de las primeras 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 138 (anexo 2).....	123
Figura 46. Histograma de la última determinación de ACTH (pg/mL). Fuente: Tabla 142 (anexo 2)	124
Figura 47. Histograma del tiempo de determinación de la última ACTH. Fuente: Tabla 142 (anexo 2)	125
Figura 48. Histograma del tiempo medio de seguimiento en meses. Fuente: Tabla 147 (anexo 2)	126

Figura 49. Persistencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía. Fuente: Tabla 151 .	127
Figura 50. Remisión precoz de la enfermedad de Cushing tras la cirugía. Fuente: Tabla 155 (anexo 2)	132
Figura 51. Tratamiento con glucocorticoides al alta tras la cirugía. Fuente: Tabla 159 (anexo 2)	134
Figura 52. Histograma del tiempo de tratamiento con glucocorticoides (GCS) en meses. Fuente: Tabla 163 (anexo 2)	135
Figura 53. Remisión tardía de la enfermedad de Cushing tras la cirugía. Fuente: Tabla 167 (anexo 2)	136
Figura 54. Histograma tiempo de seguimiento en meses. Fuente: Tabla 171 (anexo 2)	137
Figura 55. Recurrencia de la EC tras la cirugía. Fuente: Tabla 175 (anexo 2)	138
Figura 56. Histograma del tiempo de recurrencia en meses. Fuente: Tabla 179 (anexo 2)	139
Figura 57. Reintervención por recurrencia de la EC. Fuente: Tabla 183 (anexo 2)	140
Figura 58. Exitus. Fuente: tabla 187 (anexo 2)	141
Figura 59. Diferencias estadísticamente significativas entre las medias de cortisol previo a cirugía (mcg/dL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,01$. En el análisis post hoc, diferencias significativas en las medias de cortisol sérico previo a la cirugía entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,01$. Bonferroni Test; $p < 0,01$). Fuentes: Tablas 225 y 226 (anexo 2)	151
Figura 60. Diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ACTH previa a cirugía (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,01$. En el análisis post hoc, no se encuentran diferencias significativas (Scheffe test; $p < 0,01$. Bonferroni Test; $p < 0,01$). Fuentes: Tablas 225 y 227 (anexo 2)	151
Figura 61. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de nadir de cortisol (mcg/dL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$. Bonferroni Test; $p < 0,05$). Fuentes: Tablas 231 y 232 (anexo 2)	153
Figura 62. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio del tiempo de nadir de cortisol (horas) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,01$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,01$. Bonferroni Test; $p < 0,001$). Fuentes: Tablas 231 y 233 (anexo 2)	153
Figura 63. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de cortisol a las 24 horas (mcg/dL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,01$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,01$. Bonferroni Test; $p < 0,01$). Fuentes: Tablas 237 y 240 (anexo 2)	154
Figura 64. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de cortisol a las 48 horas (mcg/dL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de	

macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$. Bonferroni Test; $p < 0,05$). Fuentes: Tablas 237 y 241 (anexo 2).....	154
Figura 65. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de nadir de ACTH (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$. Bonferroni Test; $p < 0,05$). Fuentes: Tablas 231 y 234 (anexo 2).....	155
Figura 66. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio del tiempo de nadir de ACTH (horas) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$. Bonferroni Test; $p < 0,05$). Fuentes: Tablas 231 y 235 (anexo 2).....	155
Figura 67. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de ACTH a las 24horas (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,001$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test y Bonferroni Test; $p < 0,001$). Fuentes: Tablas 237 y 238 (anexo 2)	156
Figura 68. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de ACTH a las 48horas (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre casos de macroadenomas y de microadenomas (Scheffe test y Bonferroni Test $p < 0,05$). Fuentes: Tablas 237 y 239 (anexo 2)	156
Figura 69. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de última determinación de ACTH (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$ y Bonferroni Test; $p < 0,01$). Fuentes: Tablas 231 y 236 (anexo 2)	157
Figura 70. Diferencias estadísticamente significativas entre la velocidad media de descenso de cortisol hasta nadir (mcg/dL/h) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test y Bonferroni Test; $p < 0,05$). Fuentes: Tablas 242 y 243 (anexo 2).....	158
Figura 71 Valor de nadir de cortisol (mcg/dL): diferencias significativas para persistencia ($p < 0,001$) y remisión precoz ($p < 0,001$); T-Student test.....	167
Figura 72. Tiempo de nadir de cortisol (horas): diferencias significativas para remisión precoz ($p < 0,001$), remisión tardía ($p < 0,01$) y recurrencia ($p < 0,05$); T-Student test	168
Figura 73. Nadir de ACTH (pg/mL): diferencias significativas para persistencia ($p < 0,001$), remisión precoz ($p < 0,001$), remisión tardía ($p < 0,05$) y recurrencia ($p < 0,001$); T-Student test.....	169
Figura 74. Tiempo de nadir de ACTH (horas): diferencias significativas para remisión precoz ($p < 0,001$), y recurrencia ($p < 0,001$); T-Student test	170
Figura 75. Última determinación de ACTH (pg/mL): diferencias significativas para persistencia ($p < 0,001$), remisión precoz ($p < 0,001$), remisión tardía ($p < 0,05$) y recurrencia ($p < 0,001$); T-Student test	171

Figura 76. Patrón de cortisol (mcg/dL) y de ACTH (pg/mL) en los pacientes con valor de nadir inferior a 2 mcg/dL.....	172
Figura 77. Patrón de Cortisol (mcg/dL) y de ACTH (pg/mL) en los pacientes con valor de nadir superior a 2 mcg/dL	173
Figura 78. Patrón de cortisol y de ACTH en los pacientes con microadenoma y valor de nadir inferior a 2 mcg/dL.....	174
Figura 79. Patrón de cortisol (mcg/dL) y de ACTH (pg/mL) en los pacientes con microadenoma y valor de nadir superior a 2 mcg/dL.....	175
Figura 80. Patrón de cortisol (mcg/dL) y de ACTH (pg/mL) en los pacientes con macroadenoma y valor de nadir inferior a 2 mcg/dL	176
Figura 81. Patrón de Cortisol (mcg/dL) y ACTH (pg/mL) en los pacientes con macroadenoma y valor de nadir superior a 2 mcg/dL.....	177
Figura 82. Patrones de cortisol (mcg/dL) en todos los microadenomas, dependiendo de si nadir de Cortisol es mayor o menor que 2 mcg/dL	178
Figura 83. Patrones de ACTH (pg/mL) en todos los microadenomas, dependiendo de si nadir de cortisol es mayor o menor que 2 mcg/dL	179
Figura 84. Patrones de cortisol (mcg/dL) en todos los macroadenomas, dependiendo de si nadir de cortisol es mayor o menor de 2 mcg/dL.....	180
Figura 85. Patrones de ACTH (pg/ml) en todos los macroadenomas, dependiendo de si nadir de cortisol es mayor o menor que 2 mc/dL	181
Figura 86. Patrones de cortisol (mcg/dl) en todos los microadenomas, dependiendo de los criterios de remisión tardía.....	182
Figura 87. Patrones de ACTH (pg/ml) en todos los microadenomas, dependiendo de los criterios de remisión tardía.....	183
Figura 88. Patrones de cortisol (mcg/dl) en todos los macroadenomas, dependiendo de los criterios de remisión tardía.....	184
Figura 89. Patrones de ACTH en todos los macroadenomas, dependiendo de los criterios de remisión tardía.....	185
Figura 90. CURVAS COR para Nadir de Cortisol (mcg/dL)	187
Figura 91. CURVAS COR para tiempo de Nadir de Cortisol (horas)	188
Figura 92. Curvas COR para Nadir de ACTH (pg/ml).....	189
Figura 93. Curvas COR para tiempo de Nadir de ACTH (horas)	190
Figura 94. Curvas COR para última determinación de ACTH (pg/mL)	191
Figura 95. Curvas COR para Cortisol a las 24 horas (mcg/dL)	192
Figura 96. Curvas COR para ACTH a las 24 horas (pg/mL)	193
Figura 97. Curva COR para tiempo de tratamiento con glucocorticoides (meses) para la NO RECURRENCIA.....	194
Figura 98. Pesos sinápticos del modelo (red neuronal nadir de cortisol < 2 mcg/dL)	196
Figura 99. Representación gráfica del área bajo la curva del modelo (red nadir de cortisol < 2 mcg/dL)	197

Figura 100. Importancia normalizada de las variables independientes para nadir < 2 mcg/dL	198
Figura 101. Pesos sinápticos del modelo (red neuronal nadir de ACTH).....	200
Figura 102. Importancia normalizada (red neuronal nadir de ACTH).....	201
Figura 103. Pesos sinápticos del modelo (red de remisión tardía en función de variables prequirúrgicas)	203
Figura 104. Representación gráfica del área bajo la curva del modelo (red de remisión tardía en función de variables prequirúrgicas)	204
Figura 105. Importancia normalizada de las variables prequirúrgicas en la remisión tardía	205
Figura 106. Pesos sinápticos del modelo (remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas).....	207
Figura 107. Importancia normalizada (remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas).....	209
Figura 108. Pesos sinápticos del modelo (recurrencia en función de variables prequirúrgicas)	211
Figura 109. Representación gráfica del área bajo la curva del modelo (red de recurrencia en función de variables prequirúrgicas).....	212
Figura 110. Importancia normalizada de las variables prequirúrgicas en la recurrencia..	213
Figura 111. Pesos sinápticos del modelo (recurrencia en función de variables pre y postquirúrgicas).....	215
Figura 112. Representación gráfica del área bajo la curva del modelo (red de recurrencia en función de variables pre y postquirúrgicas)	216
Figura 113. Importancia normalizada de las variables independientes pre y postquirúrgicas en recurrencia	218

1 [0 1]

Introducción

1. Introducción.

La enfermedad de Cushing (EC) es un raro trastorno con una incidencia de 0,7-2,4 casos por millón de habitantes al año¹. La EC se caracteriza por un estado de hipercortisolismo, ocasionado por un adenoma hipofisario secretor de hormona adrenocorticotropa (ACTH). Los adenomas hipofisarios productores de ACTH son la causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno, suponiendo el 65-70% de los casos de síndrome de Cushing (SC) endógeno^{2,3}. La EC da lugar a obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, debilidad muscular, osteoporosis, depresión y alteraciones cognitivas⁴, así como un riesgo de mortalidad a los 5 años de hasta un 50% en pacientes no tratados⁵.

A pesar de que las características clínicas, bioquímicas y de imagen de la EC, son bien conocidas desde hace décadas, la EC sigue suponiendo un reto para tanto en su diagnóstico como en su manejo terapéutico a largo plazo⁶.

1.1. Definición y causas de hipercortisolismo.

El síndrome de Cushing está producido por una exposición crónica a concentraciones inadecuadamente elevadas de corticoides⁷. El neurocirujano inglés Harvey Cushing descubrió por primera vez este cuadro clínico en 1910 en una mujer con obesidad central, estrías abdominales, hirsutismo, amenorrea, hipertensión arterial, debilidad muscular proximal, caída de cabello y púrpura⁸.

La causa más frecuente de SC es la exposición iatrogénica por tratamiento con glucocorticoides.

Dentro de las causas endógenas de hipercortisolismo (ver tabla 1), la más frecuente es la enfermedad de Cushing (EC), originada por tumores hipofisarios productores de ACTH, habitualmente adenomas y en raras ocasiones carcinomas⁹. Dan lugar al 65-70% de los casos de síndrome de Cushing endógeno^{2,3}.

Tabla 1. Causas del síndrome de Cushing según su dependencia de ACTH

Dependiente de ACTH (80%)	Enfermedad de Cushing Síndrome de producción ectópica de ACTH Síndrome de producción ectópica de ACTH
Independiente de ACTH (20%)	Adenoma adrenal Carcinoma adrenal Hiperplasia adrenal macronodular Hiperplasia adrenal nodular pigmentada primaria Complejo de Carney Síndrome de McCune-Albright Alteración de la expresión de receptores

1.2. Epidemiología de la enfermedad de Cushing.

1.2.1. Epidemiología de la EC en adultos

La EC es un raro trastorno con una incidencia de 0,7-2,4 casos por millón de habitantes al año¹. En el único estudio epidemiológico sobre la EC en España, realizado en la provincia de Vizcaya, se objetivó una prevalencia de 39,1 casos por millón de habitantes y una incidencia de 2,4 casos por millón de habitantes y año¹⁰. Datos de prevalencia menores de EC fueron publicados por Fernández et al.¹¹ y Gruppeta et al.¹², de 0,12 y de 0,22 por millón de habitantes y año respectivamente.

En un estudio epidemiológico sobre adenomas hipofisarios, realizado en Islandia desde el año 1955 hasta el 2012, la EC fue el diagnóstico menos común: 5,7% del total. La prevalencia de la EC fue mayor que en los estudios antes citados: 0,621 por millón de habitantes y año, similar a lo publicado en 2006 por Daly et al.¹³ El 70% de las mujeres tenía un microadenoma. La mediana de edad al diagnóstico fue de 42 años¹⁴. La EC fue más frecuente en mujeres (0,528 frente a 0,093 por millón de habitantes y año en hombres), al igual en otros estudios donde se ha observado que la EC tiene un predominio femenino, con una ratio mujer/hombre de 2,8:1 a 8:1^{3,10,15}.

En un estudio realizado en el oeste de Suecia, en el periodo del año 2001 al 2011, la EC tuvo una tasa estandarizada de incidencia de 0,018 por millón (0,011-0,025) suponiendo el 4% de los adenomas hipofisarios, y un 28% de los macroadenomas¹⁶.

1.2.2. EC en niños y adolescentes.

El 10% de la incidencia anual de síndrome de Cushing, se da en pacientes en rango de edad pediátrica hasta los 18 años. En los niños mayores de 5 años, la EC es responsable del 75-80% de los casos de síndrome de Cushing¹⁷. La edad media de aparición de la EC en pacientes pediátricos en dos series es de 14,1¹⁸ y de 12,3 años¹⁹. En edad prepuberal predomina en hombres (63%)¹⁹, igualándose durante la pubertad y pasando a predominar en mujeres en la etapa pospuberal, al igual que en la edad adulta. Las características clínicas difieren en esta población, tal y como se describe en el apartado de clínica.

1.2.3. Prevalencia SC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión y osteoporosis.

En ciertas poblaciones de pacientes, especialmente en obesidad mórbida o diabetes mal controlada, se ha sugerido una posible mayor prevalencia de SC. Varios estudios han mostrado una prevalencia entre un 2% y un 5% en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 en los que se ha realizado cribado para tal fin, especialmente en aquellos con un mal control de su glucemia e hipertensión arterial^{20,21,22}. Sin embargo, trabajos posteriores han reportado en dichas poblaciones un aumento de la probabilidad diagnóstica, pero sin incremento en el diagnóstico de confirmación de SC^{23,24,25,26}.

Sucede lo mismo en pacientes con hipertensión, dónde en dos estudios con 4429 y 1020 pacientes, se diagnosticó a un 0,5-1% de SC con test de supresión con dexametasona²⁷⁻²⁸, y 1% de SC preclínico. En otros dos estudios realizados en hipertensión resistente al tratamiento²⁹, con 423 pacientes, y en hipertensos menores de 40 años³⁰, con 80 pacientes, se encontró un porcentaje de SC subclínico del 8% y de SC del 7,5% respectivamente.

Dada la baja prevalencia del SC, junto con la aparición de posibles falsos positivos en los test bioquímicos³¹, con el coste económico y de recursos que conllevaría²⁶⁻³², no se aconseja el cribado rutinario en pacientes con obesidad mórbida, diabetes mellitus

tipo 2 o hipertensión³³. Por ello, la guía de SC de la *Endocrine Society* sugiere realizar cribado solo en pacientes con características inusuales o múltiples y progresivas de SC⁴, que incluiría a pacientes jóvenes con diabetes y/o hipertensión resistente a tratamiento convencional.

La osteoporosis aparece en un 50% de los pacientes con SC, sufriendo un 30-50% de fracturas vertebrales³⁴, por lo que podría parecer razonable realizar cribado de SC en pacientes con fracturas osteoporóticas donde no se haya identificado una causa secundaria de la osteoporosis. En un estudio de 219 pacientes con osteoporosis, sin clínica manifiesta de hipercortisolismo y sin otra causa conocida de osteoporosis secundaria, un 4,8% de los pacientes tenía hipercortisolismo subclínico³⁵. La frecuencia aumentó a un 10,8%, en aquellos que además tenían fracturas vertebrales (7 de 65 pacientes); en seis se encontró un adenoma suprarrenal y en uno un adenoma hipofisario.

El cribado de SC en osteoporosis debería realizarse sobre todo si aparece en jóvenes, hombres y mujeres premenopáusicas con baja densidad mineral ósea vertebral y fracturas³³.

1.2.4. EC en pacientes con incidentaloma hipofisario.

Dado que la prevalencia de EC en pacientes con incidentaloma hipofisario no supera el 10%, no se recomienda en la actualidad realizar cribado sistemático de EC en estos pacientes, salvo sospecha clínica de hipercortisolismo³⁶, a diferencia de lo que sucede en los pacientes con incidentaloma suprarrenal, dónde se recomienda realizarlo rutinariamente al encontrarse una prevalencia de hasta un 20% de SC clínico o subclínico, siendo este último más frecuente³³. Sin embargo, esta recomendación de las guías de la *Endocrine Society* del año 2011 está hecha en ausencia de estudios sistemáticos con una población relevante, y trabajos recientes ponen de manifiesto que la prevalencia de EC podría ser mayor en los incidentalomas hipofisarios³⁷. En una serie de 68 pacientes con incidentaloma hipofisario, sin clínica manifiesta de hipercortisolismo, se encontró un 7,3% de hipercortisolismo hipofisario por criterios bioquímicos y un 4,4% de casos donde se confirmó histológicamente la EC³⁸.

1.3. Etiología de la EC.

La EC está causada en la mayoría de los casos, por microadenomas hipofisarios, siendo sólo en un 6% de los casos mayores a 1 centímetro de diámetro^{1,39}. Hasta en 40% de los casos, el adenoma no se detecta en resonancias magnéticas (RM) convencionales de 1,5 teslas¹. Estos adenomas expresan el gen de la pro-opio-melano-cortina (POMC), a partir del cual se formará la ACTH. En algunos macroadenomas el procesamiento de la POMC no será adecuado, y darán lugar a corticotropinomas silentes, que suelen detectarse por clínica derivada de la compresión de estructuras vecinas, y suponen el 20% de los adenomas corticotropos y un 3-19% de los adenomas hipofisarios no funcionantes⁴⁰.

Un 90% expresan receptores para corticoliberina u hormona liberadora de corticotropina CRH-1, lo cual es de utilidad diagnóstica, dado que con la administración exógena de CRH aumenta la liberación de ACTH. También expresan receptores de vasopresina 3 (V3), y responden a la administración de vasopresina y desmopresina⁴¹.

Los adenomas corticotropos son relativamente resistentes al efecto de los glucocorticoides, pero a dosis elevadas de dexametasona (8 mg), se reduce la expresión de POMC y la secreción de ACTH en un 80% de los casos⁴².

1.4. Patogénesis de los tumores corticotropos.

En modelos animales, la alteración del gen del retinoblastoma (Rb), un regulador clave en el ciclo celular y supresor tumoral, da lugar a una elevada frecuencia de adenomas hipofisarios que expresan POMC, el precursor de ACTH. Sin embargo, se han encontrado pocas alteraciones genéticas en el gen Rb en pacientes con adenomas productores de ACTH, sugiriendo una alteración de la regulación superior de la señalización del gen Rb, como las ciclinas dependientes de kinasas (CDKs) y sus subunidades activantes, ciclinas, inhibidores de CDK, y receptores de factores de crecimiento⁴³. Las proteínas ciclinas y sus subunidades catalíticas CDK, son holoenzimas que controlan la progresión del ciclo celular, en la transición de la fase

G1 a la S, y probablemente su alteración esté implicada en la patogénesis de los adenomas productores de ACTH. Se ha encontrado que la ciclina E, está sobre expresada en adenomas hipofisarios de ACTH⁴³.

La expresión del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) se ha identificado en células corticotropas sanas humanas, procedentes de autopsias, y su ligando induce secreción de ACTH. En adenomas productores de ACTH también se ha observado una fuerte inmunopositividad para EGFR, con altas tasas de fosforilación. Esta expresión de EGFR está asociada negativamente con la expresión de p27^{kip1}, que regula el ciclo celular, sugiriendo una posible interacción entre estas vías de señalización en estos tumores⁴³.

En el 2015, se publicó una nueva mutación genética, en el gen USP8, implicada en la EC. Esta mutación facilita la actividad des-ubiquitinasa de la proteasa 8 específica de ubiquitina (USP8), dando lugar a un incremento en la expresión de EGFR y de la activación de la señalización, conduciendo a un incremento de la producción de ACTH⁴³.

Dado que tanto la ciclina E y el EGFR están expresados en los adenomas productores de ACTH y son reguladores del punto de control entre la fase G1 y S mediado por Rb, la inhibición de estas moléculas podría ser una terapia futura en la EC⁴³.

1.5. Alteraciones genéticas en la EC.

Las mutaciones en USP8, se han identificado en un 35-62% de los pacientes con EC, sobre todo en mujeres, pero no en otra clase de adenomas hipofisarios⁴⁴.

Se han descrito, además varias mutaciones germinales en pacientes con EC familiar, incluyendo MEN1, PKAR1A y AIP. La mutación que da lugar a la pérdida de función del gen CDKN1B, se encuentra en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (MEN4)^{45,46}, y también se ha descrito en pacientes con adenomas hipofisarios aislados familiares (“*familial isolated pituitary adenoma*”, FIPA) sin mutaciones en AIP⁴⁷.

1.6. Manifestaciones clínicas y bioquímicas del síndrome de Cushing.

El cortisol es responsable de la homeostasis hidrosalina, del control de la presión arterial, y ejerce una influencia sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos. También regula la respuesta inmune y ante procesos inflamatorios. Sin embargo la exposición prolongada a altas dosis de glucocorticoides, ya sea por exposición iatrógena a glucocorticoides o por causa endógena, da lugar a un amplio espectro de alteraciones corporales: redistribución de la grasa; depleción proteica asociada a debilidad muscular; hiperglucemia y resistencia a la insulina; hipertensión; hipercolesterolemia, hiperlipemia, retención hidrosalina; inmunodeficiencia, mala cicatrización de las heridas, y pérdida de tejido conectivo apareciendo hematomas con facilidad; alteración del crecimiento y del desarrollo; osteoporosis; irregularidades menstruales, infertilidad; depresión y en ocasiones disfunción cognitiva⁴. Algunas características clínicas del SC se solapan con otros cuadros clínicos o son poco discriminatorias, al ser comunes en la población general, mientras que signos como la aparición de hematomas con facilidad, la plétora facial, la miopatía y/o debilidad proximal, y la aparición de estrías rojo vinosas mayores de 1 cm de ancho, discriminan mejor el SC en adultos, así como el aumento de peso junto con disminución de la velocidad de crecimiento en niños, aunque su sensibilidad diagnóstica no es alta (ver tablas 2 y 3)⁴.

Tabla 2. Características clínicas del síndrome de Cushing (adaptado de Nieman LK et al.⁴)

Características que mejor discriminan el SC*
Aparición de equimosis/hematomas con facilidad
Plétora facial
Miopatía proximal (o debilidad muscular proximal)
Estrías (especialmente si rojizas purpúreas y > 1 cm de ancho).
En niños, aumento de peso con disminución de la velocidad de crecimiento.

(*) la mayoría no tienen una sensibilidad elevada

Tabla 3. Condiciones superpuestas y características clínicas del síndrome de Cushinga (adaptado de Nieman LK et al.⁴)

Síntomas	Signos	Condiciones superpuestas
Características del SC que son comunes en la población general, y/o menos discriminatorias		
Depresión	Almohadilla de grasa dorso cervical	Hipertensión ^b
Fatiga	Plenitud Facial	Incidentaloma suprarrenal
Aumento de peso	Obesidad	Osteoporosis vertebral ^b
Lumbalgia	Plenitud supraclavicular	Síndrome de ovario poliquístico
Cambios en apetito	Piel delgada	Diabetes tipo 2 ^b
Disminución de la concentración.	Edema periférico	Hipokaliemia
Disminución de la libido.	Acné	Litiasis renal
Alteración de la memoria (especialmente de corto plazo)	Hirsutismo o calvicie femenina	Infecciones inusuales
Insomnio	Mala cicatrización de la piel	
Irritabilidad		
Alteraciones menstruales		
En niños, crecimiento lento.	En niños, virilización genital anormal	
	En niños, talla baja.	
	En niños, pseudopubertad precoz o retraso puberal	

a. Las características están citadas en orden aleatorio.

b. El síndrome de Cushing es más probable, si la característica aparece en una edad temprana.

1.6.1. Obesidad y redistribución de la grasa.

La ganancia de peso es el hallazgo más frecuentemente encontrado en el SC, presentándola hasta un 82% de los pacientes⁴⁸. Concretamente, en la EC la presencia de obesidad descrita está entre un 32-41%⁴⁹. La distribución central de la grasa, la plétora facial y las almohadillas grasas dorso-cervicales, conocidas como giba de búfalo, son características del SC, pero tienen una especificidad relativamente baja⁴.

Las mujeres con SC, en comparación con controles sanas del mismo peso, tienen más grasa subcutánea total, visceral y subcutánea en el tronco, pero similar adiposidad

intermuscular, a pesar de la menor masa ósea; la adiposidad visceral es mayor que la del compartimento subcutáneo⁵⁰.

El mecanismo por el que se da lugar a la redistribución central, visceral, de la grasa no es del todo conocido. Uno de los posibles mecanismos es la regulación, tejida específica, de las enzimas lipolíticas intracelulares y de la lipólisis intravascular. Las catecolaminas también juegan un papel importante en la regulación de la lipólisis. En pacientes con SC se ha observado un incremento de la lipólisis y un aumento de la concentración local de catecolaminas en el tejido adiposo subcutáneo⁵¹.

Otro de los mecanismos patogénicos propuestos por los cuales el hipercortisolismo incrementa el tejido graso visceral, es la disminución de la actividad de la proteína quinasa activada por AMP, que ocasiona un incremento en la expresión de la enzima de síntesis de lípidos ácido graso sintasa⁵². Tras la remisión del SC, el peso, el IMC, el perímetro de la cintura y los depósitos grasos disminuyen, mejorando la distribución grasa⁵³.

1.6.2. Resistencia a la insulina y perfil proaterogénico.

La resistencia a la insulina⁵³ y el perfil proaterogénico⁵⁴ en los pacientes con SC está mediada por una mayor elevación de los valores de leptina, resistina y factores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6, proteína C reactiva y endotelina-1, y una disminución de la ghrelina. Con la remisión del SC hay mejoría, pero no se normalizan estas alteraciones^{53, 55}.

1.6.3. Hipercolesterolemia.

El 36% de los pacientes con SC⁵⁶, tanto de origen hipofisario como adrenal, tienen hipercolesterolemia, con elevación tanto del colesterol total como del colesterol LDL, pero tras la remisión del SC solo descienden de forma significativa en los pacientes con SC de origen suprarrenal⁵⁷. En la EC la prevalencia de alteraciones de lípidos oscila, según varias series, entre un 38-71%⁵⁸. La patogénesis es multifactorial e incluye acciones directas e indirectas del cortisol en la lipólisis, producción y recambio de ácidos grasos, síntesis de colesterol VLDL, y acumulación grasa en el hígado⁵⁹.

Aquellos pacientes que requieran tratamiento médico para la EC, habrá que tener en consideración las interacciones del ketoconazol con las estatinas, debiendo evitar aquellas que se metabolizan por el citocromo CYP3A4A, como simvastatina, atorvastatina y lovastatina, por disminuir su metabolismo e incrementar su riesgo de miotoxicidad⁴⁹. El ketoconazol reduce un 25% la concentración de cLDL y de apoB, y se llegó a utilizar para tratar a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota antes de la implantación de las estatinas⁶⁰. El mitotano, sin embargo, incrementa de forma marcada el colesterol⁶¹.

1.6.4. Resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa y diabetes mellitus.

La hipercortisolemia afecta tanto a la función y a la sensibilidad de la insulina de la célula beta, de forma independiente al índice de masa corporal⁶². Contribuyen al riesgo de diabetes, además de la duración y el grado del hipercortisolismo, la edad, la historia familiar de diabetes y los defectos en la secreción de la insulina⁶³. El índice HOMA-IR, se reduce significativamente en pacientes con SC en remisión⁵³.

Entre un 21-64% de los pacientes con EC tiene alteración de la tolerancia a la glucosa^{64,65}, y 20-47% tiene diabetes⁶⁴. Sin embargo, la prevalencia de diabetes en la mayoría de los estudios se basa en glucemias basales en ayunas, lo que podría infraestimar su prevalencia real⁶⁶. Se ha propuesto el cribado universal de diabetes, con la realización de una sobrecarga oral de glucosa, a todos los pacientes con SC endógeno⁶⁷. Sin embargo, dadas las limitaciones de esta prueba, una alternativa sería la determinación de HbA1c. En el manejo de la diabetes secundaria a SC, además del uso de fármacos antidiabéticos con mejoren la sensibilidad a la insulina, como metformina y pioglitazona, es crucial para conseguir un buen control metabólico, el tratamiento con fármacos que normalicen la secreción de cortisol⁶⁸, teniendo en cuenta que pasireotida es potencialmente diabetogénico⁶⁶.

Un año tras la remisión del hipercortisolismo, se reduce la prevalencia de la tolerancia alterada a la glucosa y la diabetes en pacientes con SC suprarrenal pero no en pacientes con EC⁵⁷. En un grupo de pacientes con EC, tras 5 años de remisión la prevalencia de tolerancia alterada a la glucosa y diabetes se redujo en un 27 y un 33%, respectivamente⁵⁸.

1.6.5. Hipertensión arterial mediada por glucocorticoides.

La prevalencia de la hipertensión en el SC es de un 72-78%^{48,49,69} y de un 55-85% en pacientes con EC⁴⁹. La presión arterial sistólica y diastólica puede persistir elevada, en pacientes con EC en remisión, en un 24-56% de los casos, especialmente en los pacientes de mayor edad al diagnóstico, mayor duración del hipercortisolismo o de hipertensión no tratada^{58,64}. Por ello es importante la detección y tratamiento precoz de la hipertensión, incluso aunque no se haya confirmado el diagnóstico del SC⁴⁹.

En la hipertensión arterial secundaria al SC, se han descrito varios posibles mecanismos causales: actividad mineralcorticoidea del cortisol; activación del sistema renina-angiotensina; mejora de la reactividad cardiovascular a estímulos vasoconstrictores; aumento de la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos a las catecolaminas; supresión del sistema vasodilatador; incremento del gasto cardiaco, de la resistencia periférica total y la resistencia renovascular; y apnea del sueño⁶⁶.

1.6.6. Hipercoagulabilidad y tromboembolismo.

Los pacientes con SC tienen un fenotipo protrombótico atribuido a varias alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis, como la disminución del tiempo de activación parcial de la tromboplastina, aumento del factor VIII, del factor de von Willebrand, del fibrinógeno y del inhibidor 1 de la activación del plasminógeno (PAI-1), disminución de la capacidad fibrinolítica y aumento de la α -2-antiplasmina. Contribuyen además en la patogénesis del síndrome de hiperviscosidad, la alteración de la vasodilatación mediada por flujo dependiente del entotelio, el aumento de marcadores de disfunción endotelial y la policitemia secundaria⁷⁰. Esto conlleva una elevada prevalencia de tromboembolismo venoso y, tal y como sucede con otras características clínicas, es más frecuente tras la cirugía en SC ACTH dependiente y es raro que se presente tras la resección de SC por adenomas suprarrenales⁷¹. La incidencia de tromboembolismo venoso tras la resección transesfenoidal en pacientes con EC es de un 3,4%, con un mayor riesgo en los dos primeros meses tras la cirugía, en comparación con un 0% en los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes⁷². Las alteraciones hemostáticas mejoran tras el tratamiento quirúrgico del SC, pero no en aquellos que han recibido solo tratamiento farmacológico⁷³.

1.6.7. Manifestaciones cardiovasculares y cerebrovasculares.

Además de las alteraciones metabólicas y endoteliales, previamente descritas, que conllevan un aumento del riesgo cardiovascular, el paciente con SC sufre alteraciones vasculares y cambios en la estructura y función cardiacas⁴⁹. La razón de riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio es de 3,7 y de 2,0 para presentar un ictus⁷⁴, siendo estos eventos cardiovasculares, la principal causa de mortalidad en los pacientes con SC, con una tasa estandarizada de mortalidad cardiovascular de 13,8 en pacientes con EC⁷⁵. La hipertrofia ventricular izquierda, el remodelado concéntrico, y la disfunción tanto sistólica como diastólica, posiblemente secundarias a la fibrosis miocárdica, se pueden objetivar en cambios en el electrocardiograma y la ecocardiografía⁷⁶. En los pacientes no diagnosticados existe también un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca⁷⁴. En pacientes con SC en remisión, la prevalencia de calcificaciones coronarias y de placas no calcificadas es mayor respecto a pacientes control, 31% vs 21% y 20% vs 7,8% respectivamente⁷⁷. La remisión del hipercortisolismo reduce, pero no elimina por completo, las complicaciones cardiovasculares, llegando a incrementar 3 veces el riesgo de mortalidad⁷⁵.

1.6.8. Sistema inmune.

El estado de hipercortisolismo en el SC da lugar a un estado de inmunosupresión, reversible tras la normalización de los valores de cortisol⁷⁸. Esto conlleva un aumento del riesgo de infecciones micóticas superficiales, infecciones oportunistas (*Cryptococcus Neoformans*, *Candida*, *Nocardia species*, *Trichophyton Rubrum*) o infecciones bacterianas⁷⁰. El riesgo de infecciones por hongos depende del grado de hipercortisolismo, por ello las infecciones fúngicas son más frecuentes en pacientes con SC ectópico, dado que suelen tener concentraciones más elevadas de cortisol⁷⁸.

Las enfermedades autoinmunes suelen mejorar en el SC, pero tras su curación y remisión pueden empeorar las preexistentes e incluso aparecer otras⁷⁰.

1.6.9. Clínica cutánea.

Los GC producen cambios catabólicos en el músculo, piel y tejido conectivo al inhibir la división celular de la epidermis y reducir la producción de colágeno. El hipercortisolismo produce adelgazamiento de la piel, estrías purpúreas (ver imagen 1)

y facilidad de aparición de hematomas, siendo este último un signo discriminatorio en el diagnóstico temprano del SC⁴. El acné puede aparecer en la cara, tronco y espalda. Las estrías rojas purpúreas, son más frecuentes en hombres jóvenes, mayores a un centímetro y se suelen localizar en abdomen, zona superior de las piernas y brazos. La hipopigmentación se asocia a hipercortisolismo ACTH dependiente, por la sobreestimulación de los receptores estimulantes de melanocitos por la ACTH. Las cicatrices formadas tras la elevación de la ACTH pueden permanecer permanentemente pigmentadas, mientras que aquellas formadas previamente pueden no pigmentarse⁷⁰.

La acantosis nigricans puede aparecer hasta en un 30% de los pacientes con SC, y es secundaria a la resistencia a la insulina⁵¹.

Imagen 1. Paciente con EC, que presenta estrías purpúreas, rojovinosas, de más de 1 cm de anchura.



1.6.10. Clínica muscular.

La debilidad muscular y la atrofia de los pacientes con SC son secundarias a cambios catabólicos por la inhibición de la síntesis proteica, la degradación de proteínas a aminoácidos libres y la disminución de la captación muscular de aminoácidos⁵¹. La miopatía del SC afecta a zonas proximales de miembros inferiores y de la espalda, y se presenta en un 67% de los pacientes⁴⁸.

1.6.11. Repercusión en la densidad mineral ósea

La prevalencia publicada de fracturas y osteoporosis, evaluada por densitometría ósea, es de un 15-50% y un 38-50% respectivamente, cifras probablemente infra estimadas dado que no se realiza rutinariamente densitometría ósea a todos los pacientes con SC⁴⁹. Además, pueden ser la forma inicial de presentación del SC⁴⁹.

El exceso de GC afecta sobre todo al hueso trabecular, dando lugar a fracturas vertebrales hasta en un 70% de los pacientes⁷⁹, siendo más frecuentes, junto con las fracturas costales, en hombres que en mujeres⁴⁸.

El exceso de glucocorticoides da lugar a una serie de efectos directos e indirectos en el hueso, que incluyen a una disminución de la actividad osteoblástica y un incremento de la osteoclástica, hipogonadismo, deficiencia de hormona de crecimiento, disminución de la absorción intestinal de calcio y aumento de la excreción urinaria de calcio⁴⁹.

Tras la normalización del hipercortisolismo y remisión del SC, se ha observado una recuperación de la osteoporosis inducida por glucocorticoides a partir de los 6-9 años, pero siendo incompleta en otros estudios donde el tiempo de seguimiento fue de solo 2-3 años⁴⁹.

1.6.12. Supresión eje tiroideo y gonadal.

Los GC suprimen de forma central al eje tiroideo y gonadal, al inhibir la liberación de TSH, LH y FSH. Además de forma periférica, contribuyen a la aparición de hipotiroidismo, al inhibir la 5-alfa-desyodinasas⁵¹ y al hipogonadismo a nivel ovárico y testicular, al modular directamente la esteroidogénesis y la gametogénesis⁷⁰.

Un 56% de las mujeres tienen alteraciones menstruales⁷⁰ y pueden presentar hirsutismo⁴. Un 47% de los pacientes refieren disminución de la libido⁴⁸, y los hombres pueden presentar disfunción eréctil. Con la remisión del hipercortisolismo se recupera la función gonadal. La secreción de GH también está reducida, debido a un aumento de la secreción de somatostatina⁵¹.

1.6.13. Clínica neurológica y psiquiátrica.

El cerebro es un importante tejido diana para los GC. Es habitual encontrar un aumento de la actividad del eje HHA en la depresión mayor, anorexia nerviosa, trastornos obsesivos-compulsivos, así como crisis de pánico, mientras que está reducida en el síndrome de estrés postraumático. En pacientes con EC y en SC iatrogénico, se ha descrito un aumento de la muerte neuronal en el hipocampo, con disminución de su volumen. En el SC disminuye globalmente el volumen cerebral debido a la atrofia⁵¹. Estudios de imagen funcional por RM en pacientes con SC, muestran hallazgos similares a los encontrados en pacientes con depresión mayor: dificultades en procesar las emociones e hiperactividad en región frontal y subcortical⁷⁰.

Estudios de espectroscopia por RM de protones, no han demostrado que se disminuya el volumen del hipocampo, en comparación con pacientes sanos y con SC en remisión, pero sí que se ha visto que los pacientes con SC activo tienen peor memoria verbal y visual. La sustancia gris total y cortical disminuye, como reflejo de la atrofia, pero la sustancia gris subcortical, que incluye el volumen del hipocampo, solo disminuye en los pacientes con alteración de la memoria⁸⁰.

Tras la corrección del hipercortisolismo se produce tanto una recuperación, al menos parcial, del volumen del hipocampo, y de la afectación del sistema nervioso central y psiquiátrica. Tras la remisión a largo plazo del SC se han descrito, en distintas series, tanto alteraciones estructurales cerebrales como incremento de la prevalencia de rasgos de personalidad maladaptativa, alteraciones cognitivas y deterioro de la memoria refleja y de funciones ejecutivas⁷⁰.

1.6.14. Trastornos visuales.

La coriorretinopatía central serosa bilateral atípica y el exoftalmos, son raras complicaciones del SC. El volumen de grasa orbitaria está aumentado, pero a diferencia de la enfermedad de Graves, no hay infiltración por células inflamatorias y la musculatura orbitaria está relativamente conservada⁷⁰.

1.6.15. Nefrolitiasis.

Es una alteración común en el SC, presentándose en un 50% de los pacientes con EC, que persiste tras su remisión, probablemente causada por la hipertensión arterial y el exceso de excreción urinaria de ácido úrico⁷⁰.

1.6.16. Edad pediátrica

En niños, el hipercortisolismo característicamente da lugar a obesidad, retraso del crecimiento y cambios faciales¹⁷, encontrándose con frecuencia plétora facial. Los GC enlentecen el crecimiento longitudinal reduciendo la proliferación de condrocitos, al bloquear la señalización del factor de crecimiento tipo I similar a la insulina, e inducir su apoptosis. Retrasan la pubertad o la detienen, por la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, pero también pueden presentar pubertad precoz por aumento de la secreción androgénica⁷⁰.

Los cambios mentales, las alteraciones de sueño y la debilidad muscular no son tan frecuentes como en los adultos, al igual que la interferencia con la actividad escolar, en comparación con el rendimiento laboral.

Tras la remisión del SC, los niños y adolescentes suelen presentar una mayor resolución de la sintomatología en comparación con los adultos, aunque pueden presentar compromiso de la talla final, alteración de la composición corporal, hipertensión y alteración de la calidad de vida^{70,81}.

1.7. Comorbilidades asociadas a la enfermedad de Cushing.

El hipercortisolismo crónico de la EC, puede dar lugar a múltiples comorbilidades, afectando a diversos órganos y sistemas, tal y como se ha descrito anteriormente. En la tabla 4, se recogen las principales comorbilidades de la EC, así como su prevalencia⁴⁹. Es importante realizar un estudio de las posibles comorbilidades en pacientes con EC para su detección y tratamiento precoz⁸². La normalización de las

cifras de cortisol da lugar a una marcada mejoría de las comorbilidades, pero faltan datos sobre su posible recuperación a largo plazo⁴⁹.

Tabla 4. Resumen comorbilidades y su prevalencia en la enfermedad de Cushing (adaptado de Sharma et. al⁴⁹).

Resumen comorbilidades y su prevalencia en la enfermedad de Cushing	
Comorbilidades	Prevalencia
Cardiovasculares/metabólicas	
Obesidad	32-41%
Tolerancia alterada a la glucosa	21-64%
Diabetes mellitus	20-47%
Hipertensión	55-85%
Dislipemia	38-71%
Hipercoagulopatía: alteraciones hemostáticas	54%
Hipercoagulopatía: tromboembolismo venoso	Incidencia: 2,5-14,6/1000 personas/año
Cambios ateroscleróticos	27-31%
Alteraciones cardiacas funcionales y estructurales.	23-62%
Óseas	
Osteoporosis	38-50%
Fracturas (vertebrales y costales)	15-50%
Renales	
Nefrolitiasis	50%
Disfunción psiquiátrica	
Psicopatología general	67%
Depresión mayor	55-80%
Labilidad emocional, irritabilidad, ansiedad, manía, psicosis, personalidad maladaptativa.	
Deterioro cognitivo	
Déficits de memoria, de aprendizaje verbal, información espacial, de lenguaje y funcionamiento ejecutivo	
Pérdida subjetiva de masa cerebral	86%
Atrofia del hipocampo	27%
Cambios en la integridad de la sustancia blanca	
Pobre calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL)	

1.8. Impacto de la enfermedad de Cushing en la calidad de vida.

La EC, al igual que el SC adrenal y ectópico, tiene un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud (QoL, del inglés “*quality of life*”), que incluso puede perdurar tras la curación del hipercortisolismo⁴⁸. En los pacientes con SC, diferentes características clínicas tanto en la dimensión física como en la psicológica pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida⁸³ (ver tabla 5). En pacientes con criterios de curación con alteración persistente de la calidad de vida, se ha objetivado una disminución del volumen cerebral y cerebelar. Es frecuente la aparición de depresión, ansiedad y deterioro cognitivo. La utilización de fluoxetina en pacientes con SC se ha sugerido que podría actuar, además de antidepresivo, como neuroprotector, aunque no existen estudios prospectivos que los hayan demostrado. Existen cuestionarios específicos para el SC como el CushingQoL⁸³.

Tabla 5. Características que pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida en pacientes con Síndrome de Cushing (adaptado de Santos A et al⁸⁵).

Características que pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida en pacientes con Síndrome de Cushing (adaptado de Santos A et al ⁸⁵ .)	
Dimensión psicológica	Dimensión física
Labilidad emocional Depresión Ansiedad Disminución del deseo sexual Alteración de la imagen corporal Deterioro cognitivo (principalmente memoria) Rasgos de trastornos de la personalidad	Dolor articular Debilidad muscular Hipercortisolismo Obesidad Hipopituitarismo Insuficiencia adrenal secundaria tras tratamiento Pérdida de integridad de la sustancia blanca Reducción del volumen de la sustancia gris cerebelar

1.9. Mortalidad en la EC.

La ratio estandarizada de mortalidad está incrementada en la EC, (1,7–4,8), especialmente en los pacientes con hipercortisolismo persistente, (3,7–4,2), y persiste elevada incluso en los pacientes que están en remisión (1,8–3,17). Esta ratio también es mayor en comparación con los pacientes con macroadenomas hipofisarios no

funcionantes intervenidos mediante cirugía transesfenoidal (2,39 vs 1,24). Las causas más frecuentes de mortalidad en el SC son los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares⁴⁹.

1.10. Diagnóstico de la enfermedad de Cushing.

El diagnóstico de la EC puede ser un desafío clínico, y es importante realizar un estudio estructurado, basado en primer lugar en la sospecha clínica, para seguir a continuación con el estudio bioquímico, inicialmente de cribado y que se deberá confirmar posteriormente. Una vez confirmado el SC, y tras observar su dependencia de la secreción de ACTH, se procederá a realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de secreción de ACTH ectópica, y se solicitarán las pruebas de imagen pertinentes⁷.

1.10.1 Sospecha clínica.

En primer lugar, se debe realizar un estudio clínico, buscando signos y síntomas discriminativos que, aunque sean inespecíficos para el diagnóstico, su presencia indicará que se debe iniciar el estudio bioquímico. Como se ha comentado anteriormente, tal y como recogen las guías de la *Endocrine Society*, el estudio bioquímico para confirmar si un paciente tiene SC, debe realizarse si hay un alto índice de sospecha clínica, y hay que evitar el cribado universal en grupos poblacionales, como por ejemplo en diabetes y obesidad⁴.

A diferencia del SC ACTH independiente, en la EC puede presentarse hiperpigmentación como consecuencia de la acción de la ACTH sobre los receptores de la hormona estimulante de los melanocitos⁷⁰.

Respecto al síndrome de ACTH ectópico, en la EC es más frecuente que se presenten características clínicas derivadas del exceso crónico de cortisol, como la aparición de hematomas con facilidad, adelgazamiento de la piel, estrías purpúreas y debilidad proximal, de aparición progresiva en uno o dos años. En el síndrome de ACTH ectópico, sin embargo, es más frecuente que haya una historia de aparición de síntomas de menor tiempo de evolución, con ausencia de signos clínicos marcados de hipercortisolismo⁸⁴. No obstante, en algunos pacientes con síndrome de ACTH

ectópico, la historia y los signos clínicos se solapan con la encontrada en la EC, como suele pasar en aquellos con tumores neuroendocrinos de pulmón bien diferenciados, y el SC puede ser la primera manifestación tumoral⁷. En mujeres con SC ACTH dependiente, hay una ratio 9:1 de la EC frente al síndrome de ACTH ectópico, siendo de 2:1 en hombres¹.

La sospecha clínica no es suficiente para el diagnóstico del SC, dada su inespecificidad, por lo que a continuación debe confirmarse con el estudio bioquímico.

1.10.2. Estudio bioquímico.

1.10.2.1. Hipokalemia.

Los valores de potasio circulantes pueden verse alterados en el SC, pero la frecuencia de su disminución varía en función de la causa del SC. Habitualmente en pacientes con síndrome de secreción ectópica de ACTH es habitual que presenten hipokalemia, debido a la intensa activación de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa II, que convertirá el cortisol a cortisona inactiva en el riñón, permitiendo que el cortisol actúe como mineralcorticoide. El 10% de los pacientes con EC presentan hipokalemia y suelen presentar un hipercortisolismo grave⁷.

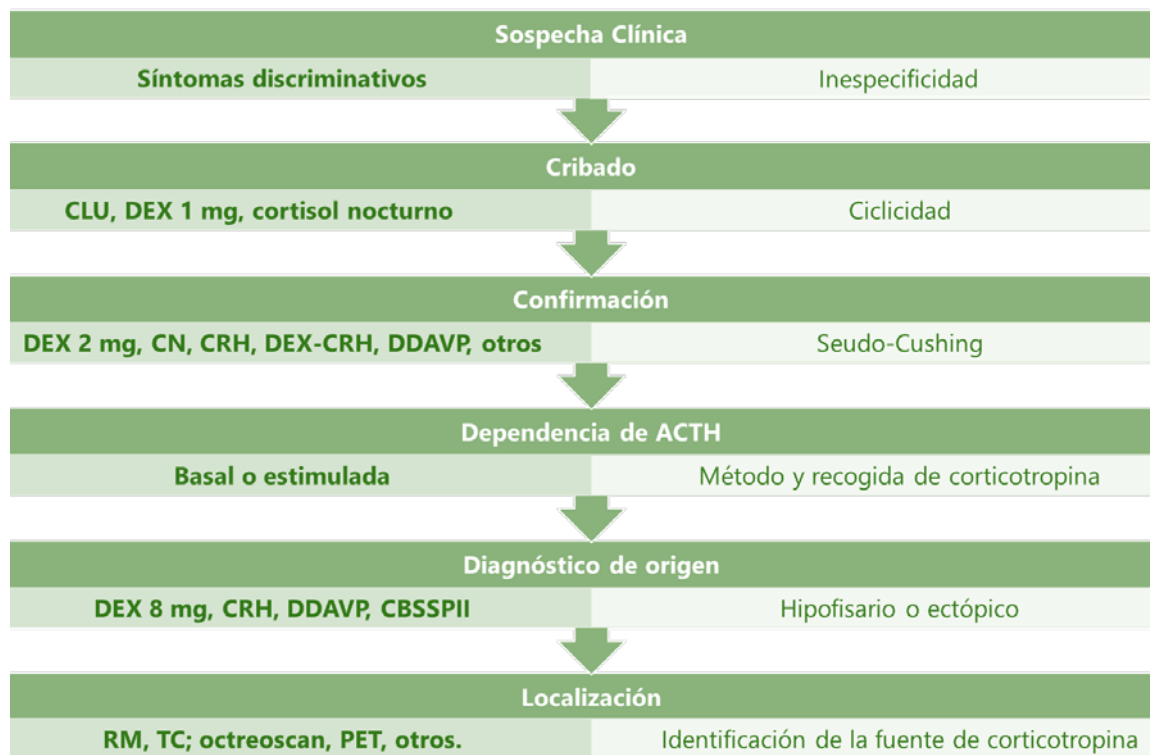
1.10.2.2. Cribado y confirmación del SC.

Tras una evaluación inicial, que incluya una historia clínica, toma de fármacos y exploración adecuadas, se procederá a realizar un cribado de SC en aquellos pacientes con síntomas discriminativos, y/o clínica sugestiva⁷, descritas en las tablas 2 y 3 previamente. El proceso diagnóstico será escalonado, surgiendo en cada una de las fases diversos dilemas⁸⁵, que pueden suponer un reto para el clínico (ver figura 1).

Para el cribado del SC, se pueden utilizar tanto el cortisol libre urinario (CLU), la determinación del cortisol plasmático en ayunas tras la toma nocturna de 1 mg de dexametasona, conocido como test de Nugent, o la determinación del cortisol salivar nocturno⁷. En caso de ser patológicas se solicitarán pruebas para confirmar el SC. En este punto se puede repetir determinar el CLU, el cortisol nocturno plasmático o salival, o bien realizar un test de supresión de cortisol plasmático tras 2 mg diarios de dexametasona durante 2 días. En esta parte del proceso diagnóstico debe establecerse

si existe un hipercortisolismo endógeno, y así poder diferenciarlo de aquellos pacientes sin alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y de los que tengan pseudo-Cushing⁸⁵.

Figura 1. Proceso diagnóstico en el SC. Etapas del proceso, pruebas y problemática (adaptado de Santos et al⁸⁵).



CLU: cortisol libre urinario. **DEX 1 mg:** supresión con 1 mg de dexametasona, o test de Nugent. **DEX 2 mg:** supresión con 2 mg de dexametasona o test de Liddle. **CN:** cortisol nocturno. **CRH:** test de CRH. **DEX CRH:** Test de CRH tras supresión con dexametasona. **DDVAP:** desmopresina. **CBSSPII.** Cateterismo de senos petrosos inferiores. **RM:** resonancia magnética., **TC** tomografía computarizada, **PET:** tomografía por emisión de positrones

1.10.2.3. Dependencia de ACTH

Valores claramente detectables de ACTH en plasma, indican la dependencia de ACTH del SC, sin embargo, la determinación de ACTH en plasma a las 09:00 horas debe de realizarse en al menos dos determinaciones para evitar clasificar erróneamente a un paciente con EC, pero con secreción cíclica, como SC ACTH independiente⁷.

1.10.2.4. Diagnóstico de origen.

Para diferenciar entre EC, y síndrome de secreción ectópica de ACTH (SSEA) hay que tener en cuenta que el 10% de la población tiene alteraciones detectadas en RM y que en el 40% de pacientes con EC, no se encuentra el tumor en secuencias de RM

hipofisaria convencional. Por estos motivos, la diferenciación entre EC y el SSEA, debe basarse sobre todo en determinaciones bioquímicas⁷.

1.10.2.4.1. Test de CRH.

La administración de CRH da lugar a una elevación de los valores plasmáticos de cortisol y ACTH en pacientes con EC, pero no en aquellos con SSEA. Los puntos de corte varían en función de si la CRH es de origen bobina o humana. Es una prueba muy específica, 100%, con una sensibilidad del 85-90%. La probabilidad previa al test de que el paciente tenga una EC, frente al SSEA, es mucho mayor en mujeres que en hombres. Por eso, un valor positivo en hombres tiene mayor valor en discriminar entre EC y SSEA⁷.

1.10.2.4.2. Test de supresión con altas dosis de dexametasona.

La administración de 8 mg de dexametasona, en toma única o fraccionada cada 6 horas durante 48 horas, tiene una sensibilidad que es menor que la probabilidad pre-test para detectar EC en mujeres con SC ACTH dependiente. Por esta razón, un test negativo es de poca ayuda y muchos expertos han abandonado la realización de esta prueba⁷.

1.10.2.4.3. Combinación del test de supresión con dexametasona y el test de CRH.

Una respuesta positiva al test de CRH junto con una supresión mayor del 50% con el test de supresión de dexametasona, hace más probable el diagnóstico de la EC, aunque no la descartan en caso de que sean ambos negativos⁷.

1.10.2.4.4. Precursores de POMC.

Los valores de en sangre de precursores de POMC podrían tener valor para discriminar entre SSEA y EC, dado que la alteración del procesado de la POMC en las células tumorales puede dar lugar a valores más elevados de estos precursores⁸⁶. Sin embargo, hay un solapamiento entre los valores detectados en el SSEA y la EC y el ensayo está disponible en pocos centros⁷.

1.10.2.4.5. Cateterismo bilateral de senos petrosos inferiores (CBSPI) con estimulación con CRH.

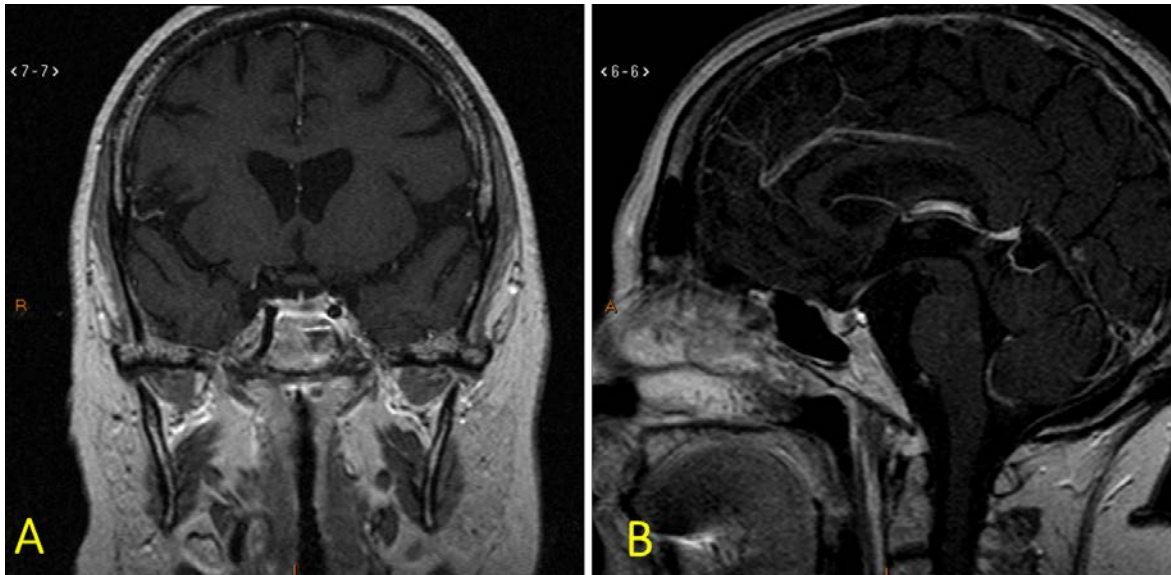
El CBSPI con estimulación con CRH, es en la actualidad, el método de referencia para discriminar entre SSEA y EC. Precisa de un radiólogo intervencionista experto, para acceder con éxito, mediante cateterismo, a los senos petrosos inferiores. En aquellos casos que exista un macroadenoma hipofisario, y los test de CRH y de supresión con dexametasona orienten hacia EC, se puede obviar la realización del CBSPI, y se debe remitir a neurocirujano experto. Incluso algunos expertos, recomiendan este abordaje en pacientes con microadenomas mayores de 6 mm. Para el resto de situaciones, se recomienda la realización de un CBSPI, siempre que esté disponible y sea realizado por un radiólogo intervencionista con experiencia⁷.

En la serie más extensa, publicada por Wind y colaboradores en 2013, el CBSPI confirmó correctamente una causa hipofisaria en el 98% de los pacientes, y todos los falsos negativos tenían picos de ACTH menores de 400 pg/mL, por este motivo en este grupo de pacientes la ausencia de gradiente diagnóstico debe hacer pensar en un falso negativo⁸⁷.

La precisión del CBSPI para encontrar la lateralización del adenoma hipofisario está en torno al 70%, siendo la RM más adecuada para detectar el lado donde se localice el adenoma. La corrección del gradiente de ACTH con la determinación de prolactina, mejora la precisión de la detección de lateralización a un 77%⁷.

1.10.3. Localización. Estudio RM

Imagen 2. Microadenoma hipofisario. A) RM corte coronal; B) corte sagital. Cortesía del Dr. Ricardo Broseta Torres.



En el SC ACTH dependiente, es razonable realizar en el estudio inicial una RM hipofisaria. En el 80% de los casos de EC, se encontrará un microadenoma hipofisario. Aunque el mejor método de imagen sea la RM hipofisaria, en centros con experiencia, hasta un 40% de los pacientes con EC tienen imagen negativa⁷. Nuevas técnicas de RM, como la RM dinámica y las RM con secuencia de imágenes con gradiente de eco dañado (SPGR, “*spoiled gradient recalled acquisition sequences*”), mejoran la sensibilidad de la RM, pero aumentan los falsos positivos. En una serie, se ha llegado a detectar un 96,8% de los adenomas con RM dinámica⁸⁸, siendo en esta serie incluso más precisa en la localización del adenoma, que el cateterismo de senos petrosos. La RM intraoperatoria, se utiliza para guiar la resección quirúrgica en macroadenomas y recientemente en microadenomas⁷.

La RM de 7,0 Tesla, permitió en un estudio localizar 3 de 5 microadenomas productores de ACTH, no detectados con RM convencional de 1,5 Tesla⁸⁹. La utilización de la RM de 7,0 Tesla podría suponer un incremento de los incidentalomas y de falsos positivos.

Si la clínica y el estudio bioquímico orientasen a SC por SSEA, la TC corporal total y la RM son las técnicas iniciales empleadas. En caso de ser negativas, se solicitaría una tomografía por emisión de positrones con 11-fluorDOPA y análogos de la somatostatina marcados con galio⁷.

1.11. Tratamiento de la enfermedad de Cushing.

El tratamiento de elección de la EC es la cirugía transesfenoidal con resección del adenoma hipofisario, que en el 95% de los casos se trata de un microadenoma⁹⁰. Idealmente la resección completa y selectiva de los microadenomas corticotropos debería curar la EC sin afectar al resto de la función hipofisaria.

1.12. Criterios de curación y factores pronósticos de remisión de la EC.

Con los avances en la microcirugía transesfenoidal, las tasas de remisión en el postoperatorio inmediato varían entre 42-92,4%^{1,91,92}, según las diferentes series.

A pesar de los avances terapéuticos la EC tiene una recurrencia a largo plazo del 10-20%, alcanzando casi el 25% en estudios con mayor tiempo de seguimiento (20 años tras la cirugía) por lo que el seguimiento debe ser de por vida^{93,94,95}.

Uno de los puntos más controvertidos en el manejo de la EC, es el establecimiento de los criterios de “curación” o “remisión”, aunque la definición de remisión es preferible por la posibilidad de recurrencia (ya que curación implicaría resolución definitiva). La definición ideal de “remisión” de la EC debería estar disponible en el postoperatorio inmediato y asociarse con la reversión de las características clínicas y normalización de los parámetros bioquímicos de la EC⁹⁶. En la guía sobre el tratamiento de la EC, publicada en 2008⁹¹, se definió la remisión cuando se alcanzan niveles de cortisol basal entre 2-5 mcg/dL en las dos primeras semanas tras la intervención, mientras que la persistencia de valores elevados o solo moderadamente reducidos de cortisol o CLU es indicativa de persistencia. La remisión de la enfermedad debe valorarse desde el punto de vista clínico y bioquímico. En las guías de tratamiento de SC, publicadas en 2015⁹⁷, queda reflejado la falta de consenso en establecer un criterio bioquímico de remisión tras la resección de un adenoma corticotropo, y se define la remisión cuando los valores de cortisol matinal son < 5 mcg/dL (< 138 nmol/L) o CLU < 28-56 nmol/24h (<10-20 mcg/24h) en los 7 días posteriores a la intervención.

En el apartado “revisión de la literatura” se detalla a fondo este punto.

1.13. Remisión clínica y persistencia de enfermedad.

Tras la cirugía transesfenoidal algunos pacientes presentan una drástica y rápida resolución de la clínica de la EC, sin embargo, en la mayoría de los casos se precisa más tiempo para comprobar esta resolución. A pesar de la normalización bioquímica tras un tratamiento adecuado, puede existir un efecto negativo a largo plazo del hipercortisolismo: persistencia de riesgo cardiovascular incrementado al menos 5 años tras la cirugía, falta de restauración del patrón “*dipper*” nocturno, persistencia de hipertensión arterial en niños con EC, alteración de la tolerancia a la glucosa y disfunción cognitiva^{58,68,98,99,100}. La recuperación en los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud (*Health-related quality of life*, HRQoL) es mucho más lenta que la bioquímica, y los pacientes con EC tratados con éxito presentan un efecto residual a largo plazo en la HRQoL con disfunción física y social, problemas físicos y emocionales, más dolor y disminución del bienestar general^{101,102,103}.

Existen dos factores importantes en el manejo de la EC tras cirugía; en primer lugar, la condición de curación o remisión y su posibilidad de recurrencia y en segundo lugar la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que puede tardar de meses a años, habitualmente entre 13 y 25 meses¹⁰⁴.

Podemos diferenciar tres grupos de pacientes tras la cirugía; los más fáciles de identificar son aquellos que permanecen con hipercortisolismo, mientras que los otros dos grupos forman parte de un espectro que va desde el eucortisolismo a la insuficiencia suprarrenal⁶.

La definición de recurrencia tampoco está claramente establecida, ya que plantea los mismos problemas que el diagnóstico. Mientras algunos autores consideran la presencia de datos de hipercortisolismo, otros valoran la ausencia de respuesta a pruebas de supresión, o incluso la pérdida de ritmo circadiano con eucortisolismo, o una combinación de varios criterios. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar

las tasas de recurrencia que no son comparables entre las distintas series, que a su vez difieren en el tiempo de seguimiento y tasa de reintervenciones^{105,106,107}.

1.14. Desarrollo de la tesis doctoral.

Tras la descripción de los objetivos del proyecto, se explicará de forma consecutiva, la metodología, la revisión de la bibliografía centrada en el valor pronóstico del cortisol y ACTH postoperatorios en la remisión de la EC, con la experiencia preliminar y finalmente los resultados y su discusión.

2^[0+]

Metodología

2. Metodología.

Estudio prospectivo en el que se incluyen pacientes remitidos desde varios centros de la Comunidad Valenciana y Murcia, para cirugía por EC desde diciembre de 2005 hasta la actualidad.

El proyecto recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación – Comité de investigación, del Hospital Universitario de la Ribera (ver documento adjunto del 17 de abril de 2012 en anexo 1).

2.1. Objetivos.

Objetivo principal:

- Estudiar el valor predictivo del cortisol y ACTH plasmáticos en el postoperatorio inmediato (<72 h) de la EC como predictores de remisión de la enfermedad.

Objetivos secundarios:

- Establecer criterios de remisión precoz y tardía de la enfermedad en función de la respuesta de cortisol y ACTH plasmático en el postoperatorio inmediato y la evolución clínica posterior y valorar su correlación.
- Analizar e identificar las características clínicas, bioquímicas, radiológicas (detección de tumor mediante técnicas de imagen o mediante gradiente ACTH central-periférico mediante cateterismo de senos petrosos) o quirúrgicas (identificación del adenoma durante la cirugía) que se asocien a una mayor tasa de remisión.

- Analizar si la aparición de la insuficiencia suprarrenal en el postoperatorio inmediato, así como su tiempo de duración y dependencia de tratamiento corticoideo, se correlacionan con una mayor tasa de remisión.
- Analizar la dinámica del cortisol y ACTH postoperatorios, para evaluar posibles patrones de evolución tras la intervención, su velocidad de descenso, así como su posible correlación con una mayor remisión en la EC.
- Evaluar el valor de la determinación de ACTH posterior a la consecución del nadir de cortisol y ACTH, o dentro de las 48 horas previas al alta (se expresará como última determinación de ACTH disponible en el postoperatorio), y su posible correlación con la remisión de la EC.

2.2. Procedimiento.

En aquellos pacientes con enfermedad de Cushing, sin contraindicaciones para la cirugía y tras firma del consentimiento informado se siguen las pautas de manejo perioperatorio de tumores selares del Hospital Universitario de la Ribera.

El tratamiento de estos pacientes precisa un abordaje multidisciplinar, habiéndose constituido un grupo de trabajo en el que participan médicos especialistas en endocrinología, radiología, análisis clínicos, oftalmología, ORL, medicina intensiva, anatomía patológica, radioterapia, oncología y neurocirugía.

El circuito preoperatorio se inicia con la valoración del paciente por un endocrinólogo dedicado especialmente a la patología hipofisaria. En esta fase se realiza el diagnóstico del tipo concreto de tumor hipofisario desde un punto de vista funcional y de la reserva hormonal hipofisaria del paciente. Consecuentemente se inician las pautas de tratamiento médico específico, tanto hormonal sustitutivo, como frenador en caso de tumores funcionantes. De forma simultánea en la mayor parte de casos, se realiza también la primera evaluación neuroquirúrgica y se completan las pruebas complementarias. En los casos en que el paciente refiera clínica visual o se haya diagnosticado una lesión que contacta con la vía óptica, se realiza una valoración neuro-oftalmológica. Esta valoración incluye la realización de un estudio de campo y

agudeza visual, función de pares craneales oculomotores, examen de polo anterior y fondo de ojo, determinación de presión intraocular y tomografía de coherencia óptica.

La decisión definitiva sobre el tratamiento quirúrgico tiene lugar en sesiones clínicas con participación de endocrinólogos y neurocirujanos, con apoyo por parte de otros especialistas, en casos en que se considere necesario. Una vez decidida la intervención, se realiza el estudio y valoración preanestésica. Los pacientes con EC pueden presentar problemas anestésicos, dada la posible asociación de obesidad, comorbilidad cardiovascular y respiratoria, y miopatía.

El ingreso hospitalario del paciente tiene lugar un día antes de la fecha de la cirugía programada. Clínicamente es valorado por neurocirujano y endocrinólogo y, en caso de comorbilidad o en pacientes mayores de 70 años, también por especialistas del servicio de medicina interna que lo seguirán durante su estancia.

Se realiza una actualización analítica hormonal (perfil basal hipofisario, ver tabla 6) y determinación de CLU.

Tabla 6. Determinaciones de laboratorio incluidas en el perfil basal hipofisario. Protocolo Hospital Universitario de la Ribera.

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)

También se realizan los estudios de imagen con protocolos de neuronavegación: RM con contraste en la mayor parte de los casos o TC sin contraste en pacientes con seno esfenoidal preselar o no neumatizado.

En esta fase se continúa la terapia hormonal sustitutiva previa en pacientes con algún déficit de función hipofisaria.

Una semana previa se retira el tratamiento específico frenador del hipercortisolismo (ketoconazol, metopirona, cabergolina o pasireotida) para evitar interferencias en la medición del cortisol y ACTH postoperatorios.

En la profilaxis antitrombótica perioperatoria, al ser de alto riesgo los pacientes con EC ⁷¹, se utiliza enoxaparina 40 mg cada 24 horas subcutánea durante 10 días.

En la fase de inducción anestésica, no se utilizan corticoides en los pacientes con EC.

La profilaxis antibiótica ^{108 - 109} se administra siguiendo las recomendaciones del servicio de medicina preventiva del Hospital de la Ribera (ver tabla 7).

Tabla 7. Profilaxis antibiótica de la cirugía transesfenoidal. Protocolo Hospital Universitario de la Ribera.

Profilaxis antibiótica de la cirugía transesfenoidal
— Cefazolina 1-2 g/i.v. Repetición de dosis cada 4 horas, en procedimientos de larga duración. Duración 24 h.
Para alérgicos a β - lactámicos — Vancomicina: 1g/i.v. Repetición de dosis cada 6 horas, en procedimientos de larga duración — Clindamicina: 600- 900 mg/i.v. Repetición de dosis cada 6 horas, en procedimientos de larga duración. Duración 24 h.

El manejo anestésico incluye:

- Accesos venosos suficientes: vía central si hay malos accesos periféricos o comorbilidad cardiovascular.

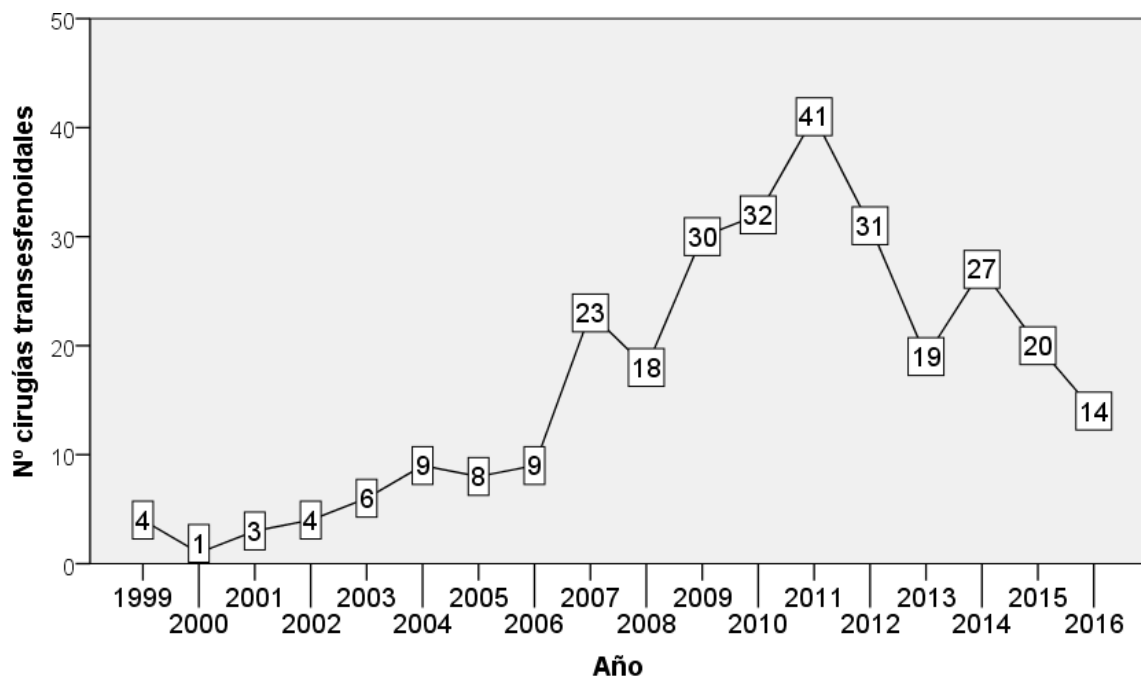
- Vía aérea:
 - Intubación endotraqueal con tubo armado.
 - Fibrobroncoscopia oral (casos de intubación difícil).
 - Advertir al paciente de que despertará con un taponamiento nasal y deberá respirar por la boca.
 - Extubación con paciente despierto y colaborador.

- Manejo hemodinámico:
 - Monitorización invasiva de tensión arterial.
 - Monitorización mínimamente invasiva de gasto cardiaco.
 - Hipotensión controlada como ayuda al control de hemorragias.
- Vigilar el nivel de relajación muscular en pacientes con miopatía.

La cirugía se realiza por un equipo formado por un otorrinolaringólogo y un neurocirujano. La vía de abordaje ha sido transesfenoidal trans-naso-septal. Desde el 2011 se ha utilizado asistencia endoscópica de forma habitual y se inició en 2012 el abordaje endonasal endoscópico. Se utilizan injertos autólogos de músculo, fascia y grasa abdominal, exclusivamente en casos de fístula de LCR intraoperatoria.

Nuestro neurocirujano, el Dr. Pedro Riesgo Suárez, acumula desde enero 1999 hasta diciembre de 2016, un total de 299 cirugías transesfenoidales (media de 16,6 cirugías/año, que asciende en los últimos 10 años a 25,5 cirugías/año)

Figura 2. Número de cirugías transesfenoidales en el Hospital Universitario de la Ribera; (1999-2016).



Primeras 24-48 horas: estancia en unidad de medicina intensiva.

Tras la intervención el paciente es ingresado en la unidad de medicina intensiva, donde permanece ingresado hasta el día siguiente. No se administran corticoides y se realiza

un control de niveles de ACTH y cortisol cada 6 horas, iniciando sustitución con hidrocortisona ante confirmación de insuficiencia suprarrenal con clínica secundaria o hasta alcanzar valor nadir de cortisol < 2 mcg/dL en pacientes asintomáticos. Se mantiene control de diuresis horaria y se realiza un control analítico, con perfil de diabetes insípida. En caso de poliuria, se administra puntualmente desmopresina como tratamiento sustitutivo, solo en caso de que se confirme analíticamente una diabetes insípida.

Manejo en sala de hospitalización.

El paciente es trasladado a planta tras alcanzar el nadir de cortisol < 2 mcg/dL e iniciar posteriormente tratamiento con glucocorticoides, o cuando esté estable en caso de no haberlo alcanzado. Se retiran la sonda vesical (si todavía era portador) y el taponamiento nasal y se deja una sola vía venosa periférica heparinizada. Si la tolerancia oral es adecuada se administra al paciente toda su medicación por vía oral.

En el 3^{er} día de postoperatorio se realiza una RM hipofisaria con contraste, tras la cual se retira la vía venosa restante. En este estudio radiológico se evalúa la existencia o no de imágenes que puedan constituir indicador de complicación y se realiza una primera valoración del grado de resección obtenido.

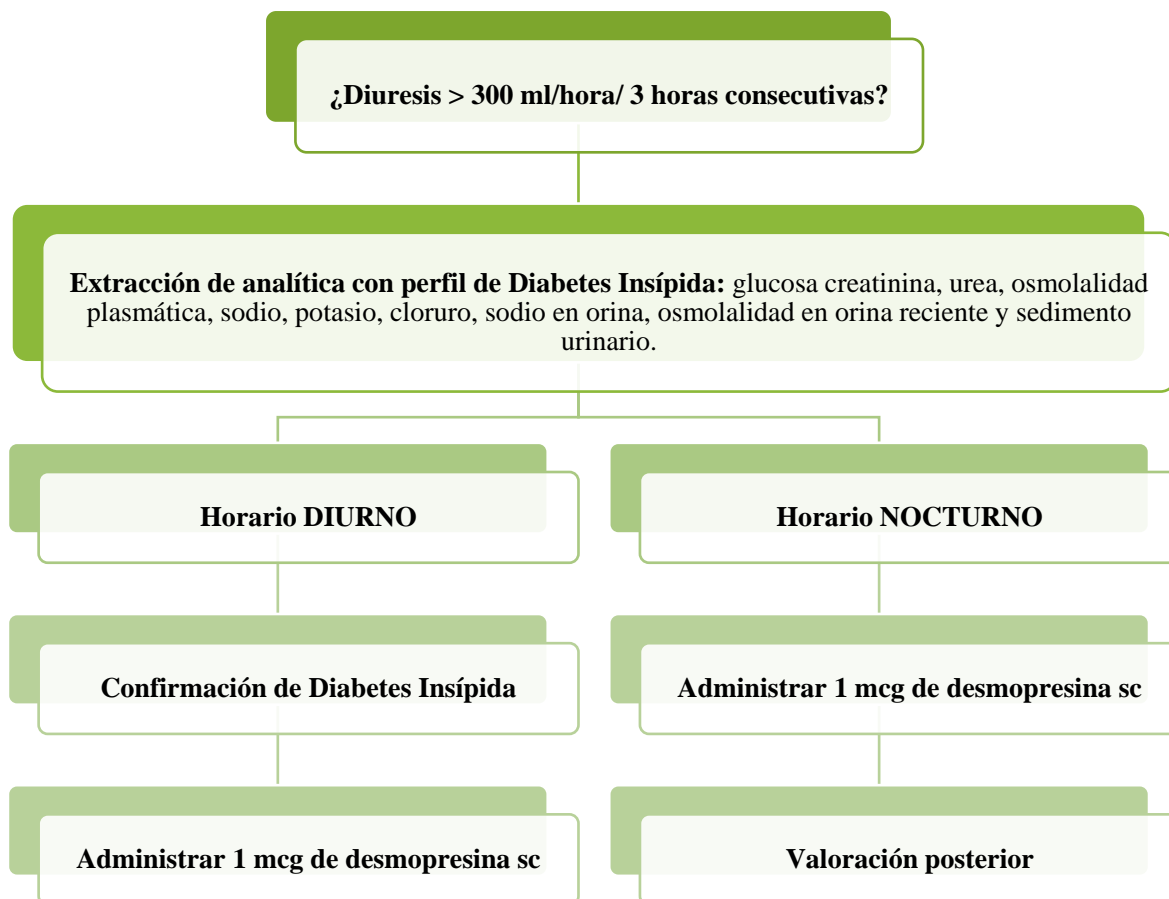
A lo largo de toda la estancia del enfermo en sala de hospitalización, se mantiene el control de diuresis horaria (habitualmente por el paciente o sus familiares, supervisados por enfermería). En caso de poliuria se extrae un perfil analítico de diabetes insípida y se administra desmopresina por vía subcutánea (1 mcg) en caso de confirmación de déficit. En circunstancias específicas, con diuresis > 300 ml/h, durante 3 horas consecutivas y tras la extracción de muestras para estudio analítico, se administra una dosis de desmopresina y se valoran a posteriori los criterios de diabetes insípida (ver figura 2).

Si el paciente presentase alteraciones visuales o clínica neurológica, se solicitará TC o RM urgente para descartar complicaciones.

En caso de no haber alcanzado el nadir de cortisol y ACTH previamente y/o la insuficiencia suprarrenal, se continúan las extracciones seriadas, cada 4-6 horas, para la determinación de cortisol y ACTH.

Por último, se realiza extracción sanguínea entre las 08:00 y las 09:00 horas, para la determinación de ACTH plasmática, en las 48 horas previas al alta hospitalaria.

Figura 3. Protocolo de poliuria en el postoperatorio de tumores hipofisarios. Hospital Universitario de la Ribera.



Alta hospitalaria.

El alta hospitalaria tiene lugar habitualmente en el 4º día de postoperatorio. Los pacientes reciben recomendaciones acerca de su tratamiento e informes escritos de los servicios de neurocirugía y endocrinología, así como del servicio de medicina interna, en caso de que hubiesen precisado su seguimiento.

Seguimiento en consultas externas.

La primera visita de seguimiento postoperatorio se realiza un mes después del alta en las consultas externas de endocrinología y neurocirugía. Se valora por endocrinología el control de enfermedad y la situación postoperatoria de la reserva hipofisaria y se pauta también el tratamiento sustitutivo y/o frenador adecuado en cada caso. Desde el

punto de vista de control de pruebas de imagen, se realiza una RM hipofisaria con contraste y secuencias dinámicas, cuando se ha cumplido el 4º mes postoperatorio, en aquellos en que no se hubiese conseguido una remisión de la EC tras la cirugía transesfenoidal.

2.3. Parámetros recogidos.

2.3.1. Variables personales y antropométricas.

- Fecha de nacimiento, edad.
- Sexo.
- Peso y talla para cálculo del índice de masa corporal.

2.3.2. Variables clínicas prequirúrgicas.

- Duración de la clínica hasta el diagnóstico.
- En caso que no hubiese periodo sintomático, se indicará si el motivo de consulta fue una recaída de la EC, o se detectó en un estudio de obesidad, de fractura patológica o de incidentaloma hipofisario con fenotipo cushingoide.
- Presencia, previa a la cirugía, de diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis, depresión o trombosis venosa profunda.
- Tratamiento previo con ketoconazol.

2.3.3. Exploraciones complementarias para detección del adenoma corticotropo y preparación de la cirugía.

2.3.3.1. Cateterismo de senos petrosos inferiores.

En aquellos pacientes que, para el diagnóstico de localización, y/o confirmación, de la EC hayan precisado realización de esta técnica, se indicará si hay gradiente central en la producción de ACTH, así como si hay lateralización derecha o izquierda.

Aspectos técnicos del cateterismo de senos petrosos

2.3.3.1.1. Determinación de CLU y prolactina.

Previamente a la realización del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, y tras retirada del tratamiento farmacológico con ketoconazol, cabergolina, metirapona o pasireotida, se debe comprobar que el paciente tenga actividad bioquímica: demostrando que los valores de CLU estén elevados, ya que en caso de que se tratase de un síndrome cíclico inactivo en el momento de la exploración, podría dar lugar a errores en la interpretación de los resultados.

Se realizará, además, determinación de prolactina durante el procedimiento para corregir el gradiente de ACTH⁷.

2.3.3.1.2. Lugar de realización.

El procedimiento se realiza en una sala radiológica de intervención vascular y preferiblemente utilizando la angiografía con sustracción digital. Se recomienda realizar en ayunas a primera hora de la mañana (7:00 - 8:00 a.m.) para interferir lo menos posible en el ritmo circadiano del cortisol.

2.3.3.1.3. Sedación consciente.

El procedimiento se lleva a cabo bajo sedación para comprobar el estado del paciente durante el desarrollo del mismo. La aparición de otalgia, por la alta sensibilidad del periostio de la fosa yugular, y de posibles trastornos neurológicos transitorios no se podrían identificar si el paciente estuviera inconsciente e intubado.

2.3.3.1.4. Profilaxis de trombosis venosa.

Debido al estado de hipercoagulabilidad de la EC, y el riesgo de presentar una trombosis venosa, se recomienda administrar 5.000 unidades de heparina no fraccionada por vena periférica al comienzo del muestreo. Esta medida previene la trombosis de senos petrosos o senos cavernosos y las trombosis venosas profundas relacionadas con el procedimiento. Adicionalmente, se recomienda que se haga profilaxis con heparina de bajo peso molecular desde el día del ingreso hasta que el paciente se reincorpore a su actividad habitual.

2.3.3.1.5. Canalización de venas femorales.

Con el paciente en posición supina durante el período del estudio y, previa asepsia, se realiza infiltración con lidocaína al 2% en la topografía de las venas femorales comunes a nivel inguinal. La punción se realiza con una aguja calibre 21 mediante la técnica de Seldinger. Se puede usar guía ecográfica para mejorar la exactitud de la punción.

Mientras se realiza el cateterismo, se visualiza la anatomía venosa mediante fluoroscopia intermitente para asegurar la localización correcta de los catéteres.

Antes de iniciar la toma de muestras, se realiza una confirmación por angiografía venosa, obteniendo imágenes frontales y laterales del cráneo mediante substracción digital. Esto permite detectar posibles alteraciones anatómicas, que si no se tienen en cuenta puede dificultar la interpretación de los resultados¹¹⁰⁻¹¹¹.

Imagen 3. Cateterismo de senos petrosos, angiografía venosa. Cortesía del Dr. Pedro Riesgo Suárez.



El esquema del procedimiento se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Procedimiento del cateterismo bilateral de senos petrosos inferiores.

Cateterismo bilateral de senos petrosos inferiores
<ul style="list-style-type: none"> — Infusión de heparina. — Colocación de los catéteres en los senos petrosos inferiores guiado por fluoroscopia. — Fluoroscopia con contraste para confirmar el reflujo en el seno cavernoso ipsilateral. — Obtención de muestras sanguíneas basales, en senos petrosos inferiores y vena periférica — Inyección de CRH FERRING (1 mcg/kg) — Obtención de muestras de sangre post-CRH, en senos petrosos y vena periférica, a los 5, 15 y 20 min. — Remoción de catéter y realización de presión hasta que haya hemostasia venosa.

2.3.3.1.6. Complicaciones del cateterismo bilateral de senos petrosos.

El muestreo bilateral de senos petrosos inferiores es una técnica segura cuando es realizado por radiólogos intervencionistas con experiencia en el procedimiento. Generalmente es bien tolerado por los pacientes, aunque la complicación más común (>4% de los pacientes) es el hematoma en la zona del acceso femoral. Sin embargo, los efectos adversos serios, aunque raros (<0,5%), pueden ser devastadores. Entre ellos podemos encontrar: daño vascular del tallo cerebral, hemorragia subaracnoidea, trombosis del seno cavernoso, parálisis de pares craneales, trombosis venosa profunda y embolismos pulmonares.

2.3.3.2. Resonancia magnética.

El estudio de imagen preoperatorio incluye la realización de estudios de RM hipofisaria con contraste y secuencias dinámicas.

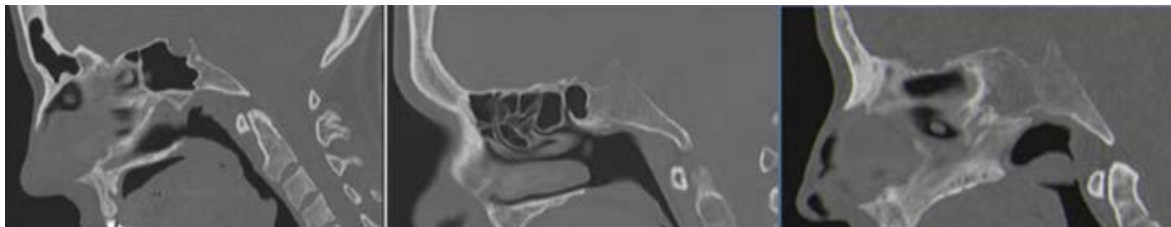
- Estudio morfológico-fisiológico: sagital TSE T1 saturación grasa y coronal TSE T2.
- Estudio dinámico: coronal TSE T1 con contraste. Administración de un bolo de 10 ml de Gadolinio (2,5 ml/s), seguido de 20 ml de suero fisiológico. 10 adquisiciones consecutivas en el tiempo.
- Sagital y coronal TSE T1 post-contraste.

- El informe radiológico tipo de la RM hipofisaria, incluye sistemáticamente información sobre: diagnóstico radiológico de tipo lesional, tamaño (diferenciando entre microadenomas, menores de 1 cm de diámetro máximo, y macroadenomas, mayores o iguales a 1 cm de diámetro máximo), localización lesional, localización de la neurohipófisis, localización de la adenohipófisis, extensión supraselar y relación con quiasma, óptico, extensión a seno esfenoidal e invasión de senos cavernosos (clasificación de Knosp¹¹²).
- En el Hospital Universitario de la Ribera, se han realizado las RM con el sistema Philips Achieva 1,5 Teslas. Versión 3.2.2.0. 2011-08-11.

2.3.3.3. TC de senos paranasales con reconstrucciones.

Informa específicamente acerca de la anatomía de la región nasal y seno esfenoidal (grado de neumatización, patrón de septos sinusales, etc.), relevante desde un punto de vista quirúrgico¹¹³.

Imagen 4. TC de senos paranasales: anatomía/neumatización del seno esfenoidal. A) seno neumatizado, B) seno preselar, C) seno no neumatizado (tipo conchal).



2.3.4. Tiempo de realización de la cirugía.

Expresado como fecha y hora.

2.3.5. Variables analíticas pre y posquirúrgicas.

2.3.5.1. Cortisol libre urinario.

- Se realizará medición del CLU previo a la cirugía, y tras retirada de ketoconazol, para cuantificar el grado de hipercortisolismo.

- El paciente recogerá la orina en un recipiente limpio sin conservantes o con 10 g de ácido bórico por litro de orina, y se deberá anotar el volumen de orina recogida durante las 24 horas.
- El sistema proporciona los resultados de la muestra de orina directa, en mcg/dl, y se expresan en mcg/24 horas por medio de la siguiente ecuación:

Cortisol urinario directo (mcg/24 h) = resultado de ADVIA Centaur (mcg/dl) x 10 x V
V = volumen de orina en litros excretado durante 24 horas Para conversión a unidades SI (nmol/24 h) aplicar la siguiente fórmula: 1 mcg/24 horas = 2,76 nmol/24 horas

- El laboratorio del Hospital Universitario de la Ribera utiliza para la determinación del cortisol, tanto en plasma como en orina, el ensayo Cortisol de ADVIA Centaur®. Es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa.
- Valores de normalidad: dado que a lo largo de los años se han ido cambiando los valores de referencia, se expresan los resultados como múltiplos respecto al valor superior de la normalidad del intervalo de referencia (CLU x VR), para poder comparar el grado de hipercortisolismo. Los valores de referencia actuales se muestran en la siguiente tabla.

Cortisol en orina de 24 horas	mcg/24 h	nmol/24 h
	20,9-292,3	57,7-806,8

2.3.5.2. Cortisol y ACTH plasmáticos.

- Previo a la realización de la cirugía, y de forma seriada cada 4-6 horas, con monitorización de constantes en la Unidad de Cuidados Intensivos y sin utilizar corticoterapia en las primeras 48-72 horas.
- En caso de presentar clínica de insuficiencia suprarrenal y/o cortisolemias < 2 mcg/dL se inicia corticoterapia sustitutiva (ver tabla 9) y se suspende la medición seriada de cortisol y ACTH plasmáticos.

- Pasadas 72 horas, si no se ha producido la insuficiencia suprarrenal o los valores de cortisol plasmáticos no han alcanzado un valor menor de 2 mcg/dL, se prolongan las extracciones seriadas de cortisol y ACTH plasmáticos.

Tabla 9. Pauta de corticoterapia en insuficiencia suprarrenal secundaria del Hospital Universitario de la Ribera.

Pauta de corticoterapia en insuficiencia suprarrenal secundaria					
Dosis de hidrocortisona (mg/8h)	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
	50-50-50 IV	40-40-40 Oral	40-20-20 Oral	20-10-10 Oral	10-5-5 Oral

* Se mantiene esta pauta hasta la primera visita de control en endocrinología tras el alta.

- Se indicará el tiempo, en horas, en alcanzar la concentración mínima de cortisol y ACTH plasmáticos tras la cirugía.
- Previo al alta se determinará de nuevo ACTH y estudio basal hormonal hipofisario.
- El sistema el ensayo Cortisol de ADVIA Centaur® presenta los resultados de cortisol en suero en mcg/dl (unidades comunes) o nmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al preparar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 mcg/dl = 27,59 nmol/l. Los valores de referencia del cortisol plasmático extraído a las 7-9 a.m. están entre 4 y 24 mcg/dL.
- La ACTH se determina en el laboratorio del Hospital Universitario de La Ribera (Alzira) utilizando IMMULITE 2000 ACTH®, un ensayo secuencial inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida. Las unidades en plasma se expresan en pg/mL y sus valores de referencia están entre 15-65 pg/ml.

2.3.5.3. Velocidad de la variación de ACTH y cortisol plasmático.

- Para el cálculo de las velocidades de variación de ACTH y cortisol plasmático se utiliza la siguiente fórmula.
 - 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).

- Las velocidades con signo negativo indican descenso del parámetro analítico, y las positivas ascenso del parámetro.
- Se determinan las velocidades de cortisol y ACTH entre los siguientes tiempos:
 - Tiempo cirugía (por defecto igual a cero) hasta tiempo en que se alcanza nadir del parámetro.
 - Tiempo cirugía hasta 24 horas postcirugía.
 - Entre las 24 y 48 horas tras la cirugía
 - Primeras 48 horas tras la cirugía.
- Ejemplo: cálculo de velocidad de descenso de cortisol plasmático desde la intervención hasta las 24 h postcirugía.
 - Cortisol previo a cirugía = 26,3 mcg/dL.
 - Cortisol 24 horas tras cirugía = 2,3 mcg/dL.
 - Velocidad descenso cortisol primeras 24 h = $(2,3 \text{ mcg/dL} - 26,3 \text{ mcg/dL}) / 24 \text{ h} = -1 \text{ mcg/dL/h}$. Esta velocidad con signo negativo, indica descenso del valor de cortisol.

2.3.6. Variables quirúrgicas.

Identificación del adenoma durante la cirugía; si ha sido posible la resección completa o parcial del adenoma, con comprobación posterior con RM tras la cirugía para identificar posibles restos tumorales; y complicaciones derivadas de la cirugía.

2.3.7. Complicaciones postoperatorias.

- **Endocrinológicas:** hipopituitarismo, afectación transitoria o definitiva de la producción de tirotrópina (TSH), gonadotrofinas (FSH, LH), hormona de crecimiento (GH) o ACTH.
- **Alteraciones del balance hidroelectrolítico:** diabetes insípida. Se puede presentar por inflamación o sección del tallo hipofisario. Si en la cirugía se ha producido una sección del tallo, puede haber una presentación trifásica de la diabetes insípida: hasta el 6º día hay poliuria consecuencia de la falta de liberación de hormona antidiurética (ADH); del 6º hasta el 12º día se libera la ADH dando lugar a un

periodo de reducción de la diuresis con hiponatremia por una secreción inadecuada de ADH; a partir del día 12 aparece de nuevo la poliuria por la carencia de ADH

— **Fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR):**

- **Franca:** es una urgencia diferenciable en menos de 24 horas, con revisión de abordaje transesfenoidal.
- **De bajo débito:** existe salida de gotas de LCR solo ante maniobras de provocación. Se realiza drenaje lumbar continuo de LCR durante 5-7 días.

— **Complicaciones infecciosas.**

— **Epistaxis.**

— **Trastornos visuales y complicaciones neurológicas.**

2.3.8. Anatomía patológica.

Se expresa mediante la clasificación internacional histológica de tumores de la Organización Mundial de la Salud¹¹⁴, que comprende:

- Clasificación funcional.
- Clasificación anatomo-radiológica.
- Clasificación histológica.
- Inmunohistoquímica.
- Clasificación ultraestructural (microscopía electrónica).

Inmunohistoquímica sobre tejido tumoral

- ACTH: Se valora la inmunohistoquímica para ACTH mediante anticuerpo monoclonal, clon 02A3, Dako. El instrumento de procesado de preparaciones es una plataforma automatizada denominada “Autostainer Link 48” (Dako).
- FSH/LH: mediante el anticuerpo FSH Menarini policlonal.
- GH: anticuerpo HGH Dako policlonal.

- Prolactina: anticuerpo PRL Dako policlonal.
- TSH: anticuerpo TSH Dako CLONE 0042.
- P53: anticuerpo DAKO prediluido CLONE DO-7.
- Ki67: anticuerpo DADO prediluido CLONE MIB-1.

Registro molecular de adenomas hipofisarios

El Hospital Universitario de la Ribera, participa en el Registro Molecular de Adenomas Hipofisarios (REMAH) con aportación de muestras de tejido de adenomas intervenidos.

2.3.9. Variables postquirúrgicas.

Tras la cirugía se recogerá:

- El tiempo en seguimiento en meses.
- Persistencia o remisión del hipercortisolismo, definiéndose la remisión precoz como valor nadir de cortisol menor de 2 mcg/dL junto con necesidad de tratamiento sustitutivo de la insuficiencia suprarrenal secundaria.
- Necesidad de tratamiento sustitutivo de la insuficiencia suprarrenal secundaria, así como tiempo de tratamiento y fecha de suspensión del mismo.
- En caso de recidiva de la enfermedad, se incluye la fecha para cálculo del tiempo en remisión y tiempo hasta recidiva. La recidiva se define como la presencia de elevación de CLU y ausencia de supresión de cortisol tras dexametasona.
- Los criterios de remisión tardía, “curación”, se definen como la normalidad, a los 3 meses tras la cirugía, del eje HPA: supresión del cortisol tras dexametasona, ausencia de elevación de CLU y valores normales de cortisol salivar nocturno.

2.4. Análisis.

2.4.1. Evaluación estadística de los resultados.

Se diseñó una base de datos, con el programa Excel 2016 (Microsoft), donde se codificaron las variables a estudio. Posteriormente, se exportaron los datos al paquete estadístico IBM SPSS Statistics v23.0.

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. La prueba no paramétrica de Mann-Whitney se usa cuando se rechaza la hipótesis de normalidad en la comparación de dos muestras y el Test de Kruskal-Wallis en la comparación de tres o más. La relación entre las variables continuas se establece mediante el coeficiente de correlación de Pearson y no paramétrico de Spearman.

El contraste entre las variables categóricas se realiza mediante la prueba χ^2 normal o χ^2 corregida por Yates en el caso de casillas con frecuencias esperadas menores a 5.

De las principales variables, se realizarán curvas COR (acrónimo de Característica Operativa del Receptor). El análisis de las curvas COR, se empleará para establecer puntos de corte pronósticos en nuestra cohorte. Estas curvas son una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. Otra interpretación de este gráfico es la representación de la razón o ratio de verdaderos positivos (VPR = Razón de Verdaderos Positivos) frente a la razón o ratio de falsos positivos (FPR = Razón de

Falsos Positivos) también según se varía el umbral de discriminación (valor a partir del cual decidimos que un caso es un positivo).

El área bajo la curva (ABC), es una medida de la precisión del test. Un valor de ABC, entre 0,900-1,000 indica que el test es excelente; un valor entre 0,800-0,899 que es un buen test; entre 0,700-0,799 justo; entre 0,600-0,699 pobre; y por debajo de 0,600 es un test fallido.

El punto de corte de la escala continua que determina la sensibilidad y especificidad más alta se selecciona con el que tiene el mayor índice de Youden, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1). Suele corresponder al punto de la curva COR más cercano al ángulo superior-izquierdo del gráfico, es decir, más cercano al punto del gráfico cuya sensibilidad = 100% y especificidad = 100%, y visualmente es aquel que se aleja más en altura de la diagonal.

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

2.4.2. Redes neuronales artificiales.

Los análisis multivariantes, como el análisis discriminante múltiple o regresión logística, tienen el inconveniente de exigir a las variables verificar unas fuertes condiciones estadísticas propias de las distribuciones paramétricas, que no siempre se cumplen (como son la normalidad multivariante, la homocedasticidad, la linealidad y la ausencia de multicolinealidad). Esto ha llevado en las últimas décadas a buscar técnicas alternativas más eficientes, de la que destacamos las redes neuronales artificiales (RNA), las cuales, sin exigir tantos requisitos estadísticos, proporcionan clasificaciones y predicciones con índices de aciertos comparables o sensiblemente mejores que los análisis multivariantes.

Las Redes Neuronales Artificiales son técnicas de distribución libre o no paramétricas que se caracterizan por su relativo buen comportamiento ante problemas no lineales o datos con mucho ruido, es decir datos incompletos o erróneos. Trabajan sobre la base de reconocimiento de patrones, de manera que tienen la capacidad de adquirir conocimiento a partir de los ejemplos. Esto les otorga una gran capacidad para procesar datos y realizar procesos inteligentes como aprender a partir de ejemplos, generalizar

el conocimiento adquirido a nuevos casos y reconocer tendencias y patrones en los datos.

Su estructura se inspira en las neuronas biológicas, imitadas por elementos procesadores de información interconectados y distribuidos en niveles o capas. Poseen un nivel de entrada que introduce los datos en la red, y un nivel de salida que proporciona la respuesta. Entre ellos hay uno o más niveles intermedios que procesan los datos aprendiendo la relación entre los datos de entrada y los de salida y que se denominan capas ocultas, las cuales son en realidad, modelos matemáticos multivariantes que utilizan procedimientos iterativos para minimizar las funciones de error.

Las redes neuronales se caracterizan por ciertas condiciones:

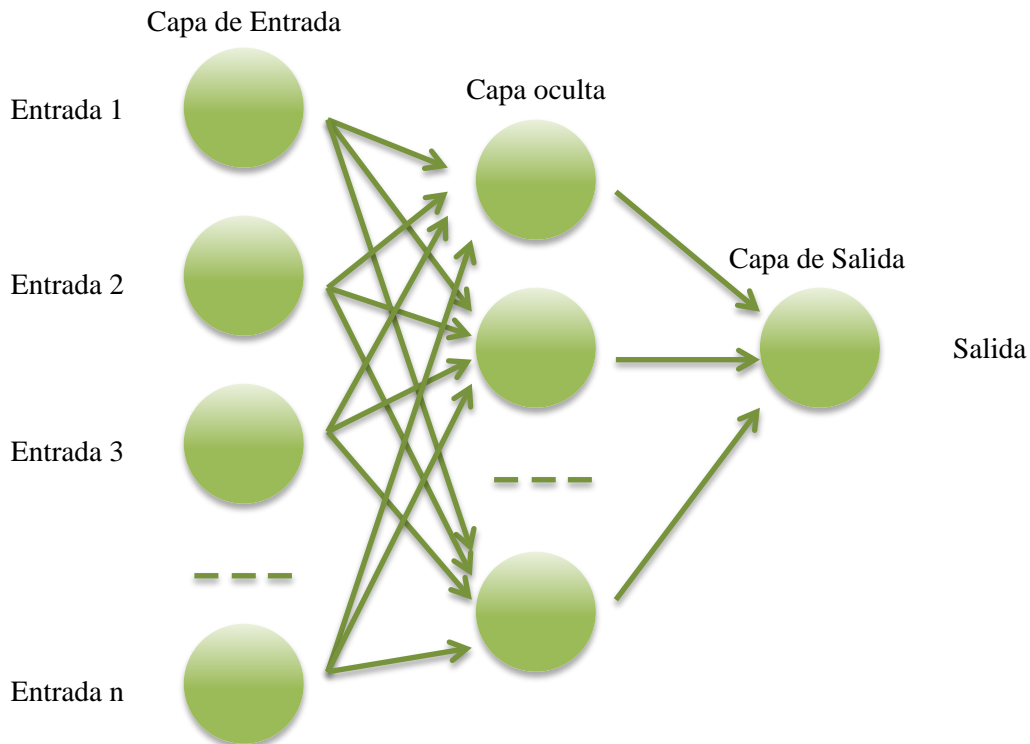
- a) Aprendizaje adaptativo: poseen la habilidad de aprender la forma de realizar tareas basadas en la información entregada para entrenamiento o experiencia inicial. Las redes neuronales, al igual que sus modelos humanos de la cual son imagen, aprenden por el ejemplo.
- b) Auto-organización: pueden crear su propia organización o representación de la información que reciben durante el período de aprendizaje.
- c) Operación en tiempo real: el trabajo de las redes neuronales puede ser efectuado en paralelo.
- d) Tolerancia a errores a través de codificación de información redundante.

Una de las RNA más ampliamente utilizadas en el análisis de clasificación es el Perceptrón Multicapa (MLP – del inglés *Multilayer Perceptron*). Rumelhart, Hinton y Williams formalizaron un método para que una red de este tipo aprendiera la asociación que existe entre un conjunto de patrones de entrada y sus salidas correspondientes, método conocido como *backpropagation error*.

Un MLP está compuesto por una capa de entrada, una de salida y una o más capas ocultas. En este tipo de modelos las conexiones entre nodos siempre van desde las neuronas de una determinada capa hacia las neuronas de la siguiente. No hay conexiones laterales ni hacia atrás. Por tanto, la información siempre se transmite

desde la capa de entrada hacia la capa de salida. En la siguiente figura se puede observar la arquitectura de un MLP.

Figura 4. Arquitectura de un Perceptrón Multicapa. Cortesía del profesor Marcelino Bermejo Pérez.



La amplia aplicabilidad de las redes neuronales se debe a que son capaces de actuar como aproximadores universales de funciones. Una red MPL con al menos una capa oculta con suficientes unidades no lineales puede aprender cualquier tipo de función o relación continua entre un grupo de variables de entrada y de salida. Esto convierte a las redes Perceptrón Multicapa en herramientas de propósito general, flexibles y no lineales que muestran un rendimiento superior respecto a los modelos estadísticos clásicos en numerosos campos de aplicación.

Por las características analizadas hasta ahora, para efectuar los análisis planteados en este estudio, se aplica un modelo basado en redes neuronales artificiales Perceptrón Multicapa con una capa oculta, proceso de entrenamiento *batch* y con un algoritmo de optimización de gradiente conjugado que se deriva del algoritmo *backpropagation*. Se fundamenta en el cálculo de la segunda derivada del error con respecto a cada peso, y en obtener el cambio a realizar en los pesos a partir de este valor y el de la primera derivada. Se utilizan funciones de activación logísticas en las salidas de la red, que son utilizadas como una función discriminante no lineal.

En primer lugar, se determina si el modelo predice correctamente el grupo al que pertenecerá una gestante dadas las variables planteadas. En segundo lugar, se calcula la importancia de cada predictor en la determinación de la red neuronal, basando el análisis en el entrenamiento combinado y en las muestras de prueba, evidenciando la importancia y la importancia normalizada para cada predictor. Por último, se determina la importancia que tienen las variables explicativas sobre la variable de respuesta mediante un análisis de sensibilidad numérica, que se basa en el cálculo de las pendientes que se forman entre entradas y salidas, sin realizar ningún supuesto acerca de la naturaleza de las variables y respetando la estructura original de los datos.

3^[④ ⑤]

Revisión de la literatura:
factores pronósticos de
remisión de la EC

3. Revisión de la literatura: factores pronósticos de remisión de la EC.

3.1. Factores dependientes del adenoma.

El tamaño, la extensión y la agresividad tumoral están claramente relacionados con los resultados tras la cirugía. Obviamente aquellos más agresivos o macroadenomas invasivos presentan menor tasa de curación, mientras que los microadenomas pueden alcanzar en manos de neurocirujanos expertos remisión en el 95%^{95,115,116}. Varios trabajos demuestran que la confirmación inmunohistoquímica del tumor se correlaciona con mayor tasa de curación o remisión lo que va unido a la identificación por parte del neurocirujano del tejido adenomatoso^{117,118}. La hiperplasia es una situación rara y se relacionaría con peores resultados que la presencia de adenoma, por la ausencia de identificación de tejido adenomatoso que en algunos casos obliga a hemihipofisectomía selectiva.

Otros factores de mal pronóstico histológicos serían; la presencia de células de Crooke (que se objetiva en tumores más agresivos siendo la mayoría de los casos macroadenomas)¹¹⁹ y los casos excepcionales de carcinomas secretores de ACTH que con la presencia de metástasis no se curan tras cirugía.

También se ha descrito como factor de buen pronóstico la localización preoperatoria por técnicas de imagen. En centros con radiólogo con experiencia, no se observa imagen de adenoma en la RM en un 40% de los casos. En algunas series, incluso los macroadenomas tienen mayor tasa de remisión que aquellos sin imagen previa en la RM¹²⁰. Además, algunos trabajos correlacionan la confirmación de gradiente tras cateterismo de senos petrosos con test de CRH como factor de buen

pronóstico, aunque realmente esto confirmaría el diagnóstico y los resultados dependerán de la experiencia del neurocirujano en la identificación del adenoma¹²¹.

3.2. Factores pronósticos dependientes de la cirugía.

No existe ninguna duda que los resultados de la cirugía dependen directamente de la experiencia del neurocirujano y de esto depende la tasa de remisión^{91,122}. Una revisión sistemática de series de al menos 40 casos no observó esta correlación, influyendo la experiencia solo en una menor tasa de complicaciones postquirúrgicas⁹². Esta discrepancia, la justificaban los autores por la diferencia en las publicaciones en valorar la experiencia neuroquirúrgica (algunos solo comunicaban escasos casos de EC, pero habían intervenido un gran número de pacientes con patología hipofisaria, estando por ello mejor cualificados) y en muchas de ellas no se disponía de las operaciones realizadas por cada neurocirujano. En la tabla 10, se muestra una comparativa de varias series quirúrgicas, que agrupa dos revisiones sistemáticas, con una tasa de remisión que oscila entre 42-96,6% (mediana 77,9%)⁹² y de 72-79% (mediana 76%)¹²³, con tasas de recurrencia de 0-47,4% (mediana 11,5%) y de 6-16% (mediana 10%) respectivamente. Al final de la tabla, se presenta un resumen de las medianas de pacientes incluidos, así como los porcentajes de microadenomas y macroadenomas, tiempos de seguimiento, tasas de remisión, junto con tasa y tiempos de recurrencia.

También es importante la técnica y sobre todo la experiencia del cirujano con la misma. Se han publicado artículos a favor de la cirugía endoscópica, igualando al menos los resultados de la cirugía microscópica¹²⁴, aunque en última instancia lo importante es la experiencia personal con cada una de las técnicas que garanticen unos resultados óptimos, situaciones en las que el abordaje microscópico sería de elección¹²⁵. La identificación del tejido adenomatoso por parte del cirujano durante la intervención, lo que es posible incluso en casos en los que no existe imagen en la RM, así como la confirmación histológica del adenoma mediante inmunohistoquímica se han descrito como factores de buen pronóstico¹²⁶, pero no debemos olvidar que la mayoría

de tumores son pequeños y puede ser difícil obtener muestra histológica, por lo que este criterio no sería imprescindible.

Los resultados son peores cuando se reinterviene a un paciente por persistencia o reaparición de la enfermedad.

3.3. Factores pronósticos clínicos.

La necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo con glucocorticoides, así como la mayor duración del mismo se relaciona significativamente con una menor tasa de recurrencia^{127,128}, incluso en una serie amplia un tiempo prolongado recuperación del eje hipofisario-adrenal, fue el único factor predictor de recurrencia estadísticamente significativo¹²⁹. La insuficiencia suprarrenal puede persistir de meses a años, habitualmente entre 13 y 25 meses¹³⁰. La fisiopatología del retraso o ausencia de la recuperación del eje HPA todavía no está aclarada.

La mayoría de los estudios han demostrado que variables clínicas preoperatorias como sexo, edad, tamaño del tumor, invasión tumoral macroscópica, duración de la enfermedad y síntomas clínicos no son factores pronósticos significativos de recidiva. Tampoco las pruebas hormonales preoperatorias (niveles de cortisol libre urinario y ACTH preoperatorias o supresiones con DXM) nos ayudan en ese sentido¹³¹.

3.4. Factores pronósticos bioquímicos de remisión y recidiva.

3.4.1. Cortisolemia basal.

Se ha descrito que cortisolemias < 2 mcg /dL en las primeras 48 horas tras la cirugía se asocian con remisión a largo plazo de la EC, sin embargo no existe unanimidad en la literatura sobre el punto de corte (<5 , <2 , $<1,8$, $<1,3$ e incluso <1 mcg/dL) ni el momento en el que es más rentable determinarlo: 24-48 horas, 10-14 días (algunos

estudios hablan de mayor precisión en determinarlo 2 semanas tras la cirugía que dos días después) o incluso meses tras la cirugía^{115,126,128,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141}.

Este criterio tiene un alto valor predictivo positivo, como se vio en un estudio donde 9/10 de las recidivas se asociaban con valores postoperatorios de cortisol plasmático > 50 nmol/L (1,8 mcg/dl), pero no excluye la posibilidad de recurrencia en el seguimiento (hasta el 10 % a los 10 años) que es mayor que en aquellos no alcanzaron este nadir⁹¹.

Un metaanálisis sugiere que, en pacientes con valores de cortisol basal por debajo de la normalidad, medido en las dos primeras semanas tras la cirugía, claramente tienen un riesgo reducido de recurrencia a largo plazo, con una especificidad para remisión a largo plazo de un 88-94%, comparado con aquellos pacientes con cifras de cortisol postoperatorio en el rango de normalidad, que tendrían un valor predictivo positivo para recurrencia de solo un 17-31%¹⁴².

Las recidivas en pacientes que cumplían criterios son más frecuentes en pacientes con secreción cíclica de cortisol previa a la cirugía (20%), siendo frecuentemente macroadenomas. No debemos olvidar que la ciclicidad puede estar presente en más del 15 % de los pacientes, está infra diagnosticada y no está documentada en las series¹⁴³.

Otros autores proponen no exigir un determinado valor de cortisol, sino la recuperación de las características funcionales normales del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (ritmo circadiano, supresión tras dexametasona y respuesta a la hipoglucemia), ya que en estos casos las recidivas son excepcionales tras su normalización^{136, 144}. Por el contrario, otro estudio sugiere que el tiempo de recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal tras la cirugía, es el único predictor de recurrencia, porque aquellos que recurrieron lo hicieron en los tres primeros años de la cirugía. La recuperación en los 6 meses, 1 año y 2 años tuvo un valor predictivo positivo para recurrencia de 64, 61 y 50% respectivamente¹⁴⁵.

La corta duración de la insuficiencia suprarrenal secundaria se ha considerado como un factor de riesgo para recurrencia¹²⁷.

Es importante conocer si el paciente ha recibido tratamiento preoperatorio con fármacos para controlar el hipercortisolismo (p.ej. ketoconazol) y hasta qué momento,

para interpretar los resultados y son pocas las series que mencionan su uso y el periodo de suspensión previa a la cirugía^{116,137,139}. En una serie de pacientes en los que previamente se normalizó la cortisoluria, con inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal, ketoconazol o metirapona, tuvieron un aumento de la tasa de remisión a largo plazo (81% vs 38%; $P < 0,05$)¹⁴⁶. Sin embargo, mantener el tratamiento hasta el día previo a la cirugía, puede interferir con las concentraciones postoperatorias de cortisol y dificultar la interpretación de los resultados.

El uso perioperatorio de glucocorticoides inhibe la secreción de ACTH de las células tumores que pueden quedar en el lecho tumoral y provocar una falsa inhibición de las cifras de cortisol en la posterior reevaluación, lo que puede contribuir a que algunos pacientes identificados inicialmente como curados al presentar niveles de cortisol plasmático < 2 mcg/dL presenten una recidiva. La secreción hipofisaria de ACTH es muy sensible a los glucocorticoides e incluso dosis bajas pueden suprimir su liberación, incluso en la EC al menos un 5% de los casos presentan supresión de la secreción de cortisol con la prueba con dexametasona a dosis bajas. Varios grupos proponen la monitorización de cortisol en el postoperatorio inmediato sin tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, siempre que se disponga de los medios necesarios, lo que permite además de conocer el resultado de la cirugía, evitar las interferencias del tratamiento glucocorticoideo en la valoración posterior^{115,126,134,137,138}.

Aunque algunos autores abogan utilizar el cortisol basal postoperatorio también para la valoración de reintervención precoz, se debe tener en cuenta que entre el 5,6-20% de los pacientes con cortisolemia basal claramente detectable (> 5 mcg/dl) pueden alcanzar una remisión clínica y bioquímica completa (cortisol $< 1,8$ mcg/dl), en las 6-12 semanas, en su mayoría macroadenomas, por lo que la reintervención precoz no se aconseja en pacientes con cortisolemias $< 7,25$ mcg/dL (200 nmol/L)^{107,115,116,134,141,147}.

El consenso de tratamiento sobre la EC del 2008⁹¹, recomienda que se valore la remisión, midiendo el cortisol en ayunas durante la primera semana del postoperatorio, tanto sin tratamiento con glucocorticoides como si se utilizan dosis de dexametasona menores a 1 mg. Cuando los valores de cortisol basal se encuentren entre 2 y 5 mcg/dL (55–138 nmol/L), se puede considerar que el paciente está en remisión. Este punto de corte no se ha modificado en la guía del 2015⁹⁷.

3.4.2. Cortisol libre urinario (CLU) y supresión con dexametasona.

Ambos tienen un menor valor pronóstico de remisión respecto al cortisol basal postoperatorio. En un estudio europeo multicéntrico, con 510 pacientes que alcanzaron la remisión clínica y bioquímica tras la cirugía transesfenoidal, en 65 pacientes con test de supresión con dexametasona normales tras la intervención, un 12,7% presentaron recurrencia de la EC, en comparación a una tasa de recurrencia del 4,3% en 94 pacientes con cifras de cortisol basal postoperatorio indetectables¹²⁷. En una cohorte norteamericana, 215 de los pacientes (85%) que tenían una normalización del CLU, tenían una tasa de recurrencia del 25%, mientras que en 97 pacientes (45%) con cortisol basal postoperatorio < 60 nmol/L (2 mcg/dL) la tasa de recurrencia fue del 20% a los 5 años⁹⁴.

EL CLU puede dar información adicional cuando los resultados de cortisol sérico son dudosos. Un valor < 20 mcg/24 h sugiere remisión, mientras que un valor dentro del rango normal nos puede confundir y valores superiores al límite de normalidad indican persistencia de tumor⁷¹. El CLU a pesar de su variabilidad intraindividual, sigue teniendo un gran valor como objetivo del tratamiento, ya que su normalización se asocia con una mejoría clínica significativa.

3.4.3. Cortisol salivar nocturno.

Varios autores han demostrado la utilidad de la determinación periódica de cortisol salivar nocturno en el seguimiento postoperatorio del paciente con EC, con una sensibilidad 90-100 % para detectar fallos de cirugía y recidivas y una sensibilidad del 98% cuando se utiliza un punto de corte < 2 ng/mL, por lo que proponen implementarlo por sus ventajas respecto al CLU; comodidad de la recogida de la muestra y su menor variabilidad intraindividual^{148 - 149}. Aunque al contrario de lo que ocurre en el diagnóstico de la enfermedad de Cushing los criterios utilizados para valorar remisión no están consensuados⁹⁷, lo que dificulta la comparación entre las series.

Lamentablemente no es una técnica disponible en muchos centros y la técnica debe estar validada para que los resultados sean fiables.

3.4.4. ACTH.

Dado que la vida media de la ACTH es de unos 10 minutos, sería razonable pensar que, tras la resección completa del tumor, los valores de ACTH deberían descender de forma marcada en las primeras 12-24 horas.

Sin embargo, los valores de ACTH tras cirugía han sido menos estudiados, aunque el valor pronóstico parece similar al del cortisol basal. Incluso se ha descrito un punto de corte de ACTH < 34 pg/dL con una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 97,5 % para identificar a los pacientes en remisión¹²⁶ mientras que otros autores sitúan el punto de corte en < 10-20 pg/dL como marcador de la resección del adenoma¹⁵⁰. Pero debe tenerse en cuenta el adecuado manejo de las muestras y que podría presentarse un pico transitorio tras la manipulación quirúrgica.

La dinámica de los cambios en los valores plasmáticos de ACTH, tras la resección del adenoma, podrían tener también valor pronóstico. En un estudio, que evaluaba los cambios de la ACTH hasta 1 hora después de la cirugía, se observó que una disminución mayor del 40%, discriminaba a aquellos pacientes que posteriormente se consideraban curados¹⁵¹. Un trabajo más reciente, observó que las concentraciones postoperatorias de ACTH se correlacionaban con los valores de cortisol, y que la velocidad de descenso de la ACTH en los pacientes que alcanzaron la insuficiencia adrenal era el doble, en comparación con aquellos que no la hicieron¹⁵². Sin embargo, en otros dos estudios, los cambios plasmáticos de la ACTH tras la cirugía no predijeron la curación¹⁵³⁻¹⁵⁴.

El descenso precoz de los valores de ACTH diferenció, en otras series, mejor a aquellos pacientes en remisión tras la cirugía^{126,150,153,154,155,156,157}.

Tan solo un 50% de los pacientes con remisión clínica, tuvieron valores suprimidos de ACTH¹⁵⁸.

El tratamiento farmacológico influye en las cifras de ACTH, por lo que hay que tener en cuenta una posible interferencia en la interpretación de los resultados si se mantiene el tratamiento hasta el día previo a la cirugía. En pacientes tratados con cabergolina y pasireotida, la respuesta normal es que la concentración de ACTH plasmática disminuya¹⁵⁹, y que aumente en pacientes tratados con inhibidores de la esteroidogénesis y con bloqueadores del receptor de los glucocorticoides¹⁶⁰. El

ketoconazol podría tener un efecto independiente en la secreción de ACTH, pero no está confirmado¹⁶¹.

3.4.5. Test de CRH.

Se basa en la hipótesis que la respuesta normal de ACTH al test de CRH en el postoperatorio, podría identificar a un subgrupo de pacientes con elevado riesgo de recurrencia, ya que la respuesta normal proviene de tejido corticotropo anormal que ha sido resecaado de forma incompleta. La respuesta normal o exagerada de cortisol o ACTH al test de CRH se ha descrito como factor de mal pronóstico y predictor de recurrencia, pero no mejoran los resultados del cortisol basal postoperatorio^{104,162,163}.

3.4.6. Test con desmopresina.

Su empleo como método de detección de curación de la EC se basa en la pérdida de respuesta del cortisol y la ACTH plasmáticos tras la administración de desmopresina en aquellos pacientes con EC que tenían una respuesta positiva previa a la cirugía, ya que en voluntarios sanos existe una escasa respuesta de la ACTH y el cortisol tras la administración de desmopresina. Su utilización tiene una baja sensibilidad como método diagnóstico de la EC, así como una baja sensibilidad y valor predictivo positivo cuando se utiliza como factor de remisión pronóstico^{164,165,166,167}.

3.4.7. Test de supresión con dexametasona tras desmopresina.

Se ha utilizado este test para intentar mejorar la especificidad del test de desmopresina, dado que en teoría la dexametasona suprimirá la secreción de las células corticotropas normales, pero cualquier célula tumoral corticotropa podría responder a la desmopresina. Aunque la respuesta de ACTH a este test combinado se ha asociado a un aumento del riesgo de recurrencia, su empleo tiene una baja especificidad y un bajo valor predictivo positivo¹⁶⁸.

Para la interpretación de estos 2 últimos test hay que tener en cuenta si se usan corticoides en el periodo perioperatorio.

3.4.8. Test de metirapona.

La incapacidad de incrementar la secreción de ACTH y de forma consiguiente de 11-desoxicortisol, tras la administración de metirapona, que bloquea la 11-betahidroxilasa, podría indicar una resección completa del adenoma¹⁶⁹. Sin embargo, el uso del test de metirapona, aporta pocas ventajas respecto al empleo del cortisol plasmático basal como factor pronóstico de remisión¹⁷⁰.

Tabla 10. Enfermedad de Cushing: tasas de remisión y recurrencia tras cirugía transesfenoidal.

Autor	Año de publicación	Pacientes (n)	Macro-adenomas (%)	Micro-adenomas (%)	Media o mediana de seguimiento (rango) (meses)	Criterios de remisión	Tasa de remisión (%)	Criterios de recurrencia	Tasa de recurrencia (%)	Media o mediana del tiempo de recurrencia (rango) (meses)
Acebes JJ ¹³¹ .	2007	44	23		49 (19-102)	Clínica + CS matinal + CLU	89	Clínica + CS matinal + CLU	7,7	54,6 (30-84)
Alexandraki KI ¹⁴⁴ .	2013	131	16	78,6	15,4 (6-36)	CS matinal + tratamiento con GCS	68 (43 macroadenomas, 73 microadenomas, 93 sin imagen)	Clínica + DEX	24,4 (micro-adenomas 22,7 y macro-adenomas 21)	63,1 (micro-adenomas 61,76 y macro-adenomas 84)
Alwani RA ¹⁶⁹ .	2010	79	27	53	84 (6-197)	Clínica + CS mañana + CLU+ DEX	65		20	16,5 (7-121)
Ammuni AC ¹⁷¹ .	2011	81			40,8	CS no definido	66,7		18,5	34,8
Aranda G ¹⁷² .	2015	35			168 (12-444)	CS matinal + C salivar	78	Clínica + CS nocturno + DEX+ CLU	65	28,8 (6-60)
Atkinson AB ¹³⁹ .	2005	63			115,2 (12-252)	CS + CLU + DEX	71,4		22,2	63,6 (12-108)
Bakiri F ¹⁷³ .	1996	50			71,5 (25-252)	CS no definido + CLU + DEX	72		8,3	(12-60)
Barbetta L ¹⁵⁷ .	2001	68	7	59	57,5 (12-252)	CS + CLU + DEX	79		21	(8-84)
Berker M ¹⁷⁴ .	2013	90	32,2	67,8	32 (5-75)	Clínica + DEX + CLU	79 (96,6 macro-adenomas y 86,9 micro-adenomas)	Clínica + CS matinal + DEX	5,6	20,5 (20-35)

Autor	Año de publicación	Pacientes (n)	Macro-adenomas (%)	Micro-adenomas (%)	Media o mediana de seguimiento (rango) (meses)	Criterios de remisión	Tasa de remisión (%)	Criterios de recurrencia	Tasa de recurrencia (%)	Media o mediana del tiempo de recurrencia (rango) (meses)
Bohicchio D ¹²⁶ .	1995	668	21		24 (hasta 120)	Clínica + DEX	76,3		12,7	39,3 (6-104)
Boggan JE ¹⁷⁵ .	1983	100	22	60	55,2 (20-110,4)	Clínica + CS + DEX	45 macro-adenomas y 92 micro-adenomas		2 micro-adenomas y 14 macro-adenomas	
Bou Khalil R ¹⁷⁶ .	2011	127			50,4 (7-99)	CS matinal	79,5	Clínica + CS nocturno + CLU	21	
Carrasco CA ¹⁴⁸ .	2008	68	15	85	45 (6-123)	CS matinal	74	Cortisol matinal + CLU + DEX	14,3	51 (9-90)
Cavagnini F ¹⁷⁷ .	2001	288					70		15	
Ciric I ¹⁷⁸ .	2012	136 (102 incluidos en análisis)	8,8	91,2	68,4 (6-396)	Clínica + CS	83,5 (90,3 micro-adenomas)	CS + Clínica	9,7	108 (12-176)
Chee GH ¹²⁵ .	2001	61	16,4	32,8	88 (7-211)	Clínica + DEX	78,7	Clínica + CS + CL	14,6	76,1 (22-158)
Chen JC ¹⁷⁹ .	2003	174	17,9	82,1	≤60		79			(6-48)
Dimo-poulou C ¹⁸⁰ .	2014	120	27	48	79 DE 67	CLU o DEX	71 (59 macro-adenomas, 22 micro-adenomas, 35 sin imagen)	CLU o DEX	34	54

Autor	Año de publicación	Pacientes (n)	Macro-adenomas (%)	Micro-adenomas (%)	Media o mediana de seguimiento (rango) (meses)	Criterios de remisión	Tasa de remisión (%)	Criterios de recurrencia	Tasa de recurrencia (%)	Media o mediana del tiempo de recurrencia (rango) (meses)
Esposito F ¹³⁷ .	2006	40	22,5	57,5	33 (14-65)	Clínica + CS matinal	79,5		3,1	
Flitsch J ¹⁴⁹ .	2003	147	15,6		61 (14-123)	CS matinal	93		5,6	
Fomekong E ¹¹⁹ .	2009	40	30	70	86	CLU	65		9,4	(18-96)
Guilhaume B ¹¹⁷ .	1988	64	10	80	24 (6-84)	CS matinal + CLU	70		10	(24-36)
Hammer GD ¹³² .	2004	289			133,2 (7,2-289,2)		82		8,7	58,5 (13,2-133,2)
Hassan-Smith ZK ¹⁸¹ .	2012	80			55,2	CS matinal	83 (remisión temprana) y 72 (tardía)		13,3	25,2 (15,6-37,2)
Hofmann BM ¹⁸² .	2008	426	10,6	89,4	72,3 (3-300)	DEX	75,9		15	
Hofmann BM ¹⁸³ .	2006	100	15	35	18,8 (3-36)	CS + DEX	82 macro-adenomas y 81,2 micro-adenomas		4,8	18,8 (3-86)
Honegger J ¹⁸⁴ .	2012	83	13,3	86,7	38,2 (3-156)	Clínica + CLU + DEX	84,3 (63,6 macro-adenomas y 87,5 micro-adenomas)		Micro-adenomas: 7,4 y macro-adenomas: 0	37 (20-56)
Invitti C ¹³⁸ .	1999	288			(6-180)	Clínica + CS matinal	69		17	115 (6-120)
Jagannathan J ¹⁸⁵ .	2009	261			84 (12-215)	CS matinal + CLU	96,5		2,3	56 (5-129)

Autor	Año de publicación	Pacientes (n)	Macro-adenomas (%)	Micro-adenomas (%)	Media o mediana de seguimiento (rango) (meses)	Criterios de remisión	Tasa de remisión (%)	Criterios de recurrencia	Tasa de recurrencia (%)	Media o mediana del tiempo de recurrencia (rango) (meses)
Jehle S ¹⁸⁶	2008	193			62	CS + CLU + DEX	80,8	CS matinal + CLU + DEX	13,5	57,6 (8,4-148,8)
Kakade HR ¹⁸⁷	2014	40	100%		36 (6-108)	Precoz: CS. Tardío: DEX	Precoz: 10%. Tardía: 30%	DEX con/sin clínica	25	31 (2-6)
Kim JH ¹⁸⁸	2012	54		83,3	50,7 (11,4-174,2)	Clínica + CLU	70,3	CS + CLU + DEX	47,4	57,2 (13-148)
Knappe UJ ¹⁸⁹	1996	310			43		85,2		11	18,8 (3-86)
Lambert JK ⁶⁹	2013	346	11	34	76 (1-360)	Precoz: CS matinal o GCS o LU. Tardío: CS normal o hipocor-tisolemia	89	CLU o DEX o clínica	21	70 (14,4-345,6)
Nakane T ¹⁹⁰	1987	100	18,3	81,7	38,4		92,4		9,3	44
Patil CG ⁹³	2008	215			45 (6-166)	Clínica + CLU	85,6	Clínica + CLU	17,4	39 (3-144)
Pereira AM ¹¹⁵	2003	78			86 (12-288)	Clínica + CLU + DEX	72	Clínica + UFC + DEX	9	84
Prevedello DM ¹⁹¹	2008	167	0	100	39 (6-157)	Clínica + CLU	88,6		12,8	50 (12-117)
Ramm-Pettersen J ¹⁹²	2015	19	11	68	68	Clínica + CLU + CSL nocturno + DEX	68	Clínica + Bioquímica	26	
Rees DA ¹²¹	2002	54			72 (6-225)	CS matinal	77	Clínica + CS matinal + CLU	5	(13-36)
Rollin G ¹³³	2007	103	22,3	57,3	72	Clínica + CS matinal + DEX	85,4 (73,9 macro-adenomas y 94,9 micro-adenomas)		6,8	(24-66)

Autor	Año de publicación	Pacientes (n)	Macro-adenomas (%)	Micro-adenomas (%)	Media o mediana de seguimiento (rango) (meses)	Criterios de remisión	Tasa de remisión (%)	Criterios de recurrencia	Tasa de recurrencia (%)	Media o mediana del tiempo de recurrencia (rango) (meses)
Rollin GA ¹¹⁴ .	2004	48	18,4		57,6 (4-170)	Clínica + CS matinal + DEX	87,5		4,2	(54-66)
Salenave S ¹⁹³ .	2004	54	0	70,4	19,9 (1-89)	CS matinal + CLU + DEX	66,7	CS matinal + CLU	19,5	
Sarkar S ¹⁹⁴ .	2016	64	17,2	70,3	20 (6-18)	Clínica + CS + DEX	76,7 (55,6 macro-adenomas y 86,4 micro-adenomas)	Clínica + CSLN + DEX + CLU	6,3	29
Shimon I ¹⁹⁵ .	2002	74	4,1	95,9	50,4	CS matinal + CLU + DEX	78,4		5,2	(24-60)
Sonino N ⁹⁴ .	1996	103			72 (24-192)	Clínica + CLU + DEX	76,7	Clínica + CLU + DEX	NS	
Storr HL ¹⁹ .	2011	183	16,3	83,7		CS matinal	48 macro-adenomas y 78 micro-adenomas	Clínica + CS nocturno + DEX	Micro-adenomas: 21,4 y macro-adenomas: 33,3	
Swearingen B ¹⁹⁶ .	1999	154	11	89	96 (12-240)	CS matinal + CLU	64,7 macro-adenomas y 90 micro-adenomas		7	68,4 (12-132)
Tindall GT ¹⁹⁷ .	1990	56	13	62	58 (2-142)	Clínica + CS no definido + CLU	84,9		2	
Trainer PJ ¹³⁴ .	1993	48			40 (15-70)	CS matinal	42		0	

Autor	Año de publicación	Pacientes (n)	Macro-adenomas (%)	Micro-adenomas (%)	Media o mediana de seguimiento (rango) (meses)	Criterios de remisión	Tasa de remisión (%)	Criterios de recurrencia	Tasa de recurrencia (%)	Media o mediana del tiempo de recurrencia (rango) (meses)
Valassi E ¹⁰⁶ .	2010	620	17,1	82,9	(1-300)	CS matinal + CLU	Control inmediato: 70,5	CS matinal + CLU	13	66
Van den Bosch OF ¹⁴⁵ .	2014	33	15	85	138 (2-70)	Tratamiento con CGS para insuficiencia adrenal + DEX + CLU	58			138 (2-270)
Witek P ¹⁹⁸ .	2013	36	16,7	61,1	28,5 (18-36)	Clínica + CS matinal + CS nocturno + DEX	63,9	Clínica + CS matinal + CS nocturno + DEX		
Yap LB ¹²⁷ .	2002	97	11,6	88,4	92 (6-348)	CS matinal + CLU	68,5 (63,2 micro-adenomas)	CLU + DEX	11,5	36,3 (6-60)

Abreviaturas: CS: cortisol sérico; DEX: test de supresión con dexametasona; CLU: cortisol libre urinario; CSL: Cortisol salivar nocturno

Resumen comparativo de las publicaciones.

Año de publicación (rango)	Pacientes (n) (rango)	Macro-adenomas (%)	Micro-adenomas (%)	Media de seguimiento (rango) (meses)	Criterios de remisión Tasa de remisión (%) (rango)	Tasa de recurrencia (%) (rango)	Media del tiempo de recurrencia (rango) (meses)
(1983-2016)	137 (19-668)	16,21 (0-40)	71,03 (32,8-100)	65,73 (1-444)	73,14 (42-93) Microadenomas: 82,91 (63,2-94,9) Macroadenomas: 54,50 (43-82)	17,74 (0-65)	67,00 (2-345,6)

4^(0*)

Experiencia propia.
Resultados preliminares

4. Experiencia propia. Resultados preliminares.

En el Hospital Universitario de la Ribera se realiza desde el año 2005 la monitorización de niveles de cortisol y ACTH en el postoperatorio inmediato de la EC (< 72 h), con el objetivo de conocer su utilidad como predictores de remisión de la enfermedad. Se presentan los resultados, ya publicados⁶, de los 20 primeros pacientes estudiados prospectivamente (15 mujeres y 5 hombres) con una edad media de 43,1 años (17-63), intervenidos desde diciembre de 2005 hasta marzo 2009. La media de seguimiento fue de 52,8 meses (37-76 meses). Tras la cirugía y sin tratamiento sustitutivo se determinaron cortisol y ACTH cada 4-6 horas con monitorización de constantes clínicas. La vía de abordaje en todos ellos fue transesfenoidal transnasal. La resección fue total con identificación de adenoma en todos excepto en un varón en el que se realizó hemihipofisectomía derecha (hiperplasia). En todos los casos disponibles la inmunohistoquímica fue positiva para ACTH. Se cumple el criterio de remisión (cortisol < 2 mcg/ml) en 15 pacientes en las primeras 48 h, 100 % microadenomas (n=10/10), 50 % casos sin imagen en RM (n=1/2, en 1 se identifica adenoma en la cirugía y 1 caso de hiperplasia), 50 % macroadenomas (n=4/8, pero 3 de los macroadenomas cumplen criterios de remisión clínica y bioquímica, pero de forma más tardía, > 48 h, y en uno de ellos persiste hipercortisolismo).

El 100% de los pacientes (n=10) en los que se identificó el microadenoma en la RM preoperatoria, presentaron criterios de remisión, con recidiva en 2 casos a los 30 y 48 meses. Una paciente que cumplió criterios de remisión falleció a los 4 meses de la intervención por una neumonía extrahospitalaria. Como dato de interés, los pacientes con microadenoma que recidivaron no precisaron tratamiento sustitutivo con hidrocortisona tras la intervención, mientras que el resto de pacientes con microadenoma que permanecen en remisión, requirieron tratamiento prolongado con

hidrocortisona, al menos durante 6 meses. De los macroadenomas, 2 recidivan a los 12 y 25 meses (solo uno de ellos había alcanzado el nadir < 2 mcg/dl antes de las 48 h).

Estos resultados preliminares concluyen que la identificación intraoperatoria del adenoma hipofisario, incluso en el caso con imagen negativa, se relaciona con un 100 % de remisión clínica precoz. Tras la cirugía el nadir de cortisol < 2 mcg/dl es útil como predictor de curación en el caso de microadenomas, pero debe interpretarse con cuidado en el caso de macroadenomas (ya que en 3 casos (37,5 %) inicialmente no se alcanza el nadir < 2 mcg/dl y cumplen criterios de forma más tardía). La tasa de recurrencias (20 %) es similar a la descrita en otras series.

No existe unanimidad en la definición de los criterios de cura o remisión o incluso de recidiva en la EC. La experiencia del neurocirujano es fundamental para obtener buenos resultados. Dentro de los factores pronósticos (ver tabla 11) bioquímicos queda bien documentado en la literatura que un nadir indetectable de cortisol, al menos < 2 mcg/dl, en el postoperatorio predice remisión de la enfermedad, pero incluso en estos casos no puede excluirse la recidiva, lo que obliga al seguimiento de por vida en estos pacientes. Dentro de los parámetros clínicos, la necesidad de tratamiento sustitutivo corticoideo tras alcanzar el nadir indetectable y sobre todo la duración del mismo, es el único que ha evidenciado relación con una mayor tasa de remisión.

Tabla 11. Factores pronósticos de remisión de la Enfermedad de Cushing⁶.

Factores pronósticos de remisión de la Enfermedad de Cushing descritos en la literatura	
Dependientes del adenoma	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agresividad del tumor ▪ Histología ▪ Tamaño: microadenoma vs macroadenoma ▪ Localización y extensión del adenoma ▪ Localización radiológica preoperatoria
Dependientes de la cirugía	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Equipo quirúrgico ▪ Técnica quirúrgica
Dependientes del cirujano	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Experiencia del neurocirujano ▪ Identificación visual intraoperatoria del adenoma ▪ Histología positiva para el adenoma
Criterios bioquímicos para curación, remisión y recaída de la EC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cortisol basal postoperatorio ▪ ACTH postoperatorio ▪ Cortisol libre urinario ▪ Supresión con dexametasona ▪ Cortisol salivar nocturno ▪ Test de CRH ▪ Test de desmopresina ▪ Test de desmopresina tras supresión con dexametasona ▪ Test de metirapona

Tabla 12. Valores medio nadir cortisol y de ACTH tras la cirugía transfenoidal y criterios de curación/recidiva tras hipofisectomía (resultados preliminares Hospital Universitario de La Ribera)⁶

Grupos, según RM previa	Nadir Cortisol (mcg/dl)	Tiempo Nadir cortisol (h)	ACTH en nadir de cortisol (pg/ml)	Criterio de nadir < 2 mcg/dl	Criterios de remisión precoz (< 48 h)	No remisión tras cirugía	Remisión tardía	Recidiva
Microadenomas (n=10)*	1,16 ± 0,64 (0,3-2,2)	26,9 (12-64) 90 % 1 ^ª -36 h	6,9 ± 6,2 (1-23,7)	100%	100%	0	0	2/10 (48 y 30 meses)
Sin identificación en RM (n=2)	1,95 ± 1,58 (0,83-3,07)	34 (20-48)	11,29 ± 13,23 (1,94-20,65)	50 (1/2)	50% (1/2)	50% (1 hiperplasia)	0	0
Macroadenomas (n=8)	13,3 ± 14,5 (0,9-33)	58,8 (28-92)	34,7 ± 25,1 (9,5-84,8)	4/ 8	4/8	1/8	3/8	2/8 (12 y 26 meses)

(*) Un exito a los 4 meses por neumonía extrahospitalaria

5⁽⁵⁾

Resultados

5. Resultados.

5.1. Cronología.

El primer caso de enfermedad de Cushing fue intervenido el 14 de diciembre de 2005, incluyéndose el último paciente de la serie el 2 de marzo de 2016. Para el análisis recogido en este trabajo, se realiza el seguimiento hasta el 01 de agosto de 2016.

5.2. Población incluida en el análisis.

Tras la recogida de datos, un total de 65 casos fueron incluidos en el estudio, correspondientes a un total de 58 pacientes (7 reintervenidos) de diversos hospitales de procedencia, de la Comunidad Valencia y la Región de Murcia (ver tabla 13).

Tabla 13. Centros de procedencia de las personas intervenidas en el Hospital U. de la Ribera.

Centro de procedencia. Ciudad y provincia.	
Hospital Universitario de la Ribera. Alzira. (Valencia).	9
Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. (Valencia).	5
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. (Valencia).	4
Hospital Clínico Universitario de Valencia. (Valencia).	3
Hospital San Francisco de Borja. Gandía. (Valencia).	3
Hospital de Sagunto. (Valencia).	2

Centro de procedencia. Ciudad y provincia.	
Hospital de Manises. Manises. (Valencia)	2
Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva (Valencia).	2
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia (Valencia).	1
Hospital General de Requena. (Valencia).	1
Hospital General Universitario de Castellón. (Castellón).	5
Hospital Universitario de la Plana. Villareal (Castellón).	1
Hospital de la Vega Baja. Orihuela. (Alicante).	5
Hospital General de Elda. (Alicante).	2
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia (Murcia).	6
Hospital General Universitario Santa Maria del Rosell Cartagena. (Murcia)	3
Hospital General Universitario Morales Meseguer. (Murcia)	2
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. (Murcia)	2
N.º de pacientes totales*:	58

* 7 casos precisaron una segunda cirugía.

Los resultados referidos a las características de dichos pacientes se detallan a continuación.

5.3. Descriptivos.

5.3.1. Análisis variables antropométricas y sociodemográficas.

5.3.1.1. Sexo de la muestra.

Sexo	Frecuencia
Hombre	12 (18,46 %)
Mujer	53 (81,54%)

Figura 5. Frecuencia de sexos de la muestra. Fuente: Tabla 1 (anexo 2).

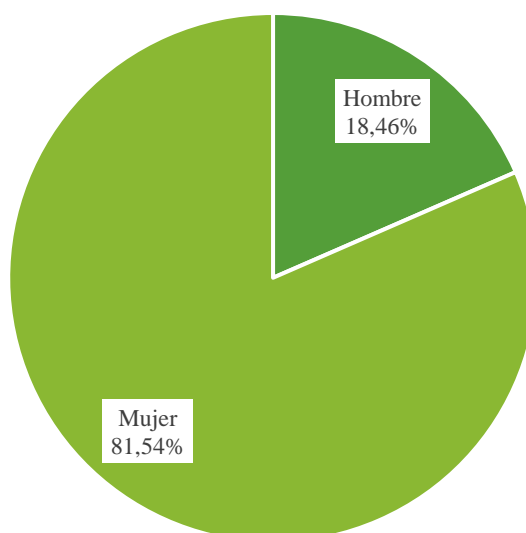
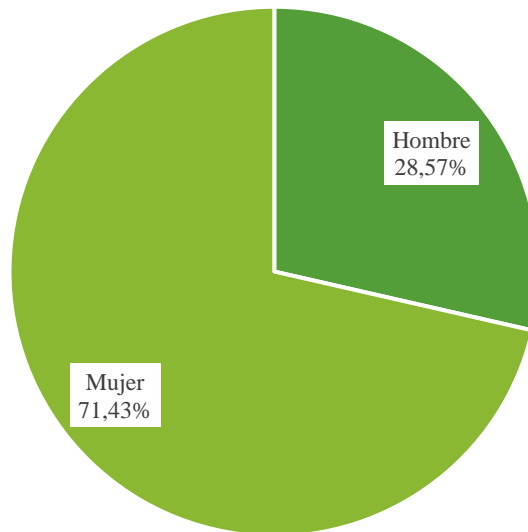


Tabla 14. Pacientes reintervenidos.

Sexo	Frecuencia
Hombre	2 (28,57%)
Mujer	5 (71,43%)

Figura 6. Pacientes reintervenidos, distribución por sexo



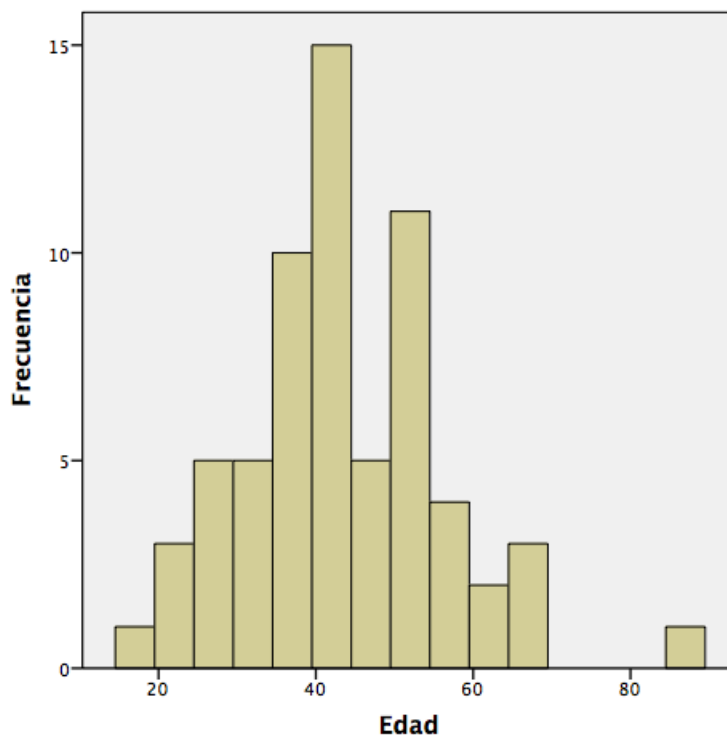
5.3.1.2. Edad en la fecha de la intervención.

Tabla 15. Edad.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Edad (años)	65	43,58	12,8	17	87

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo.

Figura 7. Histograma edad en años. Fuente: Tabla 2 (anexo 2).



La edad media se sitúa en 43,58 años (DT=12,81) y la mitad de los sujetos tienen una edad inferior a 43 años. El valor máximo es de 87 años y el mínimo de 17 años. La distribución de la edad se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p > 0,05$), como se puede comprobar en la figura 5 y la tabla 3 del anexo 2. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la edad de ambos sexos (U-Mann Whitney test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 3A del anexo 2.

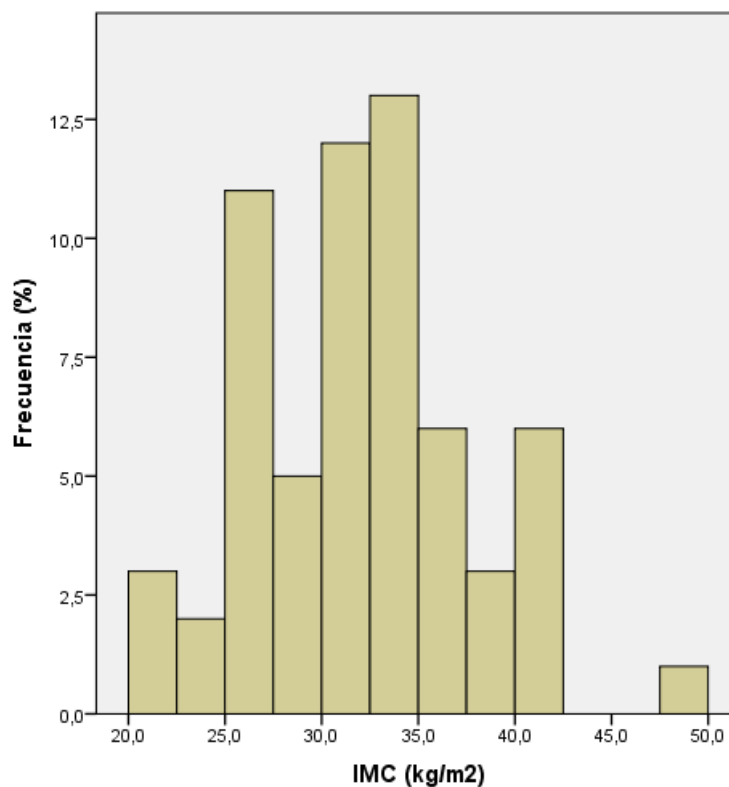
5.3.1.3. Índice de masa corporal.

Tabla 16. Índice de masa corporal.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
IMC (kg/m ²)	62	31,92	5,73	21	49

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 8. Histograma del IMC. Fuente: Tabla 4 (anexo 2).



El IMC medio se sitúa en 31,92 kg/m² (DT=5,73) y la mitad de los sujetos tienen un IMC inferior a 32 kg/m². El valor máximo es de 49 y el mínimo de 21 kg/m². La distribución del IMC se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. (p>0,05), como se puede comprobar en la figura 6 y la tabla 5 del anexo 2.

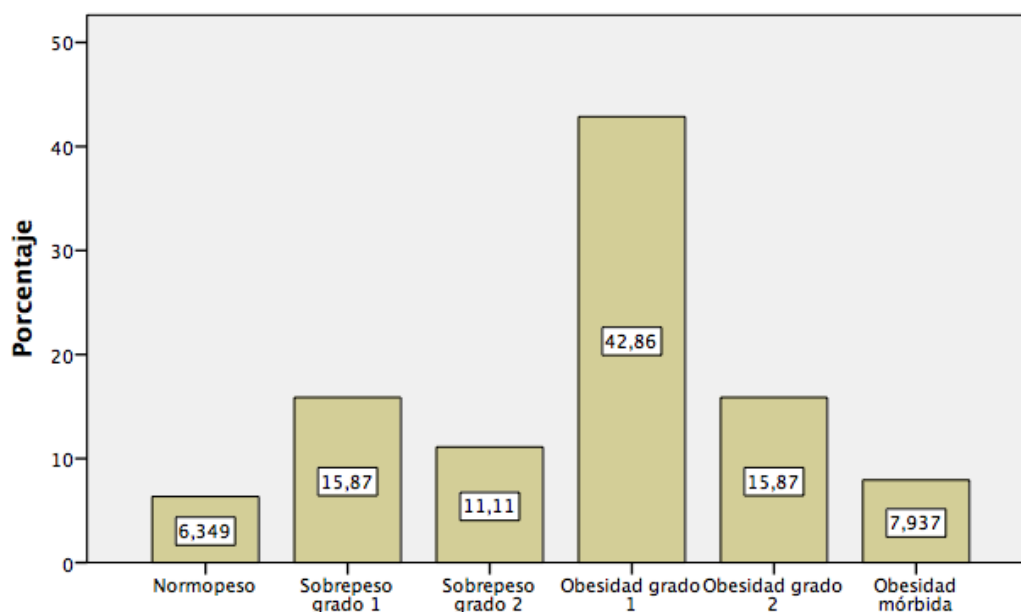
Para poder efectuar un análisis más detallado, parece lógico dividir los sujetos a estudio en grupos de IMC.

Tabla 17. Distribución de la muestra según la clasificación de IMC.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Normopeso	4	6,3	6,3
Sobrepeso grado I	10	15,9	22,2
Sobrepeso grado II	7	11,1	33,3
Obesidad grado I	27	42,9	76,2
Obesidad grado II	10	15,9	92,1
Obesidad mórbida	5	7,9	100,0
Total	63	100,0	

Así, podemos comprobar que en nuestra muestra hay 4 sujetos (6,3%) con normopeso, 10 con sobrepeso de grado 1 (15,9%), 7 con sobrepeso de grado II (11,1%), 27 con obesidad de grado I (42,9%), 10 con obesidad de grado II (15,9%) y 5 sujetos con obesidad mórbida (7,9%). Un 93,7% de los sujetos tienen sobrepeso u obesidad. De ellos, 66,7% de los sujetos presentan algún tipo de obesidad.

Figura 9. Distribución de la muestra según su IMC. Fuente: Tabla 6 (anexo 2).

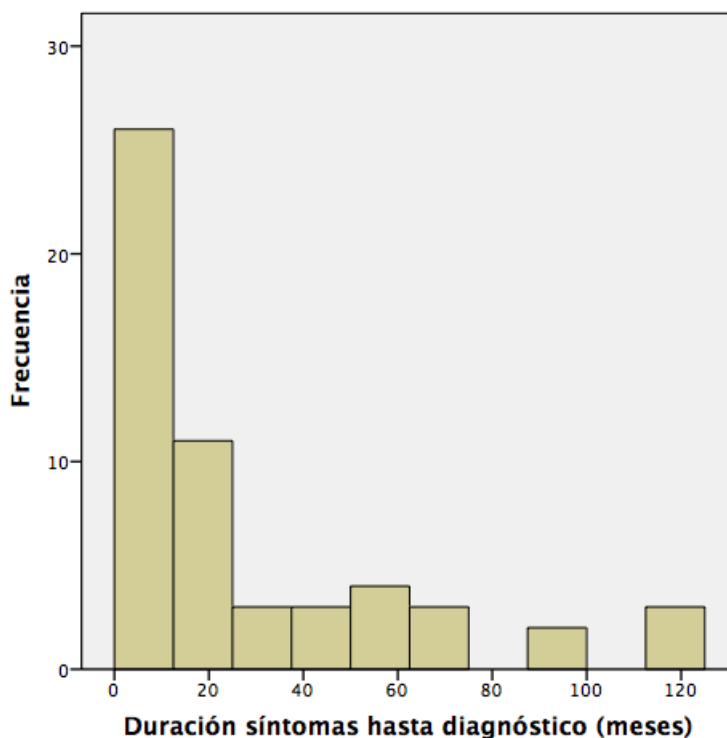


5.3.2. Análisis variables clínicas prequirúrgicas.

5.3.2.1. Duración de los síntomas hasta el diagnóstico.

Figura 10. Histograma de la duración de los síntomas hasta el diagnóstico.

Fuente: Tabla 7 (anexo 2).



La duración de los síntomas hasta el diagnóstico sigue una distribución no gaussiana, con una mediana de 14 meses y un intervalo intercuartílico de 38 meses. El valor máximo se sitúa en 120 meses y el mínimo en 2.

En 8 casos, la duración fue muy pequeña por los siguientes motivos:

- Recaída de EC, 4 casos.
- Estudio de obesidad, 2 casos.
- Fractura con fenotipo, 1 caso.
- Incidentaloma suprarrenal con fenotipo, 1 caso.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en la duración de los síntomas (U-Mann Whitney test; $p > 0,05$). De igual modo tampoco se encuentra correlación entre la edad de los sujetos y la duración de los síntomas. (Rho de Spearman test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en las tablas 8 y 9 del anexo 2.

5.3.2.2. Diabetes.

Diabetes	Frecuencia
Sí	23 (35,38%)
No	42 (64,62%)

Figura 11. Distribución de la diabetes. Fuente: Tabla 10 (anexo 2).

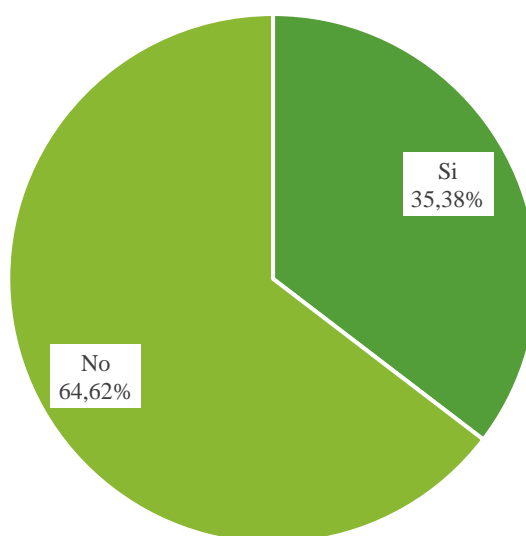


Tabla 18. Diabetes según el sexo. Fuente: Tablas 11 y 12 (anexo 2).

Sexo	Diabetes		SE*(p)
	Sí	No	
Hombre	3	9	0,405
Mujer	20	33	

*SE: Significación estadística (Chi² test).

Como podemos observar en la tabla anterior, no se encuentra ninguna asociación entre la diabetes y el sexo de los sujetos (Chi² test; $p > 0,05$). Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos con y sin diabetes. (T-Student test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 13 del anexo 2.

5.3.2.3. Hipertensión arterial.

HTA	Frecuencia
Sí	41 (64,1%)
No	23 (35,9%)

Figura 12. Distribución de la HTA. Fuente: Tabla 14 (anexo 2)

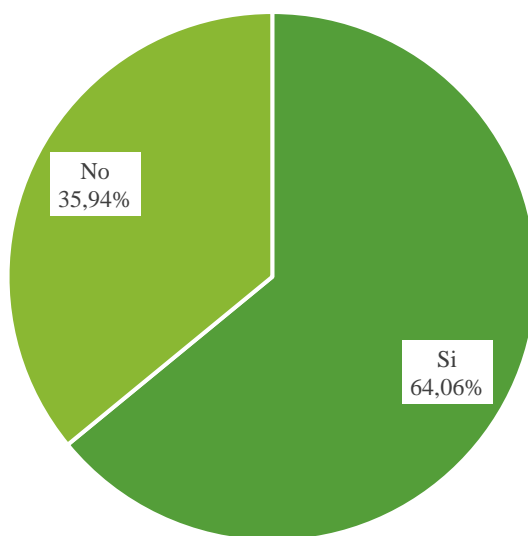


Tabla 19. HTA según el sexo. Fuente: Tablas 15 y 16 (anexo 2).

Sexo	HTA		SE*(p)
	Sí	No	
Hombre	11	1	0,027
Mujer	30	22	

*SE: Significación estadística (Chi² test)

Como podemos observar en la tabla anterior, encontramos diferencias entre la HTA de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p < 0,05$). También encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos con y sin HTA. (T-Student test; $p < 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 17 del anexo 2.

5.3.2.4. Osteoporosis.

Osteoporosis	Frecuencia
Se desconoce	41 (63,1%)
No	13 (20%)
Sí	10 (15,4%)
Fractura	1 (1,5%)

Figura 13. Distribución de la osteoporosis. Fuente: Tabla 18 (anexo 2)

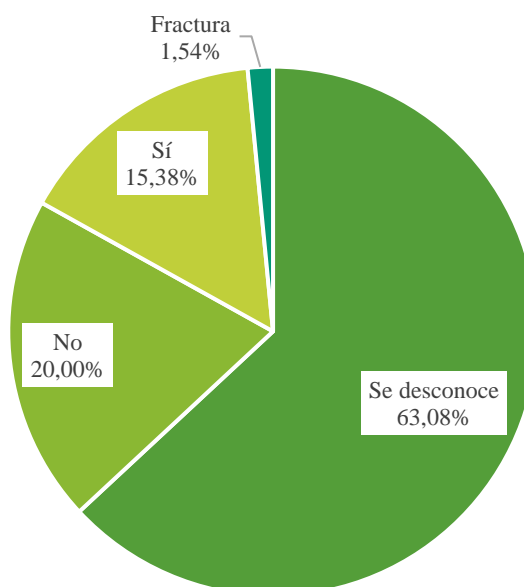


Tabla 20. Osteoporosis según el sexo. Fuente: Tablas 19 y 20 (anexo 2).

Sexo	Osteoporosis				SE*(p)
	Se desconoce	No	Sí	Fractura	
Hombre	8	1	2	1	0,141
Mujer	33	12	8	0	

*SE: Significación estadística (Chi² test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre la osteoporosis de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p > 0,05$). De igual modo, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y las categorías de osteoporosis. (ANOVA test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 21 del anexo 2.

5.3.2.5. Depresión.

Depresión	Frecuencia
Se desconoce	4 (6,2%)
No	45 (69,2%)
Sí	16 (24,6%)

Figura 14. Distribución de la depresión. Fuente: Tabla 22 (anexo 2).

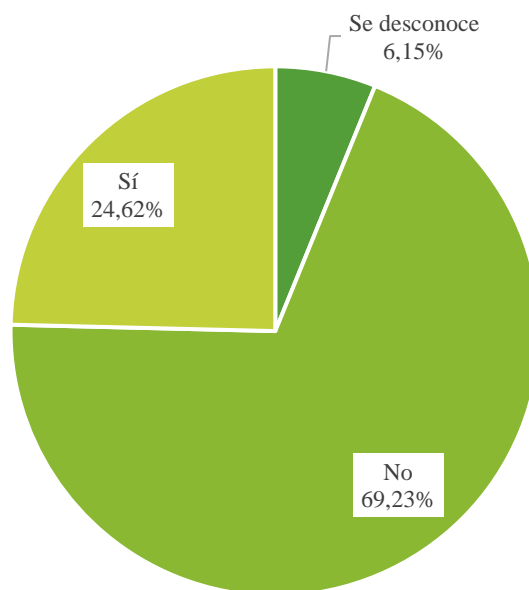


Tabla 21. Depresión según el sexo. Fuente: Tablas 23 y 24 (anexo 2).

Sexo	Depresión			SE*(p)
	Se desconoce	No	Sí	
Hombre	1	10	1	0,346
Mujer	3	35	15	

*SE: Significación estadística (Chi² test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre la depresión de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p > 0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y las categorías de depresión. (ANOVA test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 25 del anexo 2.

5.3.2.6. Trombosis venosa profunda.

TVP	Frecuencia
No	60 (92,3%)
Sí	4 (6,2%)
Sí tras cirugía	1 (1,5%)

Figura 15. Distribución de la TVP. Fuente: Tabla 26 (anexo 2).

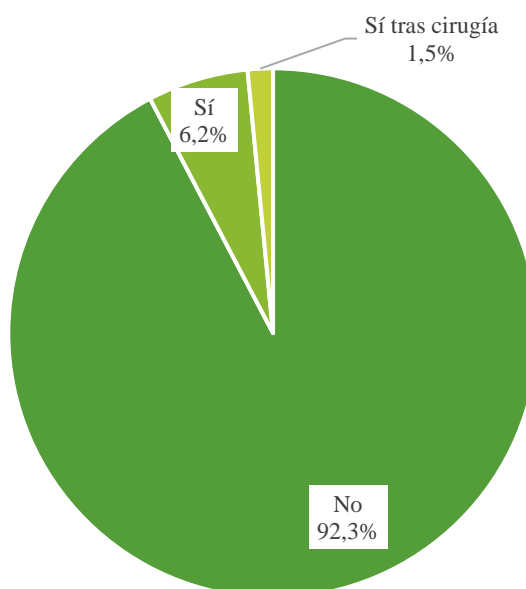


Tabla 22. TVP según el sexo. Fuente: Tablas 27 y 28 (anexo 2).

Sexo	Trombosis venosa profunda			SE*(p)
	No	Sí	Sí tras cirugía	
Hombre	8	3	1	0,001
Mujer	52	1	0	

*SE: Significación estadística (Chi2 test)

Como podemos observar en la tabla anterior, encontramos diferencias entre las frecuencias de TVP de los diferentes sexos de los sujetos (Chi2 test; $p < 0,001$). De igual modo, también encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y las categorías de TVP. (ANOVA test; $p < 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 29 del anexo 2.

5.3.2.7. Tratamiento con ketoconazol previo a cirugía.

Tratamiento con ketoconazol	Frecuencia
Se desconoce	5 (7,7%)
No	27 (41,5%)
Sí	33 (50,8%)

Figura 16. Distribución del uso de ketoconazol previo. Fuente: Tabla 30 (anexo 2)

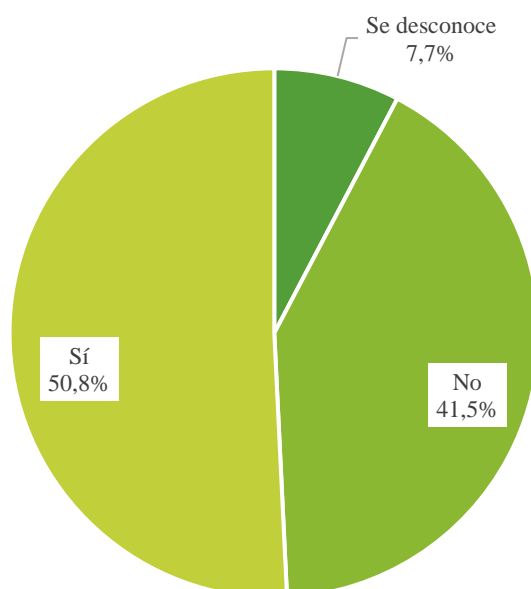


Tabla 23. Tratamiento con ketoconazol según el sexo. Fuente: Tablas 31 y 32 (anexo 2).

Sexo	Ketoconazol			SE*(p)
	Se desconoce	No	Sí	
Hombre	3	6	3	0,019
Mujer	2	21	30	

*SE: Significación estadística (Chi2 test)

Como podemos observar en la tabla anterior, encontramos diferencias entre las categorías del uso previo de ketoconazol de los diferentes sexos de los sujetos (Chi2 test; $p < 0,05$). Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y las categorías del uso previo de ketoconazol. (ANOVA test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 33 del anexo 2.

5.3.2.8. Intervención previa en otro centro.

Intervención previa en otro centro	Frecuencia
No	61 (93,8%)
Sí	4 (6,2%)

Figura 17. Intervención previa en otro centro. Fuente: Tabla 34 (anexo 2)

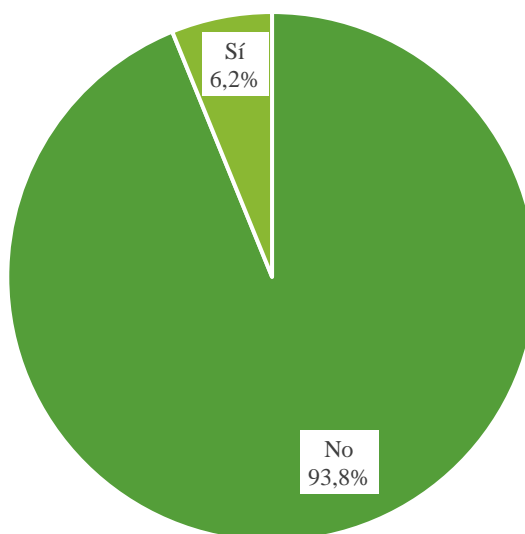


Tabla 24. Intervención previa en otro centro según el sexo.

Fuente: Tablas 35 y 36 (anexo 2).

Sexo	Intervención previa en otro centro		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	12	0	1,00
Mujer	49	4	

*SE: Significación estadística (Chi2 test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre las categorías de intervención previa en otro centro de los diferentes sexos de los sujetos (Chi2 test; $p > 0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y las categorías de intervención previa en otro centro. (U-Mann-Whitney test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 37 del anexo 2.

5.3.3. Localización del adenoma hipofisario productor de ACTH.

5.3.3.1. Detección del adenoma en la RM.

En cuanto a las diferentes categorías, la distribución la podemos comprobar a continuación:

RM	Frecuencia
Microadenoma	43 (66,2%)
Macroadenoma	16 (24,6%)
Sin imagen	6 (9,2%)

Figura 18. Distribución de las categorías de RM. Fuente: Tabla 37 (anexo 2)

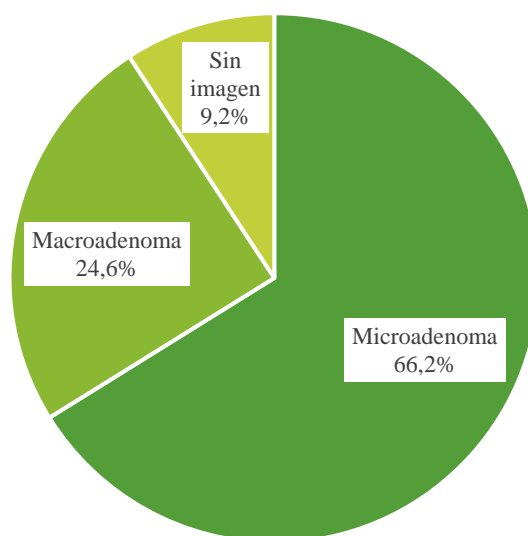


Tabla 25. Resultados RM según el sexo. Fuente: Tablas 38 y 39 (anexo 2).

Sexo	RM			SE*(p)
	Micro	Macro	Sin imagen	
Hombre	6	2	4	0,006
Mujer	37	14	2	

*SE: Significación estadística (Chi2 test)

Como podemos observar en la tabla anterior, encontramos diferencias entre las categorías de RM de los diferentes sexos de los sujetos (Chi2 test; $p < 0,01$). De igual modo, también encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y las categorías de RM. (ANOVA test; $p < 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 40 del anexo 2.

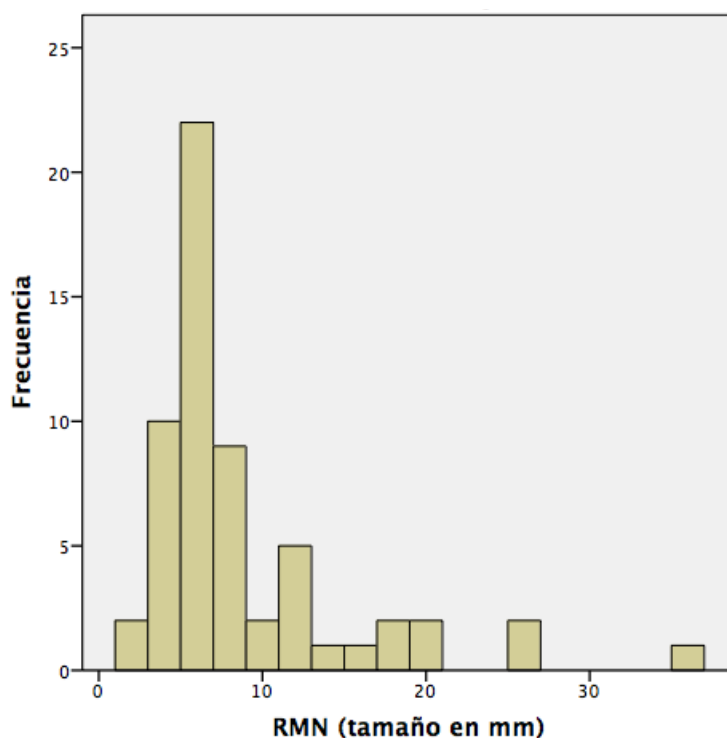
5.3.3.2. Tamaño del adenoma medido en RM

Tabla 26. Tamaño del adenoma detectado por RM en mm.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
RM (mm)	59	8,29	6,3	2	35

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo.

Figura 19. Histograma tamaño del adenoma en la RM. Fuente: Tabla 41 (anexo 2).



El tamaño medio se sitúa en 8,29 mm (DT=6,30) y la mitad de los sujetos tienen un tamaño inferior a 6mm. El valor máximo es de 35 mm y el mínimo de 2. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,05$), como se puede comprobar en la figura 17 y la tabla 42 del anexo 2.

5.3.3.3. Cateterismo bilateral de senos petrosos inferiores.

Cateterismo	Frecuencia
No	46 (70,8%)
Sí	19 (29,2%)

Figura 20. Distribución del cateterismo. Fuente: Tabla 43 (anexo 2)

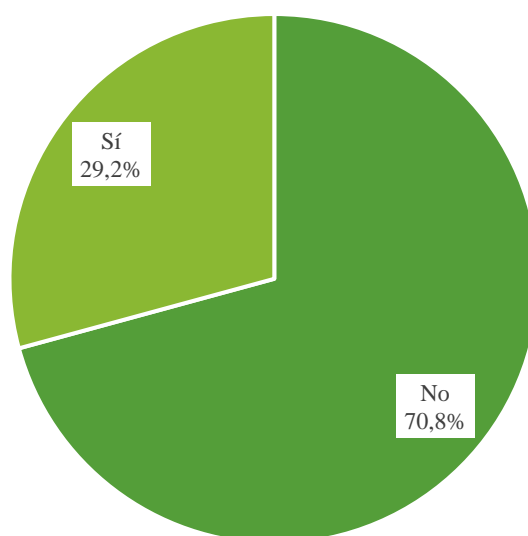


Tabla 27. Cateterismo senos petrosos inferiores según el sexo.
Fuente: Tablas 44 y 45 (anexo 2).

Sexo	Cateterismo		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	6	6	0,080
Mujer	40	13	

*SE: Significación estadística (Chi2 test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre el cateterismo de senos petrosos de los diferentes sexos de los sujetos (Chi2 test; $p > 0,05$). De igual modo, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y el cateterismo. (T-Student test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 46 del anexo 2.

5.3.4. Variables analíticas previas a la cirugía.

5.3.4.1. Cortisol libre urinario.

Tabla 28. Cortisol libre urinario en valor absoluto (CLU en mcg/24 h) y en veces que multiplica el valor superior del rango de normalidad (CLUxVR).

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
CLU (mcg/24 h)	53	391,94	313,15	104	1425
CLU x VR	53	3,52	2,82	0,862	19

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo.

Figura 21. Histograma de CLU precirugía (mcg /24h). Fuente: Tabla 47 (anexo 2).

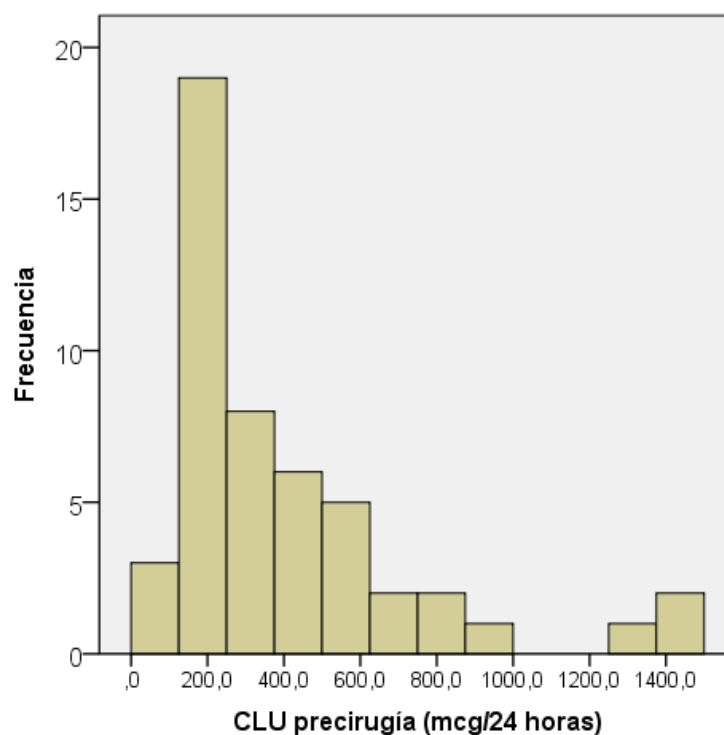
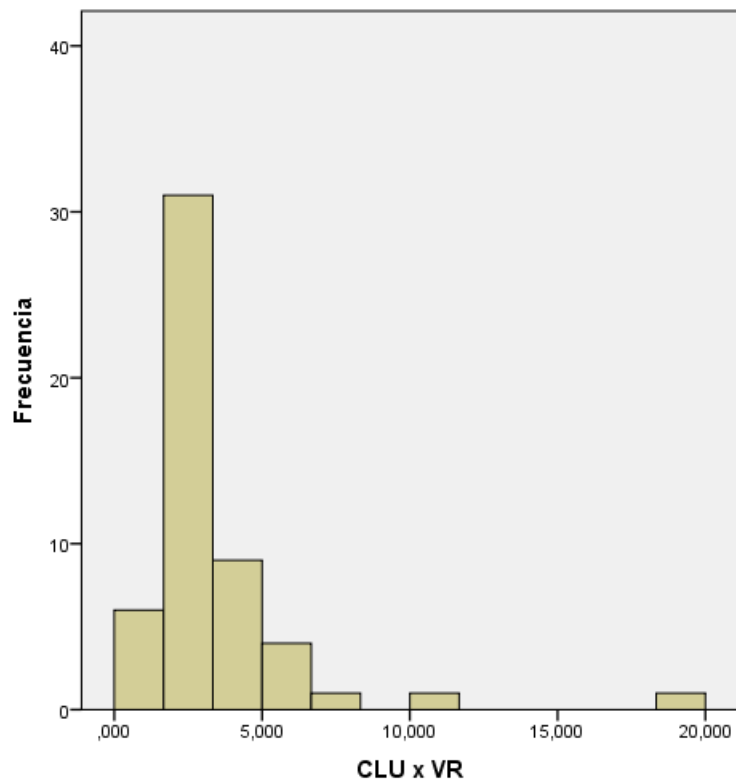


Figura 22. Histograma de CLUxVR. Fuente: Tabla 51 (anexo 2)



El CLU medio se sitúa en 391,94 mcg/24h (DT=313,15) y la mitad de los sujetos tienen un CLU inferior a 260 mcg/24h. No se refleja el intervalo de normalidad, dado que ha ido cambiando desde el inicio del estudio. El valor máximo es de 1425 mcg/24h y el mínimo de 104 mcg/24h. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,05$), como se puede comprobar en la figura 20 y la tabla 48 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y el CLU (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 49 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el CLU de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 50 del anexo 2.

En cuanto a los valores de CLU expresados como múltiplos valor superior del rango de normalidad (CLU x VR), la media se sitúa en 3,52 (DT=2,82) y la mitad de los sujetos tienen un CLU x VR inferior a 2,87. El valor máximo es de 19 y el mínimo de 0,862 (tabla 51 del anexo 2).

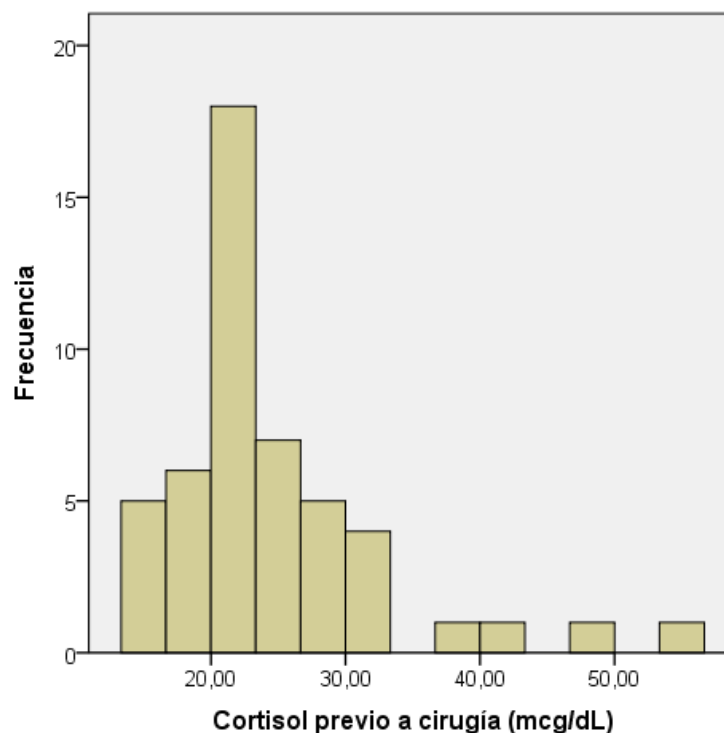
5.3.4.2. Cortisol sérico previo a la cirugía.

Tabla 29. Valores de Cortisol sérico previo en mcg/dL.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Cortisol (mcg/dL)	59	24,66	8,25	14,3	54,6

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 23. Histograma de cortisol previo en mcg/dL. Fuente: Tabla 52 (anexo 2)



El cortisol previo medio se sitúa en 24,66 mcg/dL (DT=8,25) y la mitad de los sujetos tienen un cortisol previo inferior a 22,5 mcg/dL (valor de normalidad para extracción entre las 7-9 a.m. entre 4 y 24 mcg/dL). El valor máximo es de 54,6 mcg/dL y el mínimo de 14,3 mcg/dL. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,05$), como se puede comprobar en la figura 21 y la tabla 53 del anexo 2. Existe correlación entre la edad de los sujetos y el cortisol sérico previo (Spearman test; $p < 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 54 del anexo 2. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre el cortisol previo de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 55 del anexo 2.

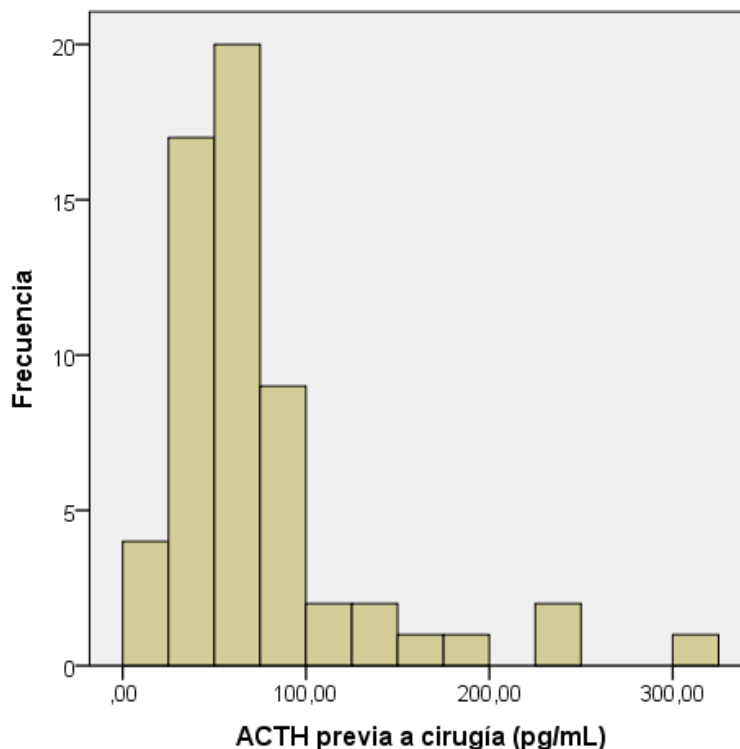
5.3.4.3. ACTH previa a la cirugía.

Tabla 30. Valores de ACTH previos a la cirugía.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
ACTH (pg/mL)	59	74,13	55,59	18,4	311

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo.

Figura 24. Histograma de ACTH previo a la cirugía (pg/mL). Fuente: Tabla 56 (anexo 2).



El valor de ACTH previo medio se sitúa en 74,13 pg/mL (DT=55,59) y la mitad de los sujetos tienen un valor de ACTH previo a la cirugía inferior a 59,8 pg/mL. El valor máximo es de 311 pg/mL y el mínimo de 18,4 pg/mL. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,05$), como se puede comprobar en la figura 24 y la tabla 57 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y el valor de ACTH previo a la cirugía (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 58 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el ACTH previo a la cirugía de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 59 del anexo 2.

5.3.5. Variables dependientes de la cirugía.

5.3.5.1. Identificación del adenoma en la cirugía.

Identificación del adenoma en la cirugía	Frecuencia
No	3 (4,6%)
Sí	62 (95,4%)

Figura 25. Identificación del adenoma en la cirugía. Fuente: Tabla 60 (anexo 2).

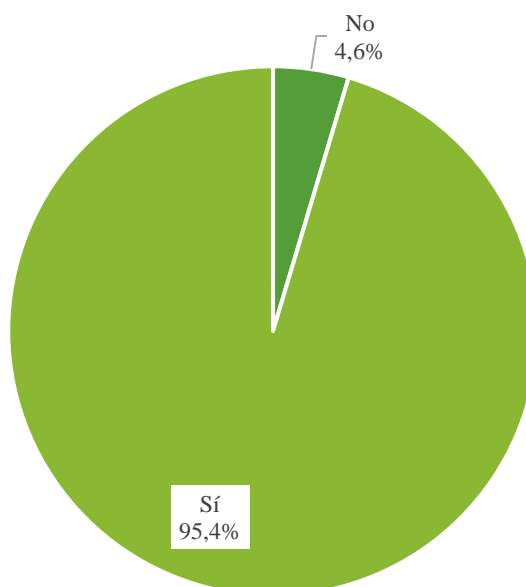


Tabla 31. Identificación del adenoma en la cirugía según el sexo.
Fuente: Tablas 61 y 62 (anexo 2).

Sexo	Identificación del adenoma en la cirugía		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	2	10	0,085
Mujer	2	51	

*SE: significación estadística (Chi2 test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre la Identificación del adenoma en la cirugía en los diferentes sexos de los sujetos (Chi2 test; $p > 0,05$). De igual modo, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y la identificación del adenoma durante la

cirugía. (T-Student test; $p>0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 63 del anexo 2.

5.3.5.2. Resección del adenoma en la cirugía.

Figura 26. Resección del adenoma en la cirugía. Fuente: tabla 64

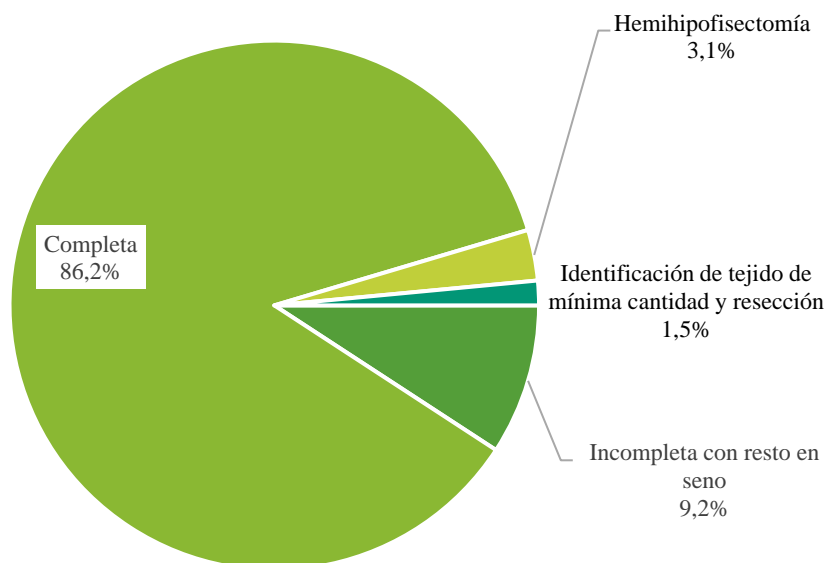


Tabla 32. Resección del adenoma según el sexo. Fuente: Tablas 65 y 66 (anexo 2).

Sexo	Resección del adenoma				SE*(p)
	Incompleta con resto en seno	Completa	Hemihipofisectomía	Identificación de tejido de mínima cantidad y resección	SE*(p)
Hombre	2	9	1	0	0,450
Mujer	4	47	1	1	

*SE: Significación estadística (Chi2 test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre las categorías de resección del adenoma de los diferentes sexos de los sujetos (Chi2 test; $p>0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y las categorías de resección del adenoma. (ANOVA test; $p<0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 67 del anexo 2.

5.3.5.3. Resto en RM tras cirugía.

Figura 27. Resto en RM tras cirugía. Fuente: Tabla 68 anexo 2.

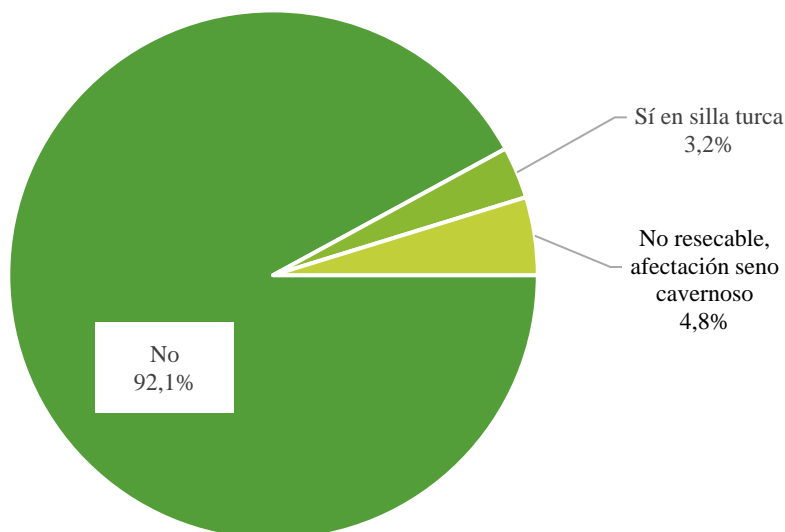


Tabla 33. Resto en RM tras cirugía. Fuente: Tablas 69 y 70 (anexo 2).

Sexo	Resección del adenoma			SE*(p)
	No	Sí en silla turca	No resecable seno cavernoso	
Hombre	12	0	0	0,528
Mujer	46	2	3	

*SE: Significación estadística (Chi² test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre las categorías de resección del adenoma de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p > 0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y las categorías de resección del adenoma. (ANOVA test; $p < 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 71 del anexo 2.

5.3.5.4. Anatomía patológica

Anatomía patológica	Frecuencia
ACTH negativa	9 (14,5%)
ACTH positiva	48 (77,4%)
ACTH positivo muy débil	1 (1,6%)
No valorable / No realizada	2 (3,2%)
GH y FSH positivos con ACTH negativa	2 (3,2%)

Figura 28. Anatomía patológica. Fuente: Tabla 72 (anexo 2).

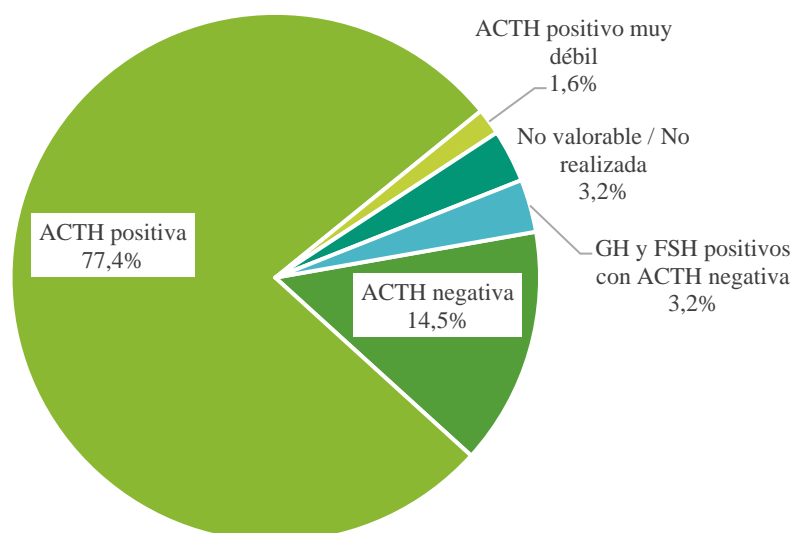


Tabla 34. Anatomía patológica según el sexo. Fuente: Tablas 73 y 74 (anexo 2).

	ACTH-	ACTH+	ACTH+ débil	NV/NR	GH y FSH+	SE*(p)
Hombre	3	7	0	0	2	0,028
Mujer	6	41	1	2	0	

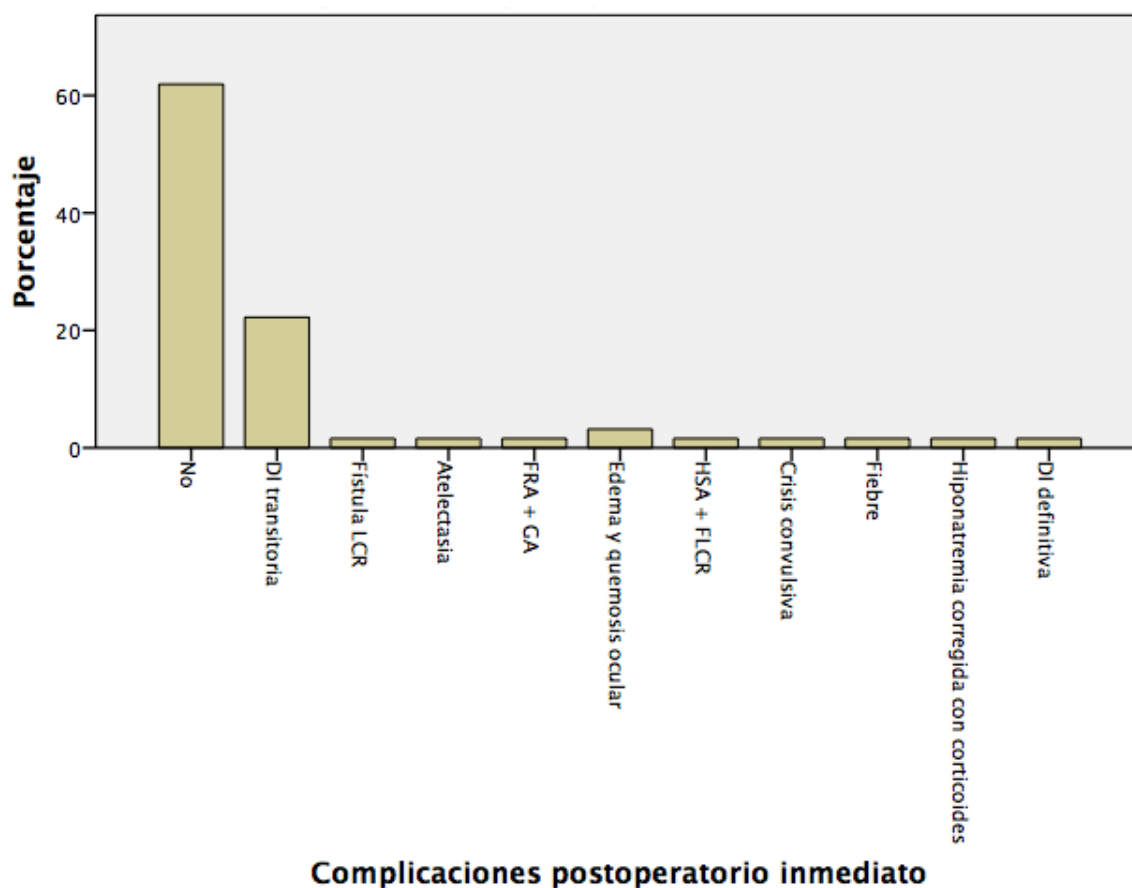
*SE: Significación estadística (Chi² test).

Como podemos observar en la tabla anterior, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la anatomía patológica en los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p < 0,05$). De igual modo, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y la anatomía patológica. (ANOVA test; $p < 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 75 del anexo 2.

5.3.5.5. Complicaciones postoperatorio inmediato.

Complicaciones postoperatorio inmediato	Recuento (Frecuencia)
No	39 (61,9%)
Diabetes insípida transitoria	14 (22,2%)
Fístula líquido cefalorraquídeo	1 (1,6%)
Atelectasia	1 (1,6%)
Fracaso renal agudo (FRA) y gastroenteritis aguda (GA)	1 (1,6%)
Edema y quemosis ocular	2 (3,2%)
Hemorragia subaracnoidea (HSA) y fístula líquido cefalorraquídeo (FLCR)	1 (1,6%)
Crisis convulsiva	1 (1,6%)
Fiebre	1 (1,6%)
Hiponatremia corregida con corticoides	1 (1,6%)
Diabetes insípida definitiva	1 (1,6%)

Figura 29. Complicaciones postoperatorio inmediato. Fuente: Tabla 76 (anexo 2).



Como podemos observar en las tablas 77 y 78 del anexo 2, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las complicaciones en los diferentes sexos de los

sujetos (Chi2 test; $p>0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y las complicaciones (ANOVA test; $p>0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 79 del anexo 2.

5.3.6. Análisis parámetros postquirúrgicos

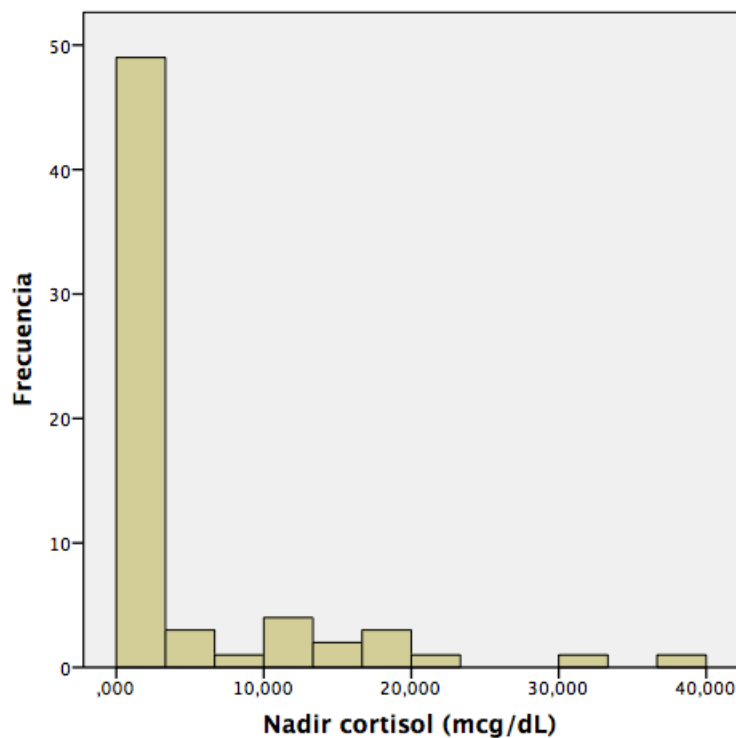
5.3.6.1 Nadir cortisol tras cirugía.

Tabla 35. Nadir Cortisol

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Nadir cortisol (mcg/dL)	65	4,83	7,75	0,30	39,7
Tiempo (horas)	65	56,74	34,64	16	170

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 30. Histograma nadir de cortisol. Fuente: Tabla 80 (anexo 2)



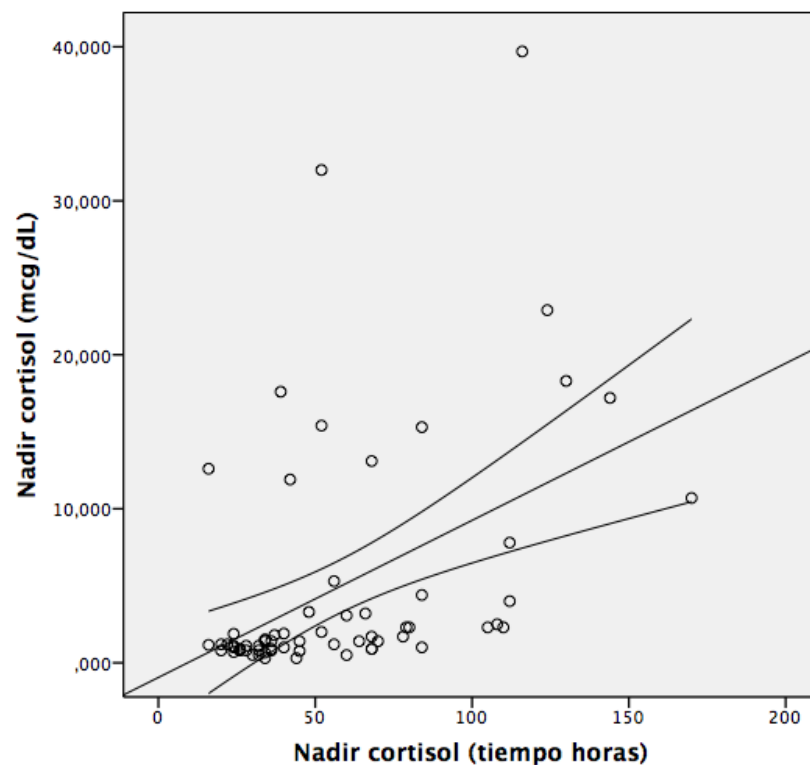
El nadir medio se sitúa en 4,83 mcg/dL (DT=7,75) y la mitad de los sujetos tienen un nadir inferior a 1,4 mcg/dL. El valor máximo es de 39,7 mcg/dL y el mínimo de 0,3 mcg/dL. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p<0,05$), como se puede comprobar en la figura 26 y la tabla 81 del anexo 2. Existe correlación entre la edad de los sujetos y el nadir de cortisol (Spearman test; $p<0,05$) tal y como se puede

comprobar en la tabla 82 del anexo 2. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre el nadir de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 83 del anexo 2.

En cuanto a los valores del tiempo en horas hasta alcanzar el nadir, la media se sitúa en 56,74 (DT=34,64) y la mitad de los sujetos emplean un tiempo inferior a 45 horas. El valor máximo es de 170 y el mínimo de 16 horas (tabla 84 del anexo 2).

También encontramos correlación entre el nadir de cortisol y el tiempo en horas empleado hasta alcanzarlo (Spearman test; $p < 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 85 del anexo 2.

Figura 31. Regresión Nadir cortisol. Fuente: Tablas 80 a 82 (anexo 2)



Como existe correlación lineal, completamos el estudio a través del análisis de regresión lineal simple, para evaluar dicha relación y estimar una recta de regresión, que nos permita hacer predicciones. Dicho análisis puede consultarse en las tablas 86 a 88 del anexo 2.

Con los resultados obtenidos, concluimos que las dos variables están asociadas o relacionadas linealmente en la población de la que proviene la muestra. La relación

encontrada explica el 20,8% de la variabilidad del tiempo en horas hasta alcanzar el nadir y viene dada por la siguiente:

$$\text{Tiempo en horas} = 46,886 + 2,038 * \text{Nadir cortisol (mcg/dL)}$$

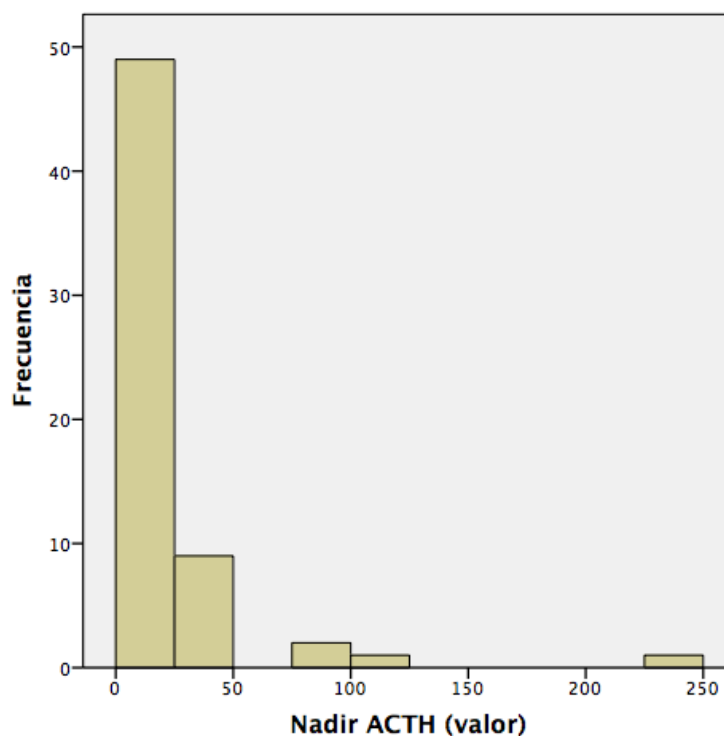
5.3.6.2. Nadir de ACTH tras cirugía

Tabla 36. Nadir ACTH (pg/mL).

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Valor (pg/mL)	62	21,71	35,48	1	241
Tiempo (horas)	64	53,56	36,26	10	162

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 32. Histograma nadir ACTH (pg/mL). Fuente: Tabla 89 (anexo 2)



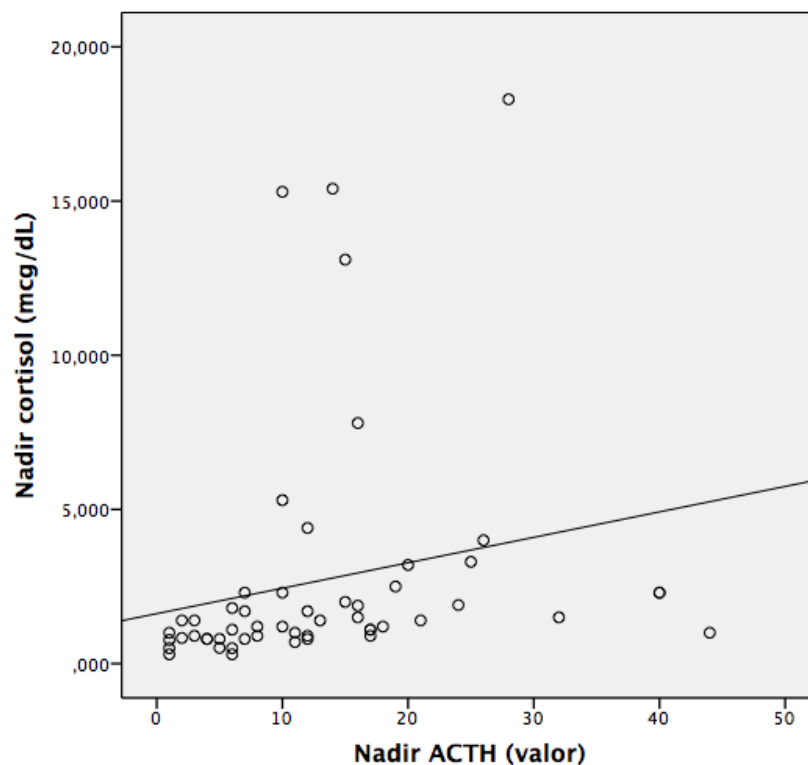
El nadir de ACTH medio se sitúa en 21,71 pg/mL (DT=35,48) y la mitad de los sujetos tienen un nadir inferior a 12 pg/mL. El valor máximo es de 241 pg/mL y el mínimo de 1 pg/mL. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,05$), como se puede comprobar en la figura 32 y la tabla 90 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y el nadir de ACTH (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 91 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente

significativas entre el nadir de ACTH de ambos sexos (T-Student test; $p>0,05$) como se puede comprobar en la tabla 92 del anexo 2.

En cuanto a los **valores del tiempo en horas** hasta alcanzar el nadir de ACTH, la media se sitúa en 53,56 (DT=36,26) y la mitad de los sujetos emplean un tiempo inferior a 39 horas. El valor máximo es de 162 y el mínimo de 10 horas (tabla 93 del anexo 2).

En este caso, no encontramos correlación entre el nadir de ACTH y el tiempo en horas empleado hasta alcanzarlo (Spearman test; $p>0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 94 del anexo 2.

Figura 33. Correlación Nadir Cortisol y Nadir ACTH. Fuente: Tabla 94 (anexo 2)



Existe correlación entre el nadir de cortisol y el nadir de ACTH (Spearman test; $p<0,05$), con un coeficiente de correlación de 0,656 tal y como se puede comprobar en la tabla 95 del anexo 2.

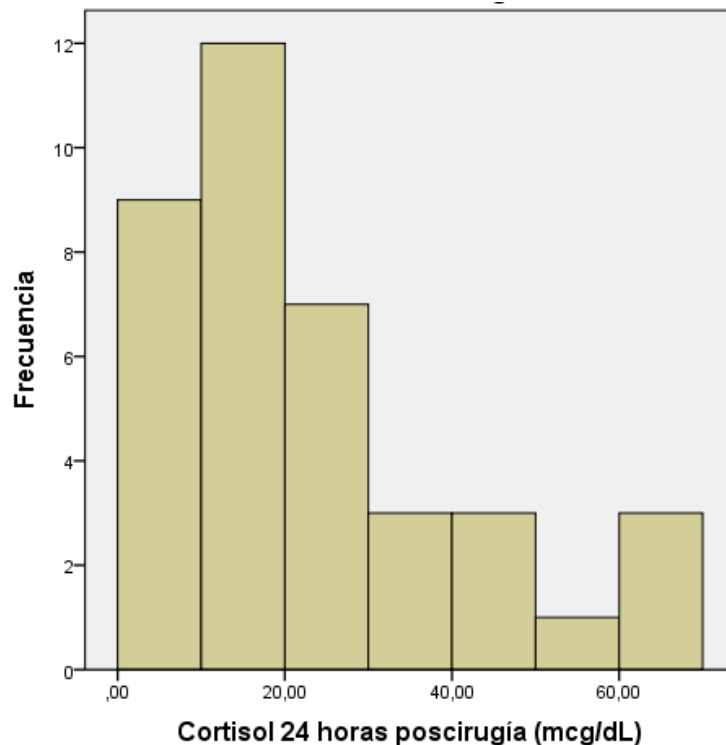
5.3.6.3. Cortisol a las 24 y 48 horas postcirugía.

Tabla 37. Cortisol a las 24 y 48 horas postcirugía. Fuente: Tablas 96 y 97 (anexo 2)

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Cortisol 24 horas (mcg/dL)	65	16,46	18,63	,60	68,00
Cortisol 48 horas (mcg/dL)	65	12,90	14,13	,30	61,50

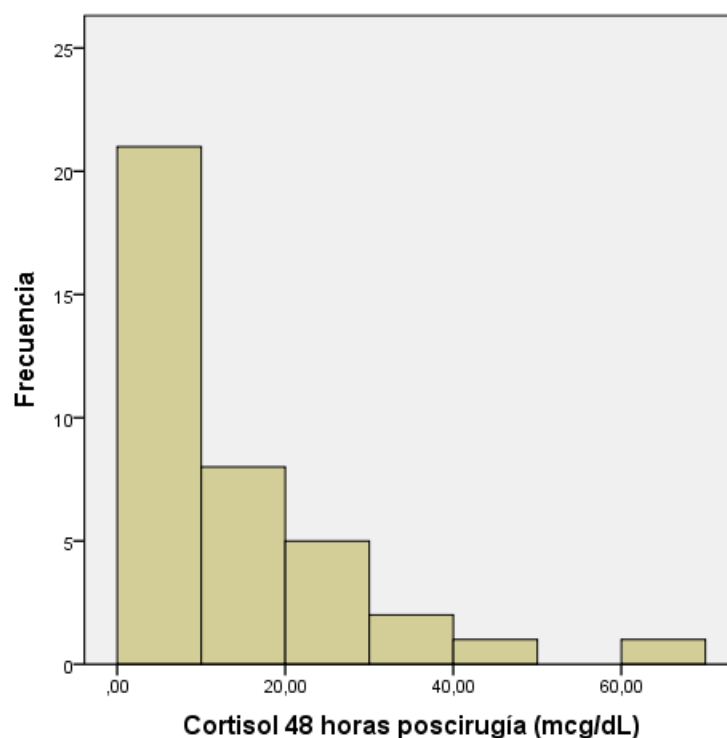
*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 34. Histograma del cortisol a las 24 horas postcirugía. Fuente: Tabla 96 (anexo 2)



El cortisol a las 24 horas postcirugía medio se sitúa en 22,92 mcg/dL (DT=18,84) y la mitad de los sujetos tienen un cortisol a las 24 horas postcirugía inferior a 17,75 mcg/dL. El valor máximo es de 68 mcg/dL y el mínimo de 0,70 mcg/dL. La distribución del tamaño se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p > 0,05$), como se puede comprobar en la figura 34 y la tabla 98 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y el cortisol a las 24 horas postcirugía (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 99 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el cortisol a las 24 horas postcirugía de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 100 del anexo 2.

Figura 35. Histograma del cortisol a las 48 horas. Fuente: Tabla 97 (anexo 2)



El cortisol a las 48 horas postcirugía medio se sitúa en 12,99 mcg/dL (DT=14,03) y la mitad de los sujetos tienen un cortisol a las 24 postcirugía inferior a 6,75 mcg/dL. El valor máximo es de 61,50 mcg/dL y el mínimo de 0,30 mcg/dL. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,01$), como se puede comprobar en la figura 35 y la tabla 98 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y el cortisol a las 48 horas postcirugía (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 101 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el cortisol a las 48 postcirugía de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 102 del anexo 2.

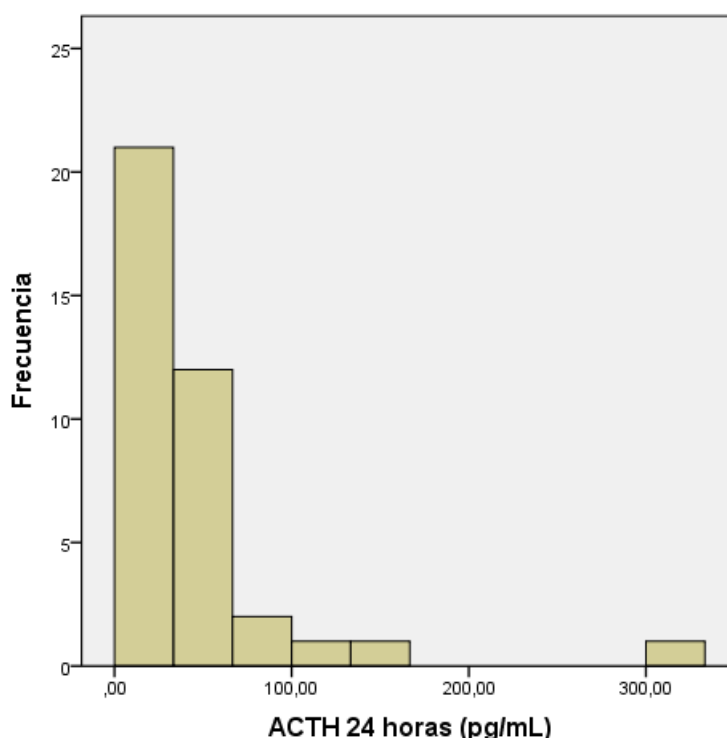
5.3.6.4. ACTH a las 24 y 48 horas postcirugía.

Tabla 38. ACTH a las 24 y 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 103 y 104 (anexo 2).

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
ACTH 24 horas (pg/mL)	65	33,49	43,57	1,10	305,50
ACTH 48 horas (pg/mL)	65	36,08	48,65	0,00	264,80

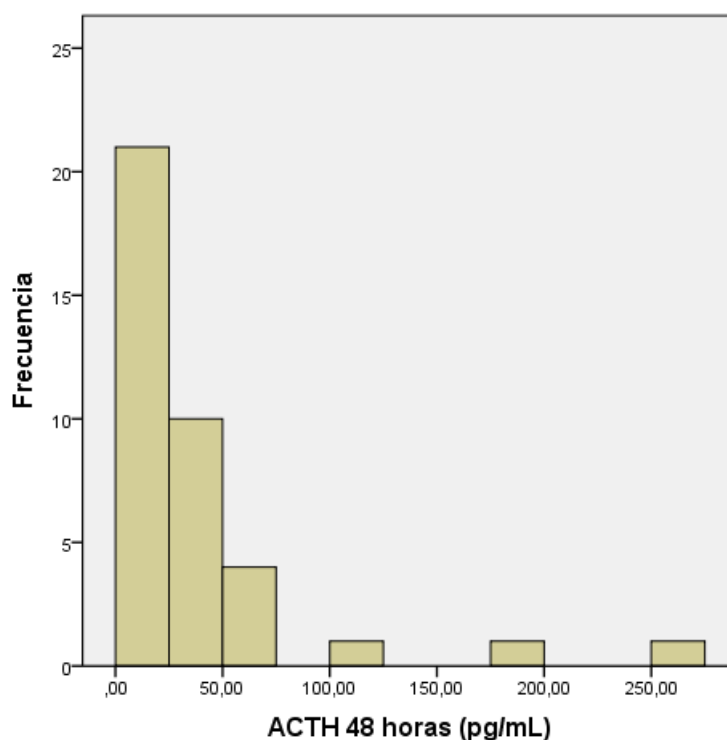
*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 36. Histograma de la ACTH a las 24 horas postcirugía. Fuente: Tabla 103 (anexo 2).



La ACTH a las 24 postcirugía media se sitúa en 44,76 pg/mL (DT=52,89) y la mitad de los sujetos tienen una ACTH a las 24 horas postcirugía inferior a 30,80 pg/mL. El valor máximo es de 305,50 pg/mL y el mínimo de 1,10 pg/mL. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,01$), como se puede comprobar en la figura 36 y la tabla 105 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y la ACTH a las 24 horas postcirugía (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 106 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre la ACTH a las 24 horas postcirugía de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 107 del anexo 2.

Figura 37. Histograma de la ACTH a las 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 104 (anexo 2)



La ACTH a las 48 postcirugía media se sitúa en 38,40 pg/mL (DT=49,75) y la mitad de los sujetos tienen una ACTH a las 48 horas postcirugía inferior a 23,62 pg/mL. El valor máximo es de 264,80 pg/mL y el mínimo de 0,00 pg/mL. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,01$), como se puede comprobar en la figura 37 y la tabla 105 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y la ACTH a las 48 horas postcirugía (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 108 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre la ACTH a las 48 horas postcirugía de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 109 del anexo 2.

5.3.6.5. Velocidades de variación de cortisol y ACTH plasmáticos tras la cirugía.

5.3.6.5.1. Velocidades de variación de cortisol plasmático tras la cirugía.

5.3.6.5.1.1. Velocidad hasta nadir.

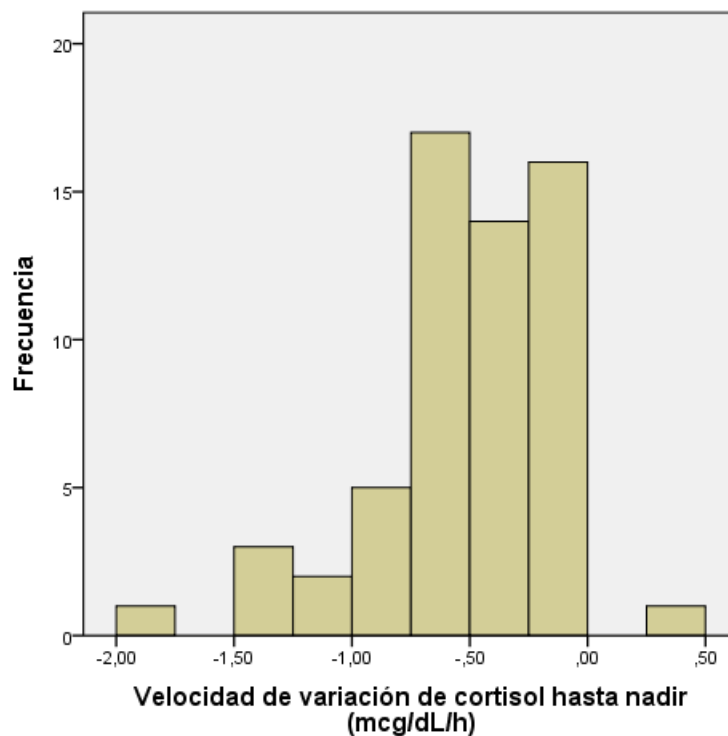
Tabla 39. Velocidad de variación de cortisol plasmático hasta nadir.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Velocidad cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	65	-0,51	0,40	-1,97	,33

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 38. Histograma velocidad de variación de cortisol hasta nadir.

Fuente: Tabla 110 (anexo 2)



La velocidad de variación de cortisol hasta nadir media se sitúa en $-0,51$ mcg/dL/h ($DT=0,39$) y la mitad de los sujetos tienen una velocidad inferior a $-0,44$ mcg/dL/h. El valor máximo es de $0,33$ mcg/dL/h y el mínimo de $-1,97$ mcg/dL/h. Una velocidad positiva implica ascenso, y negativa descenso. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p<0,01$), como se puede comprobar en la figura 38 y la tabla 111 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y la velocidad de variación de cortisol hasta nadir (Spearman test; $p>0,05$) tal y como se puede

comprobar en la tabla 112 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre la velocidad de variación de cortisol hasta nadir de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 113 del anexo 2.

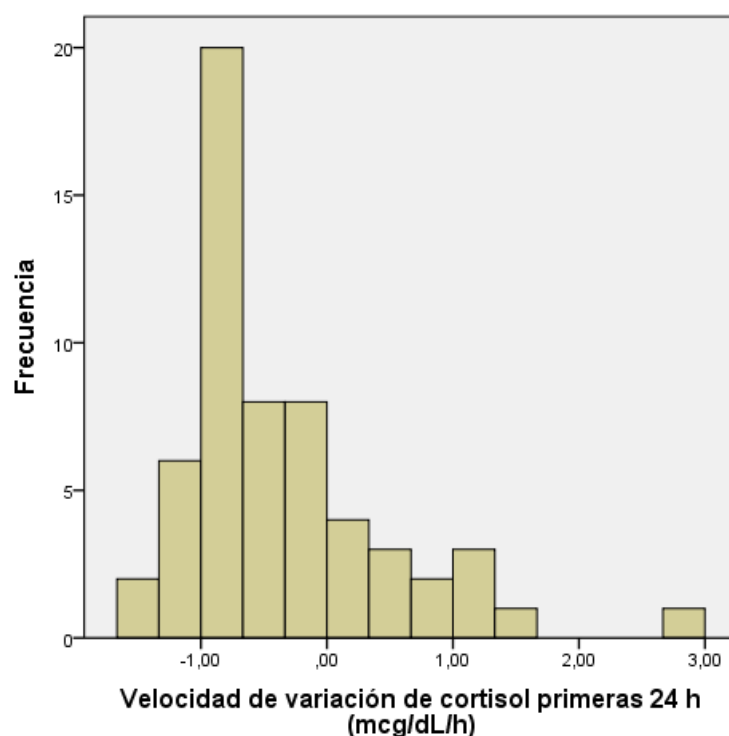
5.3.6.5.1.2. Velocidad primeras 24 horas.

Tabla 40. Velocidad de variación de cortisol plasmático primeras 24 horas.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Velocidad cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	65	-0,36	0,81	-1,50	2,73

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 39. Histograma de la velocidad de variación de cortisol plasmático primeras 24 horas. Fuente: Tabla 114 (anexo 2)



La velocidad de variación de cortisol de las primeras 24 horas media, se sitúa en $-0,36$ mcg/dL/h ($DT=0,81$) y la mitad de los sujetos tienen una velocidad inferior a $-0,63$ mcg/dL/h. El valor máximo es de $2,33$ mcg/dL/h y el mínimo de $-1,50$ mcg/dL/h. Una velocidad positiva implica ascenso, y una negativa descenso. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,01$), como se puede comprobar en la figura 39 y la tabla 115 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y la velocidad de variación de cortisol de las primeras 24 horas (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 116 del anexo 2. Tampoco existen diferencias

estadísticamente significativas entre la velocidad de variación de cortisol de las primeras 24 horas de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 117 del anexo 2.

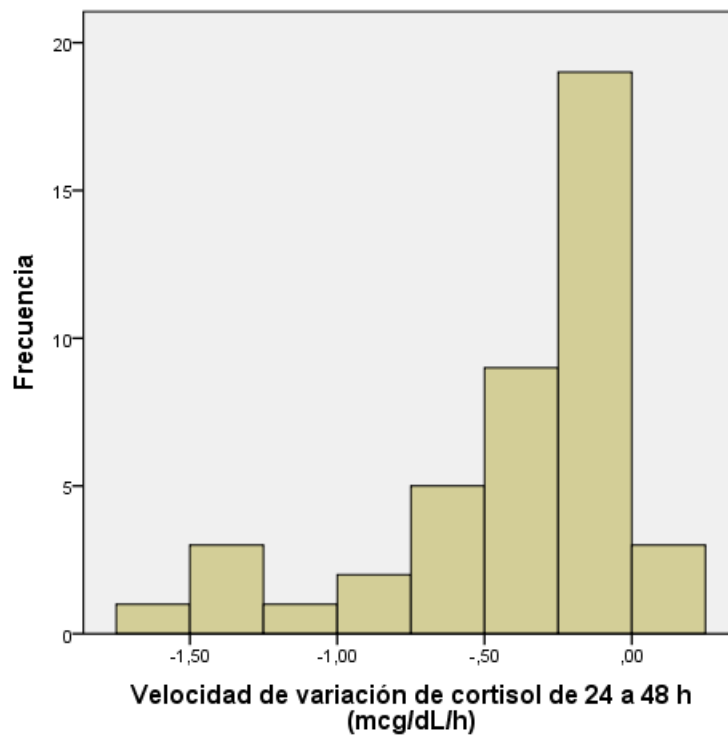
5.3.6.5.1.3. Velocidad 24 a 48 horas postcirugía.

Tabla 41. Velocidad de variación de cortisol entre las 24 y las 48 horas.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Velocidad cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	65	-0,39	0,45	-1,65	,08

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 40. Histograma de la velocidad de variación de cortisol entre las 24 y las 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 118 (anexo 2).



La velocidad de variación de cortisol entre las 24 y las 48 horas media, se sitúa en -0,39 mcg/dL/h (DT=0,45) y la mitad de los sujetos tienen una velocidad inferior a -0,20 mcg/dL/h. El valor máximo es de 0,08 mcg/dL/h y el mínimo de -1,65 mcg/dL/h. Una velocidad positiva implica ascenso, y una negativa descenso. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,01$), como se puede comprobar en la figura 40 y la tabla 119 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y la velocidad de variación de cortisol entre las 24 y las 48 horas (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 120 del anexo 2. Tampoco existen diferencias

estadísticamente significativas entre la velocidad de variación de cortisol entre las 24 y las 48 horas de ambos sexos (T-Student test; $p>0,05$) como se puede comprobar en la tabla 121 del anexo 2.

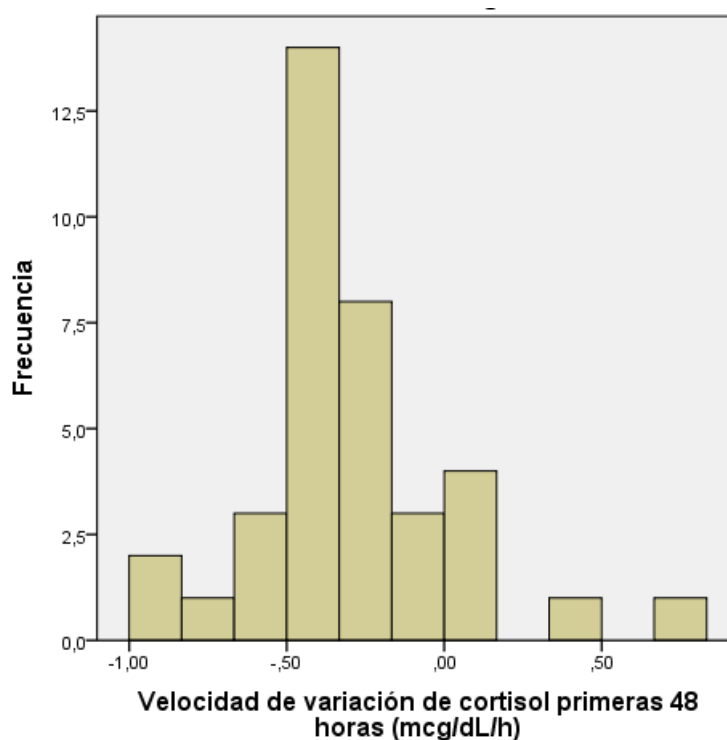
5.3.6.4.1.4. Velocidad primeras 48 horas postcirugía.

Tabla 42. Velocidad de variación de cortisol de las primeras 48 horas postcirugía.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Velocidad cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	65	-0,29	,32	-0,95	,70

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 41. Histograma de la velocidad de variación de cortisol de las primeras 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 122 (anexo 2).



La velocidad de variación de cortisol de las primeras 48 horas media, se sitúa en -0,29 mcg/dL/h (DT=0,32) y la mitad de los sujetos tienen una velocidad inferior a -0,20 mcg/dL/h. El valor máximo es de 0,70 mcg/dL/h y el mínimo de -0,95 mcg/dL/h. Una velocidad positiva implica ascenso, y una negativa descenso. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p<0,01$), como se puede comprobar en la figura 41 y la tabla 123 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y velocidad de variación de cortisol de las primeras 48 horas (Spearman test; $p>0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 124 del anexo 2. Tampoco existen diferencias

estadísticamente significativas entre la velocidad de variación de cortisol de las primeras 48 horas de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 125 del anexo 2.

5.3.6.5.2. Velocidades de variación de ACTH tras la cirugía.

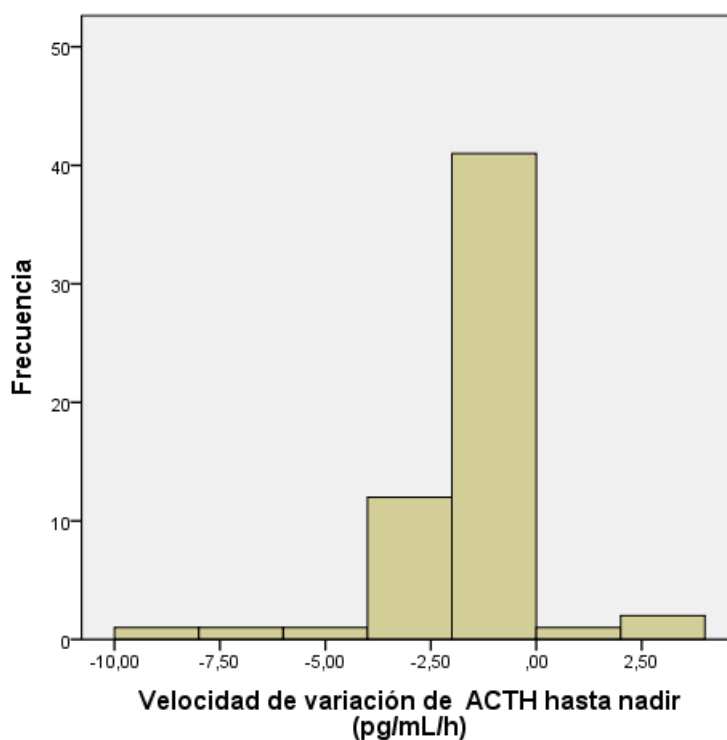
5.3.6.5.2.1. Velocidad hasta nadir.

Tabla 43. Velocidad de variación de ACTH hasta nadir.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	65	-1,40	1,91	-9,46	3,74

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 42. Histograma de la velocidad de variación de ACTH hasta nadir. Fuente: Tabla 126 (anexo 2)



La velocidad de variación de ACTH hasta nadir media se sitúa en $-1,40$ pg/mL/h (DT=1,91) y la mitad de los sujetos tienen una velocidad inferior a $-0,92$ pg/mL/h. El valor máximo es de $3,74$ pg/mL/h y el mínimo de $-9,46$ pg/mL/h. Una velocidad positiva implica ascenso, y negativa descenso. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,01$), como se puede comprobar en la figura 42 y la tabla 127 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y la velocidad de

variación de ACTH hasta nadir (Spearman test; $p>0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 128 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre la velocidad de variación de ACTH hasta nadir de ambos sexos (T-Student test; $p>0,05$) como se puede comprobar en la tabla 129 del anexo 2.

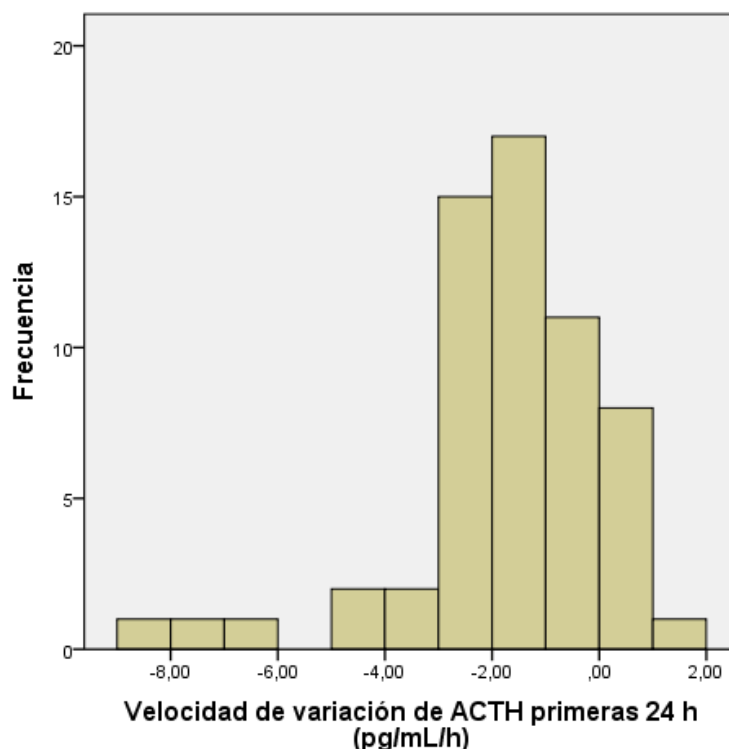
5.3.6.5.2.2. Velocidad primeras 24 horas postcirugía.

Tabla 44. Velocidad de variación de ACTH de las primeras 24 horas postcirugía.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Velocidad ACTH 0-24 h (pg/mL/h)	65	-1,70	1,85	-8,68	1,03

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 43. Histograma de la velocidad de variación de ACTH de las primeras 24 horas postcirugía. Fuente: Tabla 130 (anexo 2)



La velocidad de variación de la ACTH en las primeras 24 horas media, se sitúa en -1,70 pg/mL/h (DT=1,85) y la mitad de los sujetos tienen una velocidad inferior a -1,27 pg/mL/h. El valor máximo es de 1,03 pg/mL/h y el mínimo de -8,68 pg/mL/h. Una velocidad positiva implica ascenso, y una negativa descenso. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p<0,01$), como se puede comprobar en la figura 43 y la tabla 131 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y la velocidad de variación de ACTH de las primeras 24 horas (Spearman test; $p>0,05$) tal y como se

puede comprobar en la tabla 132 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre la velocidad de variación de ACTH de las primeras 24 horas de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 133 del anexo 2.

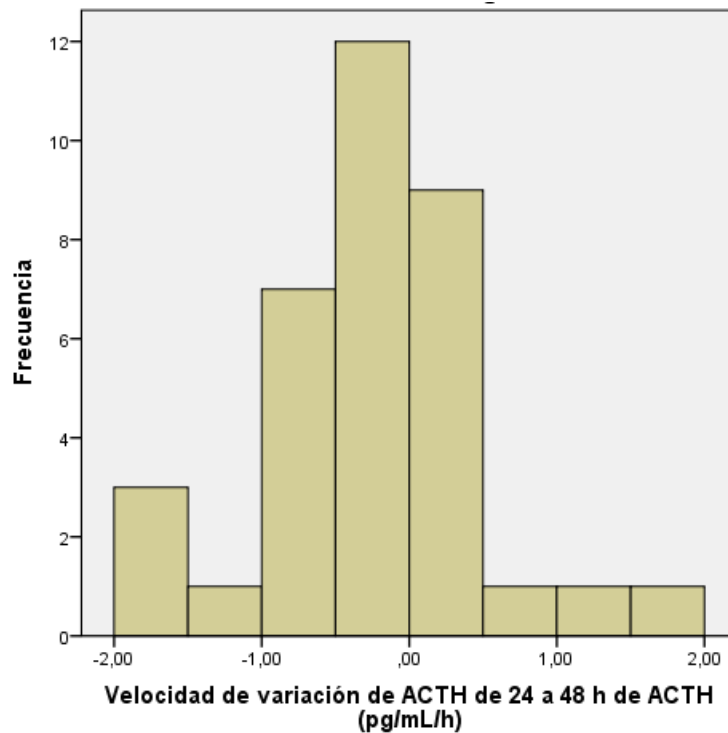
5.3.6.5.2.3. Velocidad 24 a 48 horas.

Tabla 45. Velocidad de variación de ACTH entre las 24 y 48 horas postcirugía.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Velocidad 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	65	-0,24	0,73	-1,70	1,84

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 44. Histograma de la velocidad de variación de ACTH entre las 24 y 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 134 (anexo 2)



La velocidad de velocidad de variación de ACTH entre las 24 y 48 horas media, se sitúa en -0,24 pg/mL/h (DT=0,73) y la mitad de los sujetos tienen una velocidad inferior a -0,16 pg/mL/h . El valor máximo es de 1,84 pg/mL/h y el valor mínimo de -1,70 pg/mL/h. Una velocidad positiva implica ascenso, y una negativa descenso. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,01$), como se puede comprobar en la figura 44 y la tabla 135 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y la velocidad de variación de ACTH entre las 24 y las 48 horas

(Spearman test; $p>0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 136 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre la velocidad de variación de ACTH entre las 24 y las 48 horas de ambos sexos (T-Student test; $p>0,05$) como se puede comprobar en la tabla 137 del anexo 2.

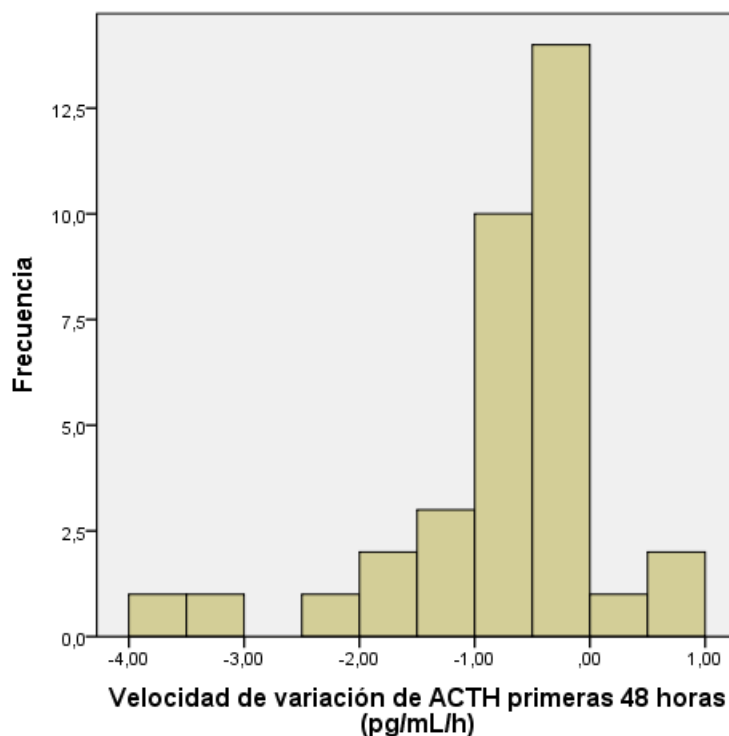
5.3.6.5.2.4. Velocidad primeras 48 horas postcirugía.

Tabla 46. Velocidad de variación de ACTH de las primeras 48 horas postcirugía.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Velocidad ACTH 0-48 h (pg/mL/h)	65	-0,74	0,93	-3,98	,95

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 45. Histograma de la velocidad de variación de ACTH de las primeras 48 horas postcirugía. Fuente: Tabla 138 (anexo 2)



La velocidad de variación de ACTH de las primeras 48 horas media, se sitúa en $-0,74$ pg/mL/h ($DT=0,93$) y la mitad de los sujetos tienen una velocidad inferior a $-0,52$ pg/mL/h. El valor máximo es de $0,95$ pg/mL/h y el mínimo de $-3,98$ pg/mL/h. Una velocidad positiva implica ascenso, y una negativa descenso. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p<0,01$), como se puede comprobar en la figura 45 y la tabla 139 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y velocidad de variación de ACTH de las primeras 48 horas (Spearman test; $p>0,05$) tal y como se

puede comprobar en la tabla 140 del anexo 2. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre la velocidad de variación de ACTH de las primeras 48 horas de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 141 del anexo 2.

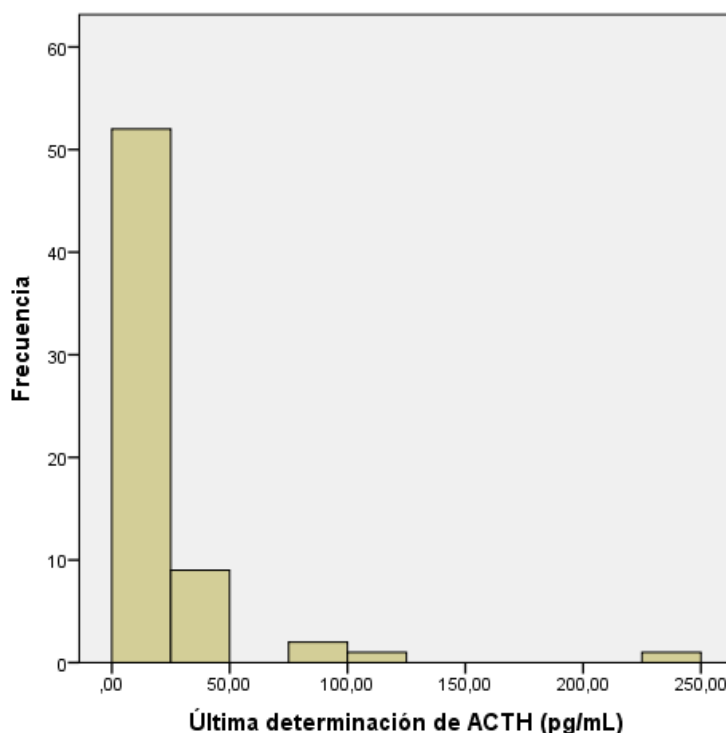
5.3.6.6. Última determinación de ACTH.

Tabla 47. Última determinación de ACTH.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Última determinación de ACTH (pg/mL)	65	21,01	34,84	1,10	241,40
Tiempo (horas)	63	136,54	53,07	39	352

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 46. Histograma de la última determinación de ACTH (pg/mL). Fuente: Tabla 142 (anexo 2)

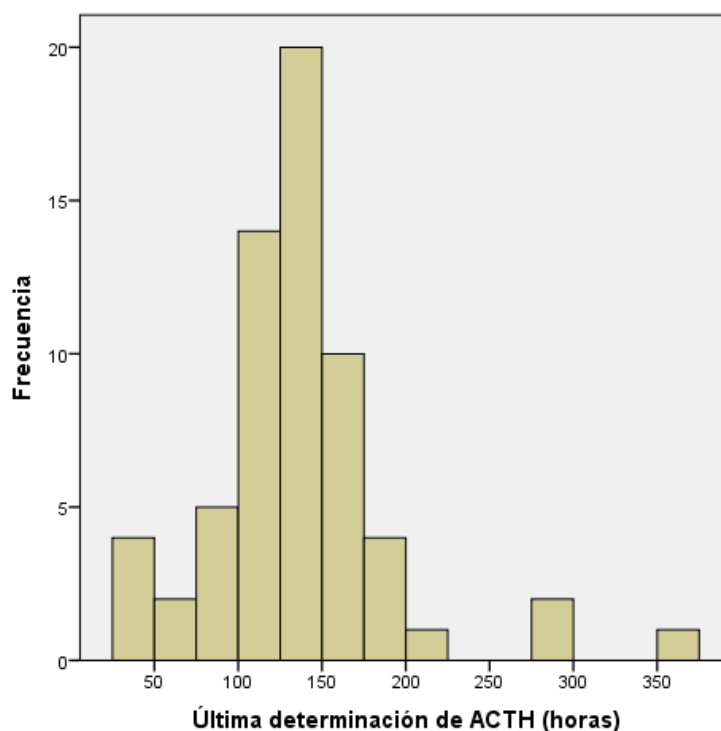


El valor medio de la última determinación de ACTH se sitúa en 21,01 pg/mL (DT=34,84) y la mitad de los sujetos tienen un valor de ACTH inferior a 11,6 pg/mL. El valor máximo es de 241,4 pg/mL y el mínimo de 1,1 pg/mL. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,05$), como se puede comprobar en la figura 46 y la tabla 143 del anexo 2.

No existe correlación entre la edad de los sujetos y el valor medio de la última determinación de ACTH (Spearman test; $p>0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 144 del anexo 2. Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre el valor de la última determinación de ACTH de ambos sexos (T-Student test; $p>0,05$) como se puede comprobar en la tabla 145 del anexo 2.

Figura 47. Histograma del tiempo de determinación de la última ACTH.

Fuente: Tabla 142 (anexo 2)

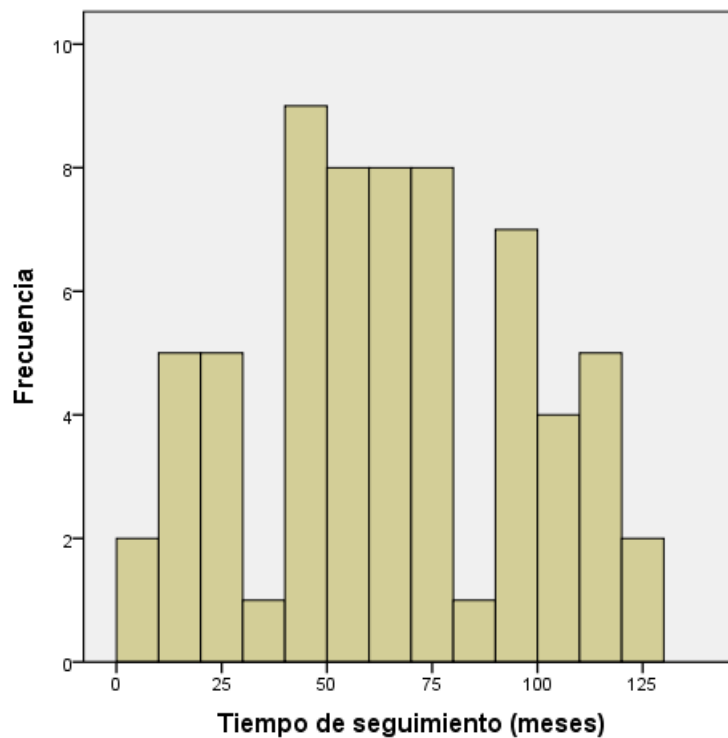


El valor medio del tiempo de alta hospitalaria se sitúa en 136,54 h (DT=53,07) y la mitad de los sujetos tienen un tiempo de alta inferior a 136 h. El valor máximo es de 352 h y el mínimo de 39 h. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p<0,05$), como se puede comprobar en la figura 47 y la tabla 143 del anexo 2.

No existe correlación entre la edad de los sujetos y el valor medio del tiempo de alta (Spearman test; $p>0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 146 del anexo 2. Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre el valor de tiempo de alta de ambos sexos (T-Student test; $p>0,05$) como se puede comprobar en la tabla 145 del anexo 2.

5.3.7. Tiempo de seguimiento.

Figura 48. Histograma del tiempo medio de seguimiento en meses.
Fuente: Tabla 147 (anexo 2)



El tiempo medio de seguimiento, se sitúa en 64,18 meses (DT=32,53) y la mitad de los sujetos tienen un tiempo de seguimiento inferior a 64 meses. El valor máximo es de 127 meses y el mínimo de 4 meses. La distribución del tamaño se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p > 0,05$), como se puede comprobar en la figura 48 y la tabla 148 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y el tiempo de seguimiento (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 149 del anexo 2.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de seguimiento en remisión de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 150 del anexo 2.

5.3.8. Impacto de la resección transesfenoidal en el curso clínico de la EC.

5.3.8.1. Persistencia de la EC tras la cirugía.

Persistencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.	Frecuencia
No	58 (89,2%)
Sí	7 (10,8%)

Figura 49. Persistencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía. Fuente: Tabla 151

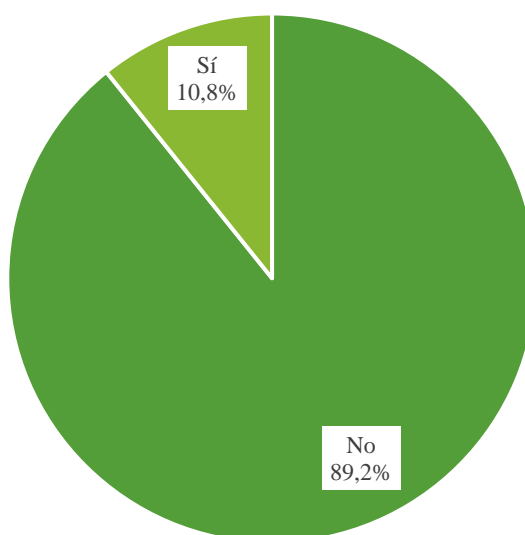


Tabla 48. Persistencia de la EC tras cirugía según el sexo.
Fuentes: Tablas 152 y 153 (anexo 2).

Sexo	Persistencia de la EC tras la cirugía		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	11	1	0,763
Mujer	47	6	

*SE: significación estadística (Chi² test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre la persistencia de la EC tras la cirugía de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p > 0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las

edades de los sujetos y la persistencia de la EC tras la cirugía (T-Student test; $p>0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 154 del anexo 2.

5.3.8.1.1. Evolución de casos con persistencia de la EC tras la resección transesfenoidal.

1.- CASO 2 BIS.

- **Mujer de 42 años, con microadenoma de 8 mm intervenido en 2007.** Cumplió criterios de remisión inicial.
- **Recurrencia de la EC a los 45 meses (abril 2010).** RM: próximo al seno cavernoso izquierdo se observa pequeña imagen nodular de 3 mm, con captación de contraste retardada que podría corresponder a un microadenoma.
- **Reintervención junio 2011.**
 - Se extirpó tejido que ocupaba la vertiente izquierda de la silla turca, sin poder identificar claramente tejido de aspecto tumoral.
 - En la RM hipofisaria postquirúrgica, en el lecho quirúrgico de la intervención e infiltrándose hacia el seno cavernoso izquierdo, se observa foco de tejido con intensidad de señal menor que el de la hipófisis y sin captación de contraste que podría tratarse de resto-recidiva.
 - Persistencia de la EC
- **Tratamiento farmacológico** con ketoconazol 400 mg/día y cabergolina 2 mg/semana.
- Posteriormente tratada con **radiocirugía estereotáxica**. A los 2 años, se pudo retirar el tratamiento farmacológico, y tres años después presentó **criterios de remisión** y precisa tratamiento con glucocorticoides desde entonces, por insuficiencia suprarrenal secundaria.

2.- CASO 18 BIS

- **Mujer de 53 con macroadenoma hipofisario intervenida en enero 2009.** Cumplió criterios de remisión inicial.
- **Recurrencia de la EC** a los 26 meses.
- **Reintervención en julio 2011.**
 - No se identifica tejido tumoral en la cirugía.
 - Persistencia de la EC.
- **Tratamiento farmacológico** con ketoconazol 600 mg/día, cabergolina 1,5 mg/semana y metirapona 500 mg/día.
- **Radioterapia estereotáxica** en marzo 2012.
- **Exitus** a los 49 meses de la segunda cirugía. Se desconocen las causas, al no poder acceder a la historia por pertenecer a otro hospital.

3.- CASO 34.

- **Mujer de 42 años con macroadenoma hipofisario con compresión quiasma intervenida en noviembre 2004 por vía transesfenoidal sublabial en otro hospital.**
 - Recurrencia en marzo 2006, con cuadrantanopsia temporal superior en OD.
 - RM 2006: recidiva tumoral de 21 mm que comprime quiasma y ocupa cisterna supraselar.
 - Tratada con ketoconazol y cabergolina.
 - Radioterapia externa
 - Reducción de tamaño tumoral y mejoría del campo visual 3 años después.
 - Gestación en 2009, retirándose tratamiento durante embarazo, con parto en marzo 2010 sin complicaciones.
 - Deterioro clínico en septiembre 2010: se reinicia ketoconazol y cabergolina, y se remite a Hospital Universitario de la Ribera para valorar reintervención.
 - RM 2010: similar a la del 2006.

- **Intervenida en agosto 2011 en Hospital Universitario de la Ribera.**
 - Amplia resección de la recidiva tumoral; vía de abordaje transesfenoidal transnasal.
 - No insuficiencia suprarrenal secundaria posquirúrgica.
 - RM tras cirugía, muestra área hipodensa de 9x9 mm y en localización superior e izquierda se observa un foco hipointenso de 9x4 mm a valorar evolutivamente, pues podría tratarse de resto lesional o glándula normal.

- **Tratamiento farmacológico**, en su hospital de referencia (Murcia).

4.- CASO 35.

- **Mujer de 68 años, con macroadenoma hipofisario de 13 mm, grado I Knosp, y enfermedad renal crónica en hemodiálisis, intervenida en septiembre 2011**
 - Resección aparentemente completa.
 - Persistencia de la EC.

- **Tratamiento farmacológico** con ketoconazol y cabergolina.

- **Radioterapia estereotáxica fraccionada**, febrero 2012.

- **Suprarrenalectomía bilateral**, septiembre 2012.

- **Síndrome de Nelson 2013**, que se presenta como paresia III par craneal izquierdo, con progresión tumoral e invasión seno cavernoso izquierdo.

- Sigue controles en Murcia.

5.- CASO 40

- **Mujer de 50 años, con microadenoma de 3 mm, intervenida en febrero 2011.**
 - Se identifica adenoma en la cirugía. Resección completa.
 - Persistencia de la EC.

- **Tratamiento farmacológico con ketoconazol** y buen control en último registro en base de datos.

6.- CASO 51.

- **Hombre de 63 años, sin imagen de adenoma en la RM.** Cateterismo de senos petrosos con hipersecreción central de ACTH y lateralización derecha.
- **Cirugía en febrero 2014.**
 - Hemihipofisectomía, no se identifica adenoma.
 - Persistencia de la EC tras la cirugía
 - RM posquirúrgica sin imagen tumoral
- **Tratamiento farmacológico** con ketoconazol hasta alcanzar dosis de 1200 mg/día y cabergolina hasta 4,5 mg/semana.
- **Radiocirugía estereotáxica**, julio 2014. Se suspende ketoconazol en septiembre 2015 manteniendo solo cabergolina 1.5 mg/semana. En noviembre 2015, control de CLU normal.
- **Enero 2016 reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que precisa corticoterapia.**
 - **Desde entonces, clínica de miopatía e hipokalemia grave.**
 - Tras lavado de corticoides exógenos se confirma recidiva de Cushing ACTH dependiente y se inicia ketoconazol 600 mg/día y cabergolina 1,5 mg/semana.
 - En TC: pequeño nódulo pulmonar en lóbulo superior derecho (LSD) de 7 mm, inespecífico que requiere controles sucesivos.
- **Ante mal control clínico:** se aumenta ketoconazol a 1200 mg/día y cabergolina a 5 mg/semana. Precisa asociar pasireotida 900 mg/12 h subcutánea por mala respuesta.
- **Suprarrenalectomía bilateral en marzo 2016**, ante ausencia de respuesta y empeoramiento situación clínica. Tras cirugía mejoría clínica, con buen control con terapia sustitutiva con glucocorticoides.
- **TC torácico en julio 2016:** aumento marcado del nódulo sólido en LSD, midiendo 20 x 22 x 23 mm con contornos espiculados.
- **Cirugía torácica con lobectomía en agosto de 2016:** con diagnóstico de anatomía patológica de tuberculoma con inmunohistoquímica negativa para ACTH.
- En último control registrado, remisión de la EC.

7.- CASO 52 BIS.

- **Mujer de 23 años de edad**, con síndrome de Romberg Parry (hemiatrofia facial derecha), con **microadenoma hipofisario de 8 mm.**
- **Primera cirugía en junio de 2014**
 - Identificación del adenoma y resección completa.
 - Remisión de la enfermedad
- **Recurrencia en julio 2015** con recidiva tumoral en RM hipofisaria.
- **Reintervención en marzo 2016.**
 - Persistencia de enfermedad activa y resto tumoral
 - Tratamiento farmacológico con ketoconazol y cabergolina.
- **Radiocirugía estereotáxica en julio 2016.**

5.3.8.2. Remisión precoz de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.

Remisión precoz de la EC tras la cirugía.	Frecuencia
No	27 (41,5%)
Sí	38 (58,5%)

Figura 50. Remisión precoz de la enfermedad de Cushing tras la cirugía. Fuente: Tabla 155 (anexo 2)

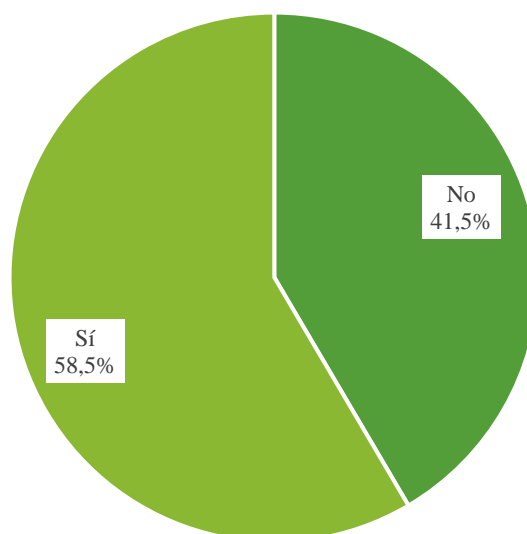


Tabla 49. Remisión precoz de la enfermedad de Cushing tras la cirugía según el sexo.
Fuente: Tablas 156 y 157 (anexo 2).

Sexo	Remisión precoz de la EC tras la cirugía		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	6	6	0,510
Mujer	21	32	

*SE: significación estadística (Chi² test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre la remisión precoz de la EC tras la cirugía de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p > 0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y remisión precoz tras la cirugía (T-Student test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 158 del anexo 2.

5.3.8.2.1. Casos que cumplen parcialmente los criterios de remisión precoz.

A continuación, se describen dos casos que no alcanzaron el valor de nadir de cortisol, < 2 mcg/dL, pero precisaron tratamiento con glucocorticoides al alta hospitalaria.

1.- CASO 13

- Hombre de 21 años, con macroadenoma hipofisario de 12*15 mm con extensión a seno cavernoso derecho sin sobrepasar la línea de carótida intracavernosa
- Cirugía en abril 2008.
 - Resección parcial apreciándose restos en seno cavernoso derecho rodeando carótida interna.
 - Tras cirugía nadir de cortisol 10,2 mcg/dL.
 - A su alta hospitalaria, se pauta 10 mg de hidrocortisona/día que se suspende al mes de la cirugía para reevaluar, confirmándose elevación de cortisol libre urinario y ausencia de supresión tras dexametasona.
- Tratamiento médico con cabergolina con buen control del hipercortisolismo.
- Radiocirugía en octubre 2008.
- Se suspende cabergolina en 2012. Desde entonces eucortisolismo sin precisar tratamiento frenador ni sustitutivo con glucocorticoides

2.- CASO 7

- Hombre de 34 años con enfermedad de Cushing sin imagen en RM. Cateterismo de senos petrosos que confirma origen central.
- Cirugía en junio 2007:
 - Hemihipofisectomía vía transesfenoidal al no identificarse adenoma basado en resultado de lateralización del cateterismo.
 - Nadir de cortisol 3,07 mcg/dL tras cirugía, iniciándose tratamiento con hidrocortisona 20 mg/día.
- Se retiran corticoides de forma temprana al detectar a los 2 meses hipercortisoluria marcada, confirmándose hipercortisolismo tras su retirada.
- Tratamiento médico con ketoconazol que no tolera, sustituyéndose por cabergolina.
- Radiocirugía en 2011.
- Buen control actual con 1 mg de cabergolina a la semana.

5.3.8.3. Insuficiencia suprarrenal secundaria y tiempo de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.

Tratamiento con glucocorticoides al alta por insuficiencia suprarrenal secundaria	Frecuencia
No	12 (18,5%)
Sí	53 (81,5%)

Figura 51. Tratamiento con glucocorticoides al alta tras la cirugía. Fuente: Tabla 159 (anexo 2).

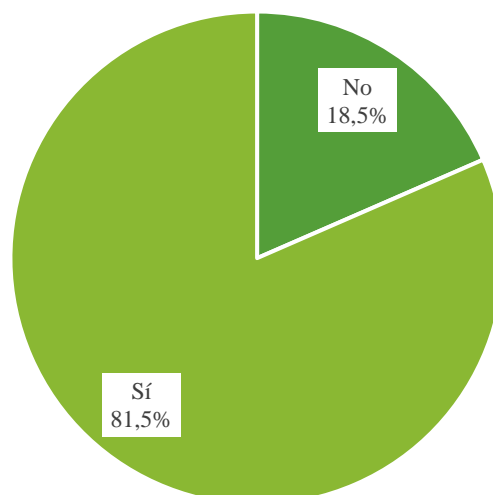


Tabla 50. Tratamiento con glucocorticoides al alta tras la cirugía según el sexo.
Fuente: Tablas 160 y 161 (anexo 2).

Sexo	Tratamiento con glucocorticoides al alta		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	2	10	0,859
Mujer	10	43	

*SE: significación estadística (Chi² test)

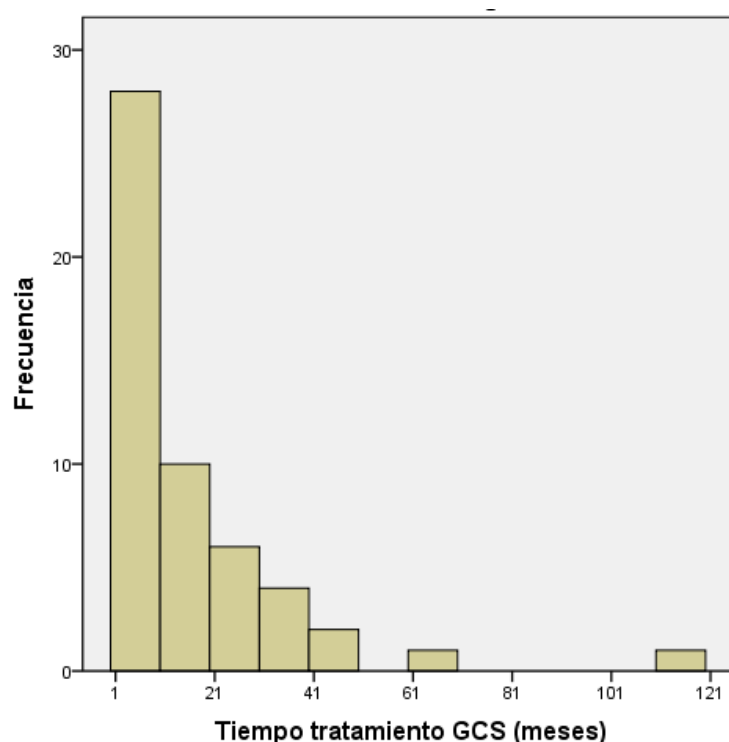
Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre tratamiento con glucocorticoides al alta de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p < 0,01$). Sin embargo, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y remisión precoz tras la cirugía (T-Student test; $p < 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 162 del anexo 2.

Tabla 51. Tiempo de tratamiento con glucocorticoides (GCS).
Fuente: Tabla 163 (anexo 2).

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Tiempo de tratamiento con GCS (meses)	65	16,35	19,73	1	117

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 52. Histograma del tiempo de tratamiento con glucocorticoides (GCS) en meses.
Fuente: Tabla 163 (anexo 2).



El tiempo medio de tratamiento con glucocorticoides, se sitúa en 16,35 meses (DT=32,53) y la mitad de los sujetos tienen un tiempo de seguimiento inferior a 9 meses. El valor máximo es de 117 meses y el mínimo de 1 mes. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,05$), como se puede comprobar en la figura 52 y la tabla 164 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y el tiempo medio de tratamiento con glucocorticoides (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 165 del anexo 2.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo medio de tratamiento con glucocorticoides de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 166 del anexo 2.

5.3.8.4. Remisión tardía de la EC tras la cirugía.

Remisión tardía de la EC tras la cirugía	Frecuencia
No	9 (13,8%)
Sí	56 (86,2%)

Figura 53. Remisión tardía de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.
Fuente: Tabla 167 (anexo 2)

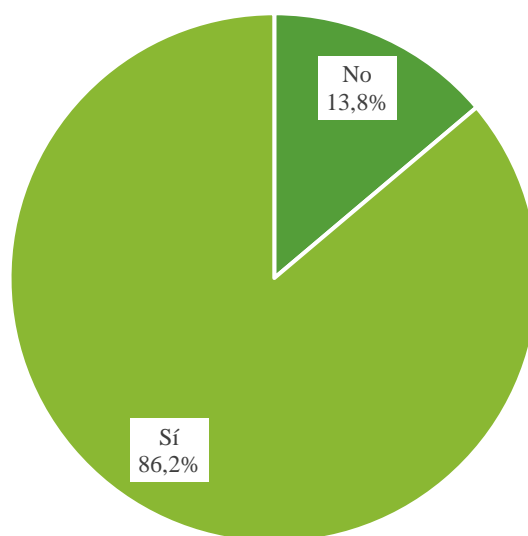


Tabla 52. Remisión tardía de la enfermedad de Cushing tras la cirugía según el sexo.
Fuente: Tablas 168 y 169 (anexo 2).

Sexo	Remisión tardía de la EC tras la cirugía		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	3	9	0,215
Mujer	6	47	

*SE: significación estadística (Chi² test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre la remisión tardía de la EC tras la cirugía de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p > 0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y remisión precoz tras la cirugía (T-Student test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 170 del anexo 2.

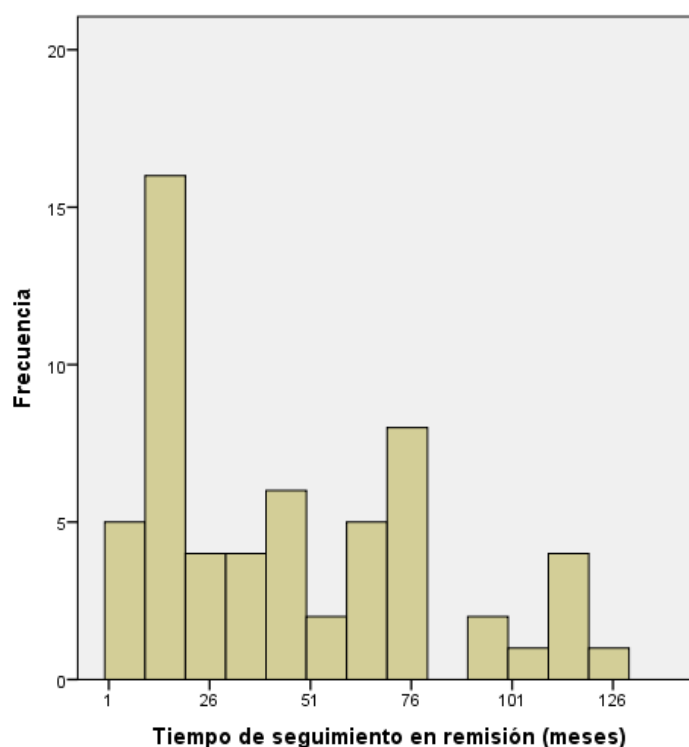
5.3.8.5. Tiempo de seguimiento en remisión.

Tabla 53. Valores del tiempo de seguimiento en remisión (meses).

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Tiempo	58	45,47	34,75	1	127

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 54. Histograma tiempo de seguimiento en meses. Fuente: Tabla 171 (anexo 2)



El tiempo medio de seguimiento en remisión, de la EC tras la cirugía, se sitúa en 45,47 meses (DT=34,75) y la mitad de los sujetos tienen un tiempo de seguimiento inferior a 39,5 meses. El valor máximo es de 127 meses y el mínimo de 1 mes. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,05$), como se puede comprobar en la figura 54 y la tabla 172 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y el tiempo de seguimiento (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 173 del anexo 2.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de seguimiento en remisión de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 174 del anexo 2.

5.3.8.6. Recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.

Recurrencia de la EC tras la cirugía	Frecuencia
No	40 (69%)
Sí	18 (31%)

Figura 55. Recurrencia de la EC tras la cirugía. Fuente: Tabla 175 (anexo 2)

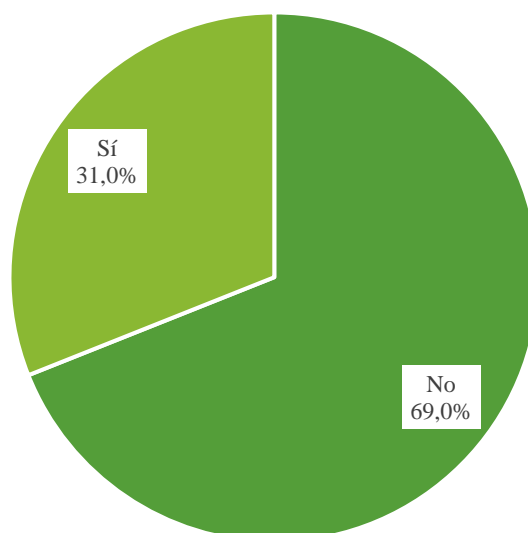


Tabla 54. Recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía según el sexo.
Fuente: Tablas 176 y 177 (anexo 2).

Sexo	Recurrencia de la EC tras la cirugía		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	6	5	0,251
Mujer	34	13	

*SE: significación estadística (Chi2 test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre la recurrencia de la EC tras la cirugía de los diferentes sexos de los sujetos (Chi2 test; $p > 0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y recurrencia tras la cirugía (T-Student test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 178 del anexo 2.

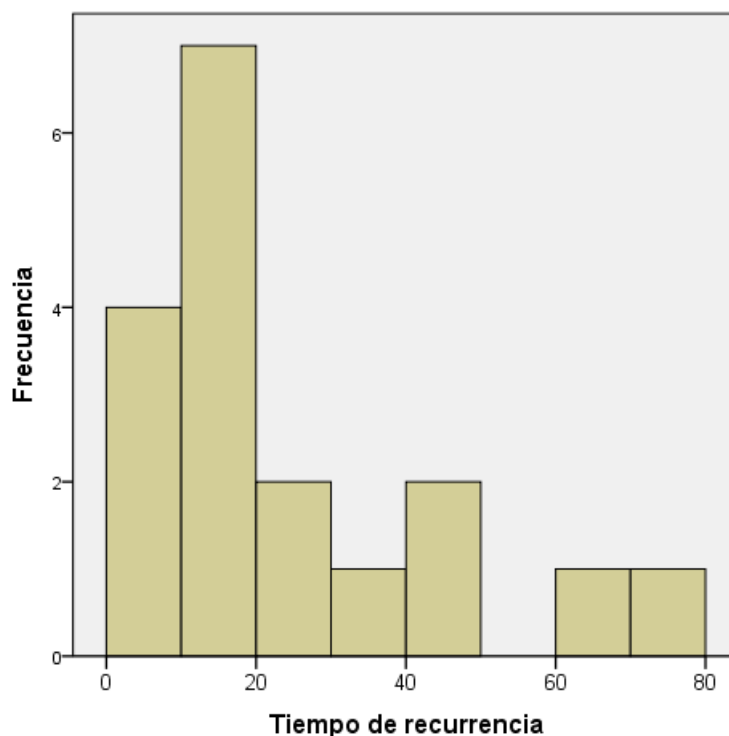
5.3.8.7. Tiempo de recurrencia.

Tabla 55. Valores del tiempo de recurrencia (meses).

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Tiempo de recurrencia (meses)	18	22,89	21,60	1	72

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Figura 56. Histograma del tiempo de recurrencia en meses. Fuente: Tabla 179 (anexo 2)



El tiempo medio de recurrencia de la EC tras la cirugía, se sitúa en 22,89 meses (DT=21,60) y la mitad de los sujetos tienen un tiempo de seguimiento inferior a 15 meses. El valor máximo es de 127 meses y el mínimo de 1 mes. La distribución del tamaño no se asemeja a la distribución normal, lo que queda corroborado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. ($p < 0,05$), como se puede comprobar en la figura 56 y la tabla 180 del anexo 2. No existe correlación entre la edad de los sujetos y el tiempo de recurrencia (Spearman test; $p > 0,05$) tal y como se puede comprobar en la tabla 181 del anexo 2.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de recurrencia de ambos sexos (T-Student test; $p > 0,05$) como se puede comprobar en la tabla 182 del anexo 2.

5.3.9. Reintervención por recurrencia de la enfermedad de Cushing.

Reintervención de la EC	Frecuencia
No	56 (86,2%)
Sí	9 (13,8%)

Figura 57. Reintervención por recurrencia de la EC. Fuente: Tabla 183 (anexo 2)

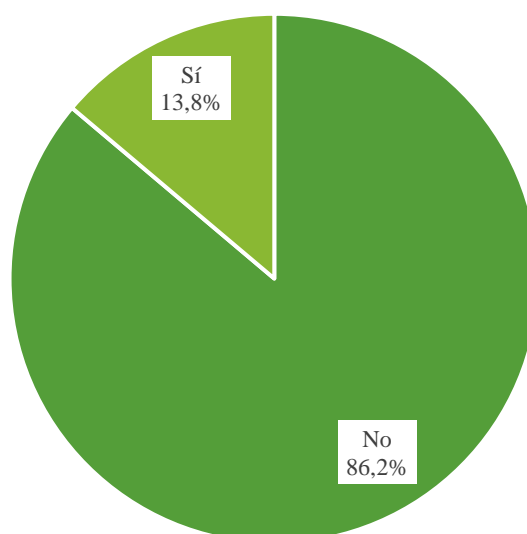


Tabla 56. Reintervención por recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía según el sexo. Fuente: Tablas 184 y 185 (anexo 2).

Sexo	Reintervención por recurrencia de la EC		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	9	3	0,138
Mujer	48	5**	

*SE: significación estadística (Chi² test).

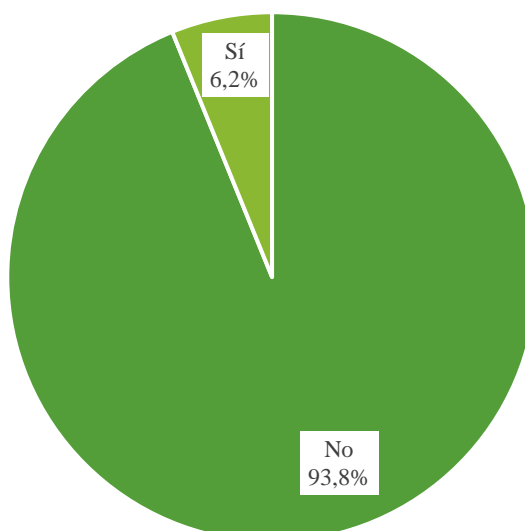
**En una de las pacientes, la reintervención se realizó en su hospital de origen.

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre la reintervención por recurrencia de la EC tras la cirugía de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p > 0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y la reintervención (T-Student test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 186 del anexo 2.

5.3.9. Exitus.

Exitus	Frecuencia
No	61 (6,2%)
Sí	4 (93,8%)

Figura 58. Exitus. Fuente: tabla 187 (anexo 2)



Hubo 4 exitus, a los 4, 12, 41 y 49 meses, fallecidos por neumonía el primer caso y los restantes por cardiopatía isquémica.

Tabla 57. Exitus según el sexo. Fuente: Tablas 188 y 189 (anexo 2).

Sexo	Exitus		SE*(p)
	No	Sí	
Hombre	11	1	0,567
Mujer	50	3	

*SE: significación estadística (Chi² test)

Como podemos observar en la tabla anterior, no encontramos diferencias entre exitus de los diferentes sexos de los sujetos (Chi² test; $p > 0,05$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los sujetos y exitus (T-Student test; $p > 0,05$), tal y como puede comprobarse en la tabla 190 del anexo 2.

5.3.10. Tablas resumen descriptivos.

Tabla 58. Tabla resumen variables prequirúrgicas cualitativas.

		n	Porcentaje
Sexo	Hombre	12	18,5%
	Mujer	53	81,5%
Grado de Peso	Normopeso	4	6,3%
	Sobrepeso grado 1	10	15,9%
	Sobrepeso grado 2	7	11,1%
	Obesidad grado 1	27	42,9%
	Obesidad grado 2	10	15,9%
	Obesidad mórbida	5	7,9%
Diabetes	No	42	64,6%
	Sí	23	35,4%
Hipertensión arterial	No	23	35,9%
	Sí	41	64,1%
Osteoporosis	Se desconoce	41	63,1%
	No	13	20,0%
	Sí	10	15,4%
	Fractura	1	1,5%

		n	Porcentaje
Depresión	Se desconoce	4	6,2%
	No	45	69,2%
	Sí	16	24,6%
Trombosis Venosa Profunda	No	60	92,3%
	Sí	4	6,2%
	Sí tras cirugía	1	1,5%
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	5	7,7%
	No	27	41,5%
	Sí	33	50,8%
Intervención previa en otro centro	No	61	93,8%
	Sí	4	6,2%

Tabla 59. Tabla resumen variables cuantitativas prequirúrgicas.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Edad	65	44	13	17	87
IMC	65	31,9	5,7	21,0	49,0
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	65	27	32	0	120
Tamaño del adenoma en la RM (mm)	65	8	6	0	35
CLU precirugía (mcg/24 horas)	65	391,98	313,12	104,00	1424,85
CLU x VR	65	3,519	2,816	0,862	18,998
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	65	24,66	8,25	14,30	54,60
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	65	74,13	55,59	18,40	311,00

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Tabla 60. Tabla resumen variables quirúrgicas y posquirúrgicas cualitativas

		Recuento (%)
Identificación del adenoma en la cirugía	No	3 (4,6%)
	Sí	62 (95,4%)
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	6 (9,2%)
	Completa	56 (86,2%)
	Hemihipofisectomía	2 (3,1%)
	Identificación de tejido de mínima cantidad y resección	1 (1,5%)
Resto en RM tras cirugía	No	58 (92,1%)
	Sí en silla turca	2 (3,2%)
	No resecable seno cavernoso	3 (4,8%)
Complicaciones postoperatorio inmediato	No	39 (61,9%)
	Diabetes insípida (DI) transitoria	14 (22,2%)
	Fístula líquido cefalorraquídeo (FLCR)	1 (1,6%)
	Atelectasia	1 (1,6%)
	Fracaso renal agudo y gastroenteritis aguda.	1 (1,6%)
	Edema y quemosis ocular	2 (3,2%)
	Hemorragia subaracnoidea + FLCR	1 (1,6%)
	Crisis convulsiva	1 (1,6%)
	Fiebre	1 (1,6%)
	Hiponatremia corregida con corticoides	1 (1,6%)
	DI definitiva	1 (1,6%)
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	9 (14,5%)
	ACTH positiva	48 (77,4%)
	ACTH positivo muy débil	1 (1,6)
	No valorable/No realizada	2 (3,2%)
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	2 (3,2%)

Tabla 61. Tabla resumen variables cuantitativas de la evolución posquirúrgica del cortisol y ACTH plasmáticos.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Nadir cortisol (mcg/dL)	65	4,83	7,75	0,30	39,70
Nadir cortisol (tiempo horas)	65	56,7	34,6	16,0	170,0
Nadir ACTH (pg/mL)	65	21,17	35,09	1,10	241,40
Nadir ACTH (tiempo horas)	65	53,6	36,3	10,0	162,0
Cortisol 24 horas (mcg/dL)	65	16,46	18,63	0,60	68,00
Cortisol 48 horas (mcg/dL)	65	12,90	14,13	0,30	61,50
ACTH 24 horas (pg/mL)	65	33,49	43,57	1,10	305,50
ACTH 48 horas (pg/mL)	65	36,08	48,65	,00	264,80
Velocidad variación cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	65	-0,51	0,40	-1,97	0,33
Velocidad variación cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	65	-0,036	0,81	-1,50	2,73
Velocidad variación cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	65	-0,39	0,45	-1,65	0,08
Velocidad variación cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	65	-0,29	0,32	-0,95	0,70
Velocidad variación ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	65	-1,40	1,91	-9,46	3,74
Velocidad variación ACTH 0-24 h(pg/mL/h)	65	-1,70	1,85	-8,68	1,03
Velocidad variación 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	65	-0,24	0,73	-1,70	1,84
Velocidad variación ACTH 0-48 h nadir (pg/mL/h)	65	-0,74	0,93	-3,98	0,95
ACTH al alta (pg/mL)	65	21,01	34,84	1,10	241,40
Alta (horas)	65	137	53	39	352

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Tabla 62. Tabla resumen de tiempos de seguimiento, tratamiento con glucocorticoides, remisión y recurrencia.

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Tiempo de seguimiento (meses)	65	64,18	32,53	4,00	127,00
Tiempo tratamiento GCS (meses)	58	13,71	19,03	0,00	117,00
Tiempo de seguimiento en remisión (meses)	58	45,47	34,75	1	127
Tiempo de recurrencia (meses)	18	22,89	21,60	1,00	72,00

*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

Tabla 63. Tabla resumen impacto de la resección transesfenoidal en el curso clínico, y evolución de la EC.

		n	%
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	25	38,5%
	Sí	40	61,5%
Tratamiento GCS al alta	No	10	15,9%
	Sí	53	84,1%
Persistencia tras la cirugía	No	58	89,2%
	Sí	7	10,8%
Criterios de remisión precoz	No	27	41,5%
	Sí	38	58,5%
Criterios de remisión tardía	No	9	13,8%
	Sí	56	86,2%
Recurrencia	No	40	69,0%
	Sí	18	31,0%
Reintervención	No	57	87,7%
	Sí	8	12,3%
Exitus	No	61	93,8%
	Sí	4	6,2%

5.4. Análisis bivalente.

5.4.1. Comparativa entre categorías diagnósticas de RM previa a cirugía.

5.4.1.1. Análisis bivalente variables cualitativas entre categorías diagnósticas de RM previa a cirugía.

A continuación, se presentan los resultados del análisis bivalente (Chi2 test) entre los tres grupos de categorías diagnósticas de RM previa a cirugía: casos con microadenoma, casos con macroadenoma y casos sin imagen.

5.4.1.1.1 Variables prequirúrgicas cualitativas.

Tabla 64. Análisis bivalente variables cualitativas prequirúrgicas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tabla 191 a 196 (anexo 2).

Identificación del adenoma en la RM					
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	SE*(p)
		n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo	Hombre	6 (9,2%)	2 (3,1%)	4 (6,2%)	<0,001
	Mujer	37 (56,9%)	14 (21,5%)	2 (3,1%)	
Intervención previa en otro centro	No	40(61,5%)	15 (23,1%)	6 (9,2%)	0,796
	Sí	3 (4,6%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	4 (6,2%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0,219
	No	18 (27,7%)	5 (7,7%)	4 (6,2%)	
	Sí	21 (32,3%)	11 (16,9%)	1 (1,5%)	

* SE: significación estadística (Chi2 test).

5.4.1.1.2. Variables quirúrgicas cualitativas.

Tabla 65. Análisis bivariante variables cualitativas quirúrgicas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tablas 197 a 204 (anexo 2).

Identificación del adenoma en la RM					
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	SE*(p)
		n (%)	n (%)	n (%)	
Identificación del adenoma en la cirugía	No	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (4,6%)	<0,001
	Sí	43 (66,2%)	16 (24,6%)	3 (4,6%)	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	0 (0,0%)	5 (7,7%)	1 (1,5%)	<0,001
	Completa	42 (64,6%)	11 (16,9%)	3 (3,1%)	
	Hemihipofisectomía	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,1%)	
	Identificación de tejido de mínima cantidad y resección.	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Resto en RM tras cirugía	No	40 (63,5%)	12 (19%)	6 (9,5%)	0,054
	Sí en silla turca	0 (0,0%)	2 (3,2%)	0 (0,0%)	
	No reseccable en seno cavernoso	1 (1,6%)	2 (3,2%)	0 (0,0%)	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	6 (9,7%)	1 (1,6%)	2 (3,2%)	0,423
	ACTH positiva	32 (51,6%)	13 (21%)	3 (4,8%)	
	ACTH positivo muy débil	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	No valorable/No realizada	1 (1,6%)	1 (1,6%)	0 (0%)	
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (1,6%)	

* SE: significación estadística (Chi2 test).

5.4.1.1.3. Variables posquirúrgicas cualitativas.

Tabla 66. Análisis bivalente variables cualitativas posquirúrgicas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tablas 205 a 220 (anexo 2).

Identificación del adenoma en la RM					
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	SE*(p)
		n (%)			
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	12 (18,5%)	10 (15,4%)	3 (4,6%)	0,044
	Sí	31 (47,7%)	6 (9,2%)	3 (4,6%)	
Tratamiento GCS al alta	No	5 (7,9%)	4 (6,3%)	1 (1,6%)	0,459
	Sí	37 (58,7%)	12 (19,0%)	4 (6,3%)	
Persistencia tras la cirugía	No	40 (61,5%)	13 (20,0%)	5 (7,7%)	0,383
	Sí	3 (4,6%)	3 (4,6%)	1 (1,5%)	
Criterios de remisión precoz	No	14 (21,5%)	10 (15,4%)	3 (4,6%)	0,105
	Sí	29 (44,6%)	6 (9,2%)	3 (4,6%)	
Criterios de remisión tardía	No	3 (4,6%)	4 (6,2%)	2 (3,1%)	0,071
	Sí	40 (61,5%)	12 (18,5%)	4 (6,2%)	
Recurrencia	No	29 (50,0%)	7 (12,1%)	4 (6,9%)	0,386
	Sí	11 (19,0%)	6 (10,3%)	1 (1,7%)	
Reintervención	No	37 (56,9%)	14 (21,5%)	6 (9,2%)	0,622
	Sí	6 (9,2%)	2 (3,1%)	0 (0,0%)	
Exitus	No	41 (63,1%)	14 (21,5%)	6 (9,2%)	0,432
	Sí	2 (3,1%)	2 (3,1)	0 (0,0%)	

* SE: significación estadística (Chi2 test)

5.4.1.2. Análisis bivalente variables cuantitativas entre categorías diagnósticas de RM previa a cirugía.

Se presentan los resultados del análisis bivalente comparativo de las variables cuantitativas entre los tres grupos de categorías diagnósticas de RM previa a cirugía: casos con microadenoma, casos con macroadenoma y casos sin imagen.

5.4.1.2.1 Variables prequirúrgicas cuantitativas.

Tabla 67. Análisis bivalente de las variables cuantitativas prequirúrgicas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tablas 221 a 227.

Identificación del adenoma en la RM				
	Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	SE*(p)
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)	
Edad (años)	43 (13)	46 (12)	42 (12)	0,67
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	28 (31)	27 (33)	23 (36)	0,942
IMC (kg/m ²)	31,7 (5,6)	32,9 (6,2)	31,1 (6,3)	0,736
Tiempo de seguimiento (meses)	59 (33)	78 (29)	62 (32)	0,135
CLU x VR	3,78 (3,26)	2,95 (1,36)	3,01 (1,81)	0,624
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	22,18** (4,66)	31,39**(12,60)	26,68 (8,11)	<0,001
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	66,33*** (41,67)	106,10*** (82,09)	50,26*** (33,36)	0,036

DT: Desviación típica. * SE: significación estadística (ANOVA test)

** Diferencias significativas entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,001$. Bonferroni Test; $p < 0,001$).

*** No existen diferencias significativas en el análisis post hoc (Scheffe test; $p > 0,05$. Bonferroni Test; $p > 0,05$).

Figura 59. Diferencias estadísticamente significativas entre las medias de cortisol previo a cirugía (mcg/dL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,01$. En el análisis post hoc, diferencias significativas en las medias de cortisol sérico previo a la cirugía entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,01$. Bonferroni Test; $p < 0,01$). Fuentes: Tablas 225 y 226 (anexo 2).

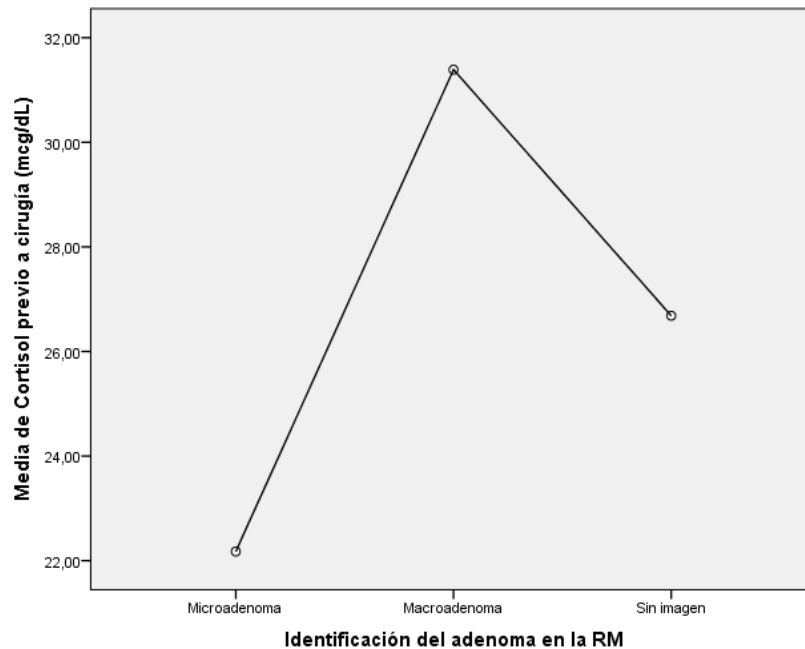
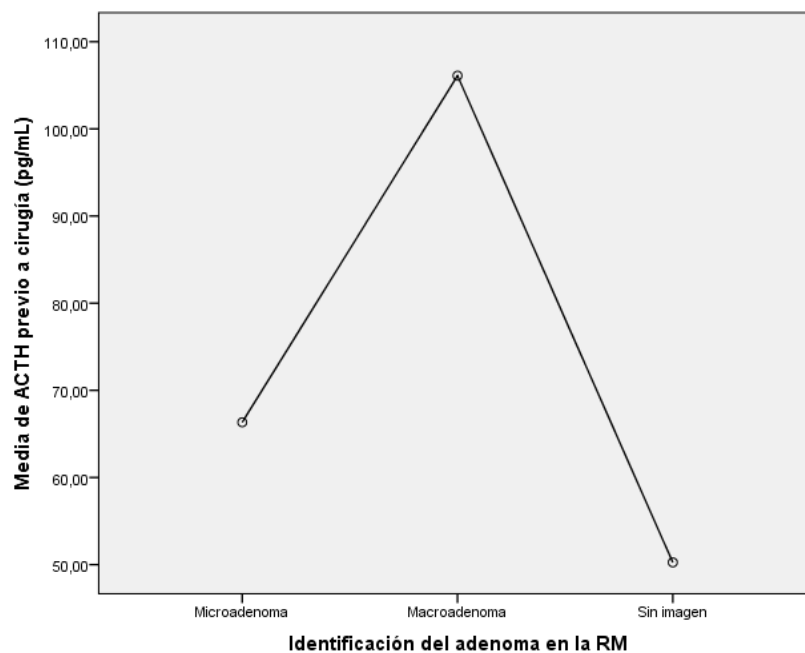


Figura 60. Diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ACTH previa a cirugía (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,01$. En el análisis post hoc, no se encuentran diferencias significativas (Scheffe test; $p < 0,01$. Bonferroni Test; $p < 0,01$). Fuentes: Tablas 225 y 227 (anexo 2).



5.4.1.2.2. Nadir de cortisol y ACTH; cortisol y ACTH a las 24 y 48 horas; y última determinación de ACTH.

Tabla 68. Análisis bivalente de las variables de nadir de cortisol, nadir de ACTH, última determinación de ACTH y sus respectivos tiempos, así como ACTH y cortisol a las 24 y 48 horas entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía.

Fuente: Tablas 228 a 241.

Identificación del adenoma en la RM				
	Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	SE*(p)
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)	
Nadir cortisol (mcg/dL)	2,94*** (4,24)	9,21*** (11,07)	6,75 (12,40)	0,016
Tiempo de nadir de cortisol (horas)	46,6** (28,2)	84,3** (38,7)	56,0 (29,7)	0,001
Cortisol 24 horas (mcg/dL)	11,45* (15,56)	29,62* (21,55)	14,71 (13,99)	0,003
Cortisol 48 horas (mcg/dL)	8,13** (9,52)	19,78** (17,83)	16,92 (14,41)	0,031
Nadir ACTH (pg/mL)	13,98*** (16,14)	43,47*** (61,02)	12,00 (9,10)	0,011
Tiempo de nadir de ACTH (horas)	46,6*** (33,0)	77,7*** (38,9)	38,0 (23,1)	0,006
ACTH 24 horas (pg/mL)	20,18* (15,84)	73,22* (70,42)	20,65 (15,68)	<0,001
ACTH 48 horas (pg/mL)	20,26** (12,82)	60,34 (70,37)	22,09 (23,26)	0,034
Última ACTH (pg/mL)	13,91*** (15,95)	43,47*** (61,02)	12,00 (9,10)	0,010
Tiempo de última ACTH (horas)	130 (52)	162 (54)	111 (37)	0,061

* SE: significación estadística (ANOVA test).

** Diferencias significativas entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test y Bonferroni Test; $p < 0,01$).

*** Diferencias significativas entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test y Bonferroni Test; $p < 0,05$).

Figura 61. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de nadir de cortisol (mcg/dL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$. Bonferroni Test; $p < 0,05$). Fuentes: Tablas 231 y 232 (anexo 2).

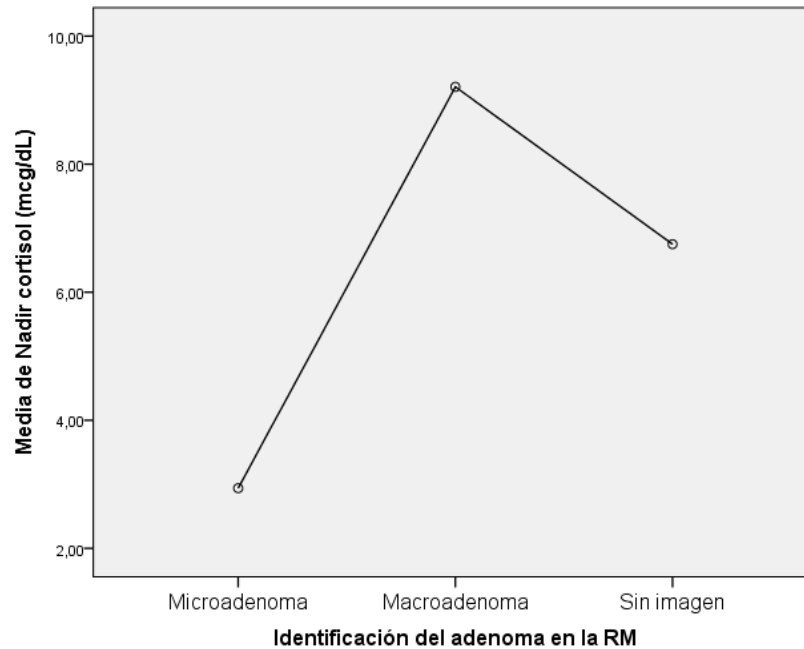


Figura 62. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio del tiempo de nadir de cortisol (horas) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,01$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,01$. Bonferroni Test; $p < 0,001$). Fuentes: Tablas 231 y 233 (anexo 2).

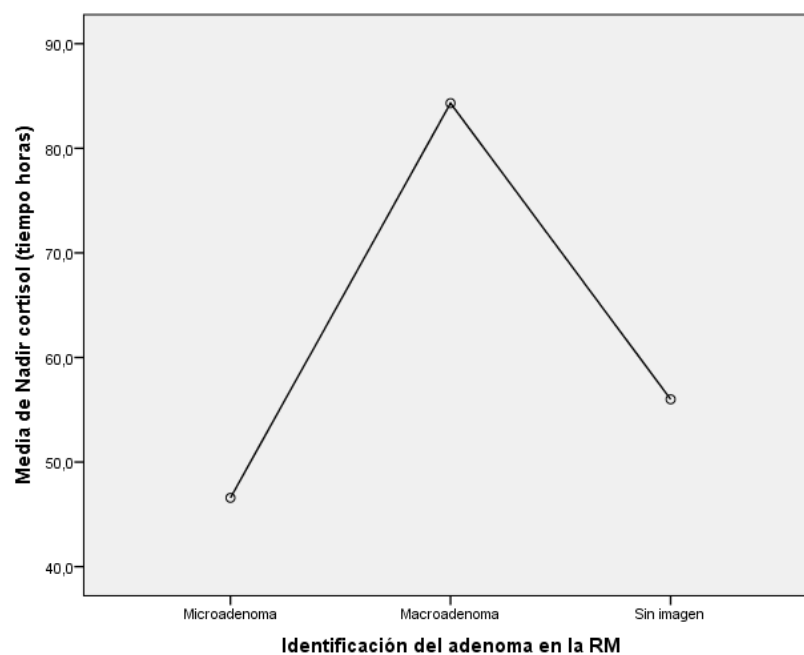


Figura 63. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de cortisol a las 24 horas (mcg/dL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM.

ANOVA test; $p < 0,01$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,01$. Bonferroni Test; $p < 0,01$).

Fuentes: Tablas 237 y 240 (anexo 2).

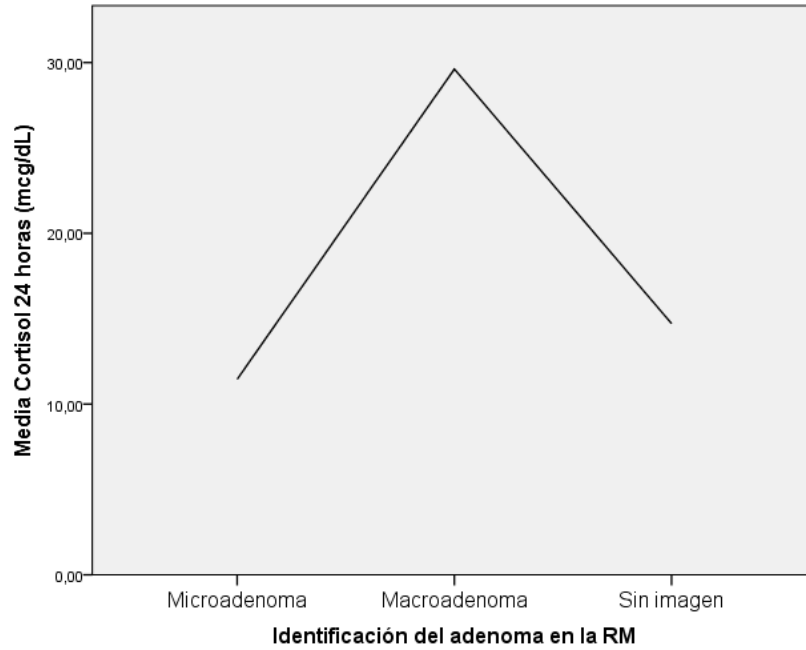


Figura 64. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de cortisol a las 48 horas (mcg/dL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM.

ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$. Bonferroni Test; $p < 0,05$).

Fuentes: Tablas 237 y 241 (anexo 2).

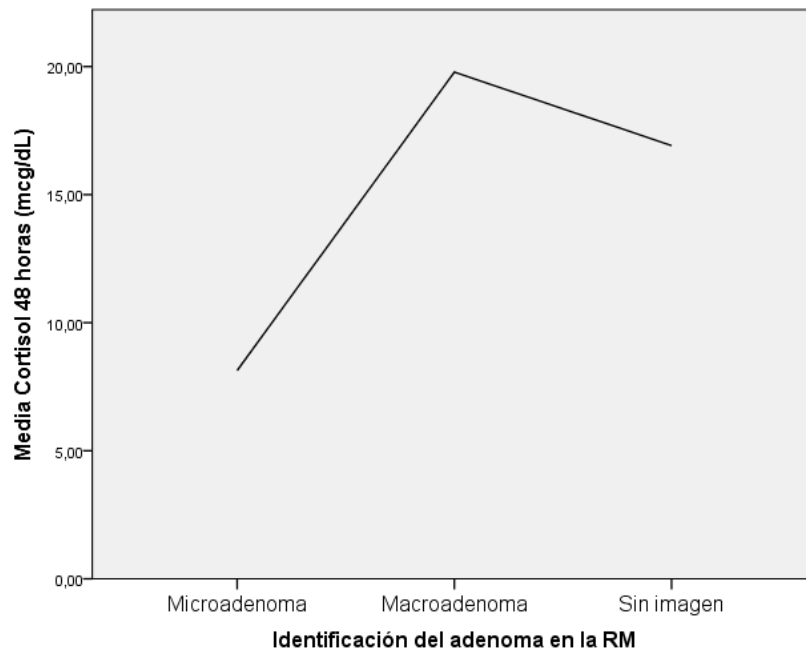


Figura 65. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de nadir de ACTH (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$. Bonferroni Test; $p < 0,05$).

Fuentes: Tablas 231 y 234 (anexo 2).

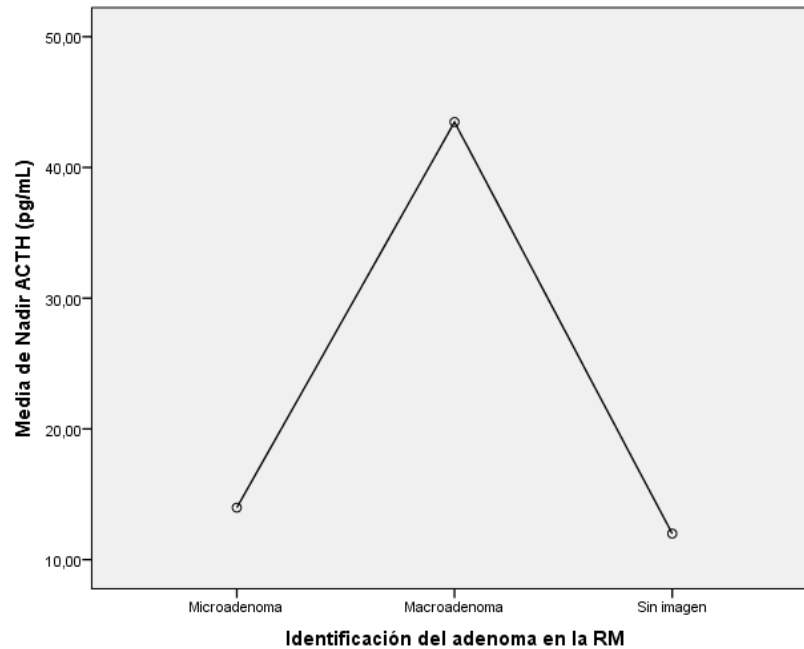


Figura 66. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio del tiempo de nadir de ACTH (horas) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$. Bonferroni Test; $p < 0,05$).

Fuentes: Tablas 231 y 235 (anexo 2).

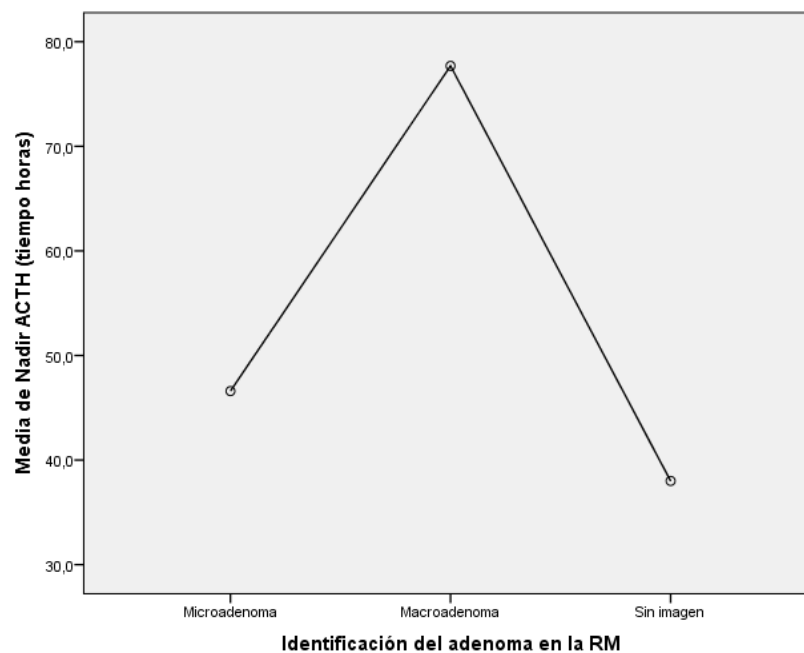


Figura 67. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de ACTH a las 24 horas (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,001$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test y Bonferroni Test; $p < 0,001$).

Fuentes: Tablas 237 y 238 (anexo 2).

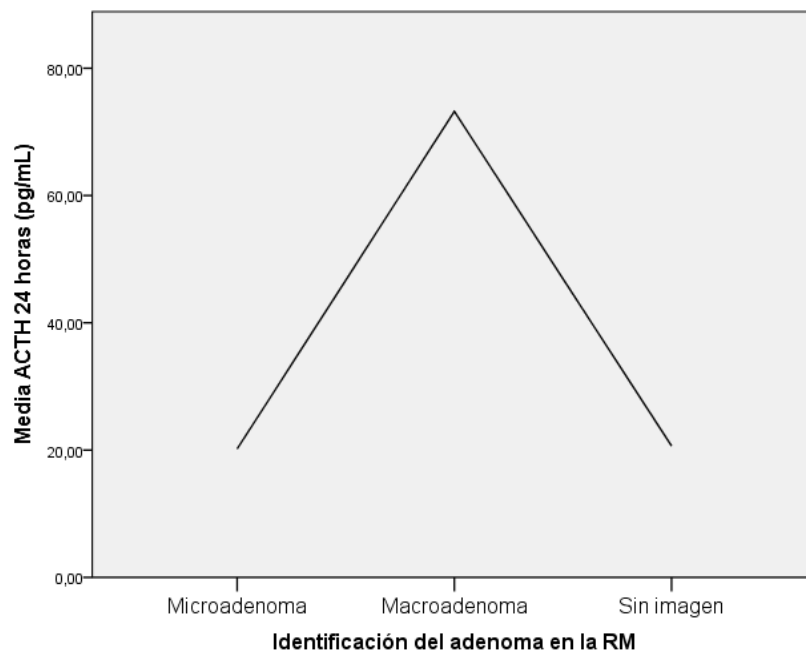


Figura 68. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de ACTH a las 48 horas (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre casos de macroadenomas y de microadenomas (Scheffe test y Bonferroni Test $p < 0,05$).

Fuentes: Tablas 237 y 239 (anexo 2).

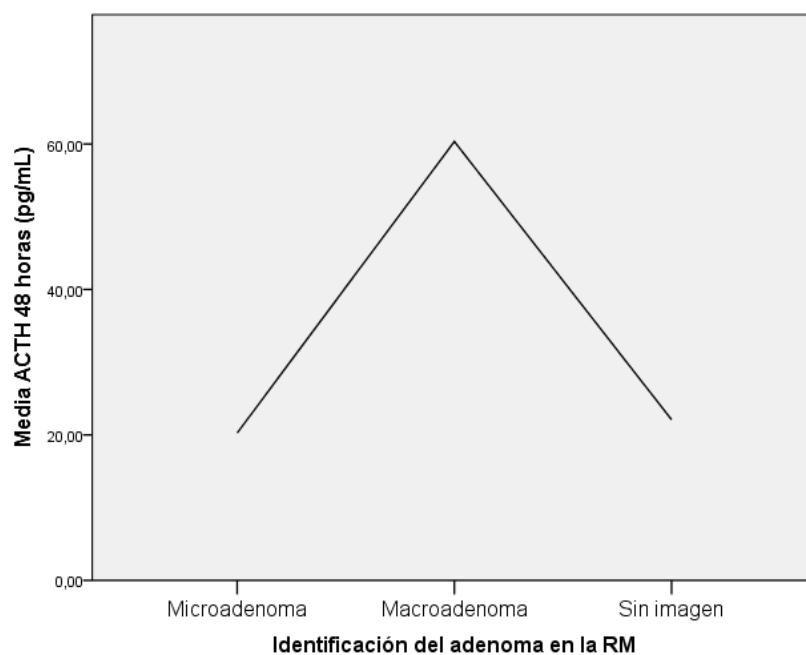
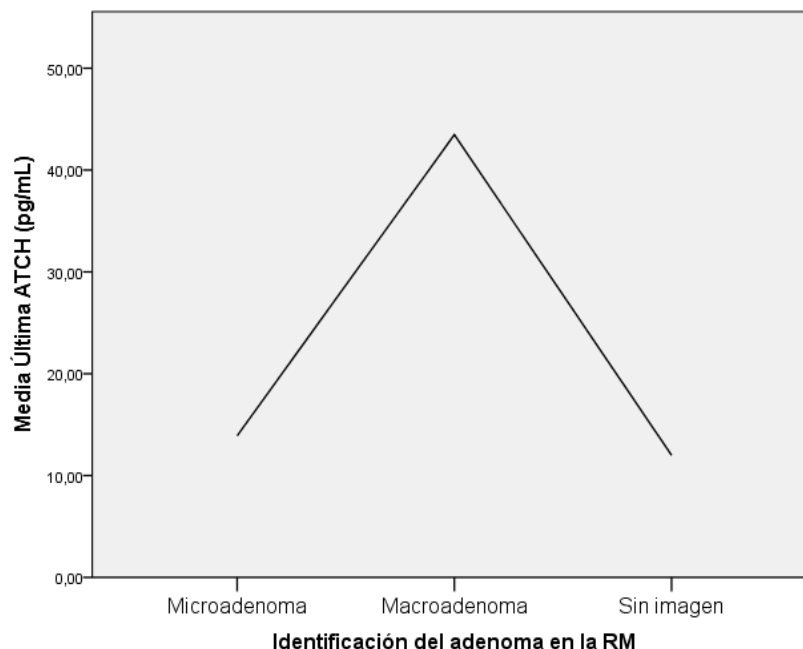


Figura 69. Diferencias estadísticamente significativas entre valor medio de última determinación de ACTH (pg/mL) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test; $p < 0,05$ y Bonferroni Test; $p < 0,01$). Fuentes: Tablas 231 y 236 (anexo 2).



5.4.1.2.3. Dinámica de cortisol y ACTH.

Tabla 69. Análisis bivalente de las dinámicas de cortisol y ACTH, entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía. Fuente: Tablas 242 y 243.

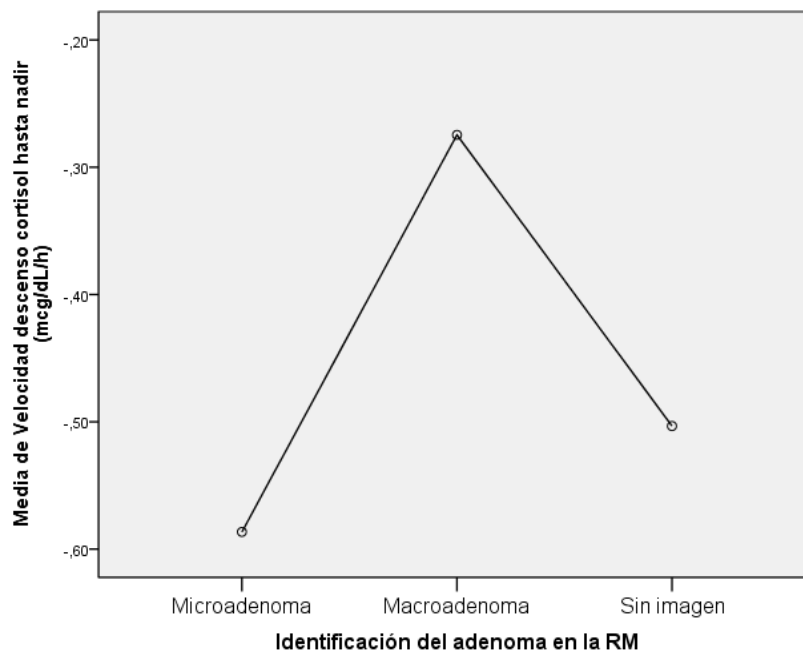
Identificación del adenoma en la RM				
	Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	SE*(p)
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)	
Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	-1,58 (2,23)	-0,94 (0,87)	-1,30 (1,36)	0,560
Velocidad ACTH 0-24 h (pg/mL/h)	-1,95 (1,70)	-1,19 (2,20)	-1,23 (1,91)	0,341
Velocidad 24-48 h de ACTH (pg/mL/h)	-0,10 (0,45)	-0,54 (1,00)	0,18 (0,38)	0,136
Velocidad ACTH 0-48 h (pg/mL/h)	-0,71 (0,54)	-0,86 (1,33)	-0,42 (1,14)	0,756
Velocidad cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	-0,59 ** (0,38)	-0,27 ** (0,25)	-0,50 (0,58)	0,044
Velocidad cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	-0,49 (0,62)	0,04 (1,09)	-0,47 (0,97)	0,105
Velocidad cortisol 24-48 h (mcg/dL/h)	-0,37 (0,45)	-0,49 (0,50)	-0,17 (0,09)	0,428
Velocidad cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	-0,34 (0,19)	-0,26 (0,44)	-0,14 (0,46)	0,502

* SE: significación estadística (ANOVA test).

**Diferencias significativas entre macroadenomas microadenomas (Scheffe test y Bonferroni Test; $p < 0,05$).

Figura 70. Diferencias estadísticamente significativas entre la velocidad media de descenso de cortisol hasta nadir (mcg/dL/h) de las distintas categorías de identificación del adenoma en la RM. ANOVA test; $p < 0,05$. En el análisis post hoc, diferencias entre los casos de macroadenomas y los de microadenomas (Scheffe test y Bonferroni Test; $p < 0,05$).

Fuentes: Tablas 242 y 243 (anexo 2).



5.4.1.2.4. Tiempos de tratamiento con glucocorticoides, remisión y recurrencia.

Tabla 70. Análisis bivalente de los tiempos de seguimiento hasta remisión y tiempo de recurrencia, entre las distintas categorías diagnósticas de RM previa a cirugía.

Fuente: Tabla 244 (anexo 2).

Identificación del adenoma en la RM				
	Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	SE*(p)
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)	
Tiempo tratamiento GCS (meses)	18 (22)	5 (4)	7 (6)	0,063
Tiempo de seguimiento en remisión (meses)	39 (34)	43 (41)	44 (37)	0,931
Tiempo de recurrencia	28 (24)	15 (15)	7	0,390

* SE: significación estadística (ANOVA test).

5.4.2. Persistencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.

Tabla 71. Análisis bivalente de las variables cualitativas para persistencia de la enfermedad de Cushing. Fuente: Tabla 245 a 264 (anexo 2).

		Persistencia tras la cirugía		SE*(p)
		No (7) n (%)	Sí (58) n (%)	
Variables prequirúrgicas				
Sexo	Hombre	11 (16,9%)	1 (1,5%)	0,763
	Mujer	47 (72,3%)	6 (9,2%)	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	4 (6,2%)	1 (1,5%)	0,286
	No	26 (40,0%)	1 (1,5%)	
	Sí	28 (43,1%)	5 (7,7%)	
Intervención previa en otro centro	No	55 (84,6%)	6 (9,2%)	0,373
	Sí	3 (4,6%)	1 (1,5%)	
Variables quirúrgicas				
Identificación del adenoma en la cirugía	No	2 (3,1%)	1 (1,5%)	0,383
	Sí	56 (86,2%)	6 (9,2%)	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	3 (4,6%)	3 (4,6%)	<0,001
	Completa	53 (81,5%)	3 (4,6%)	
	Hemihipofisectomía	2 (3,1%)	0 (0,0%)	
	identificación de tejido de mínima cantidad y resección	0 (0,0%)	1 (1,5%)	
Variables posquirúrgicas				
Resto en RM tras cirugía	No	56 (88,9%)	2 (3,2%)	<0,001
	Sí en silla turca	0 (0,0%)	2 (3,2%)	
	No resecable seno cavernoso	1 (1,6%)	2 (3,2%)	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	8 (12,9%)	1 (1,6%)	0,492
	ACTH positiva	43 (69,4%)	5 (8,1%)	
	ACTH positivo muy débil	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
	No valorable/No realizada	2 (3,2%)	0 (0,0%)	
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	1 (1,6%)	1 (1,6%)	
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	18 (27,7%)	7 (10,8%)	0,001
	Sí	40 (61,5%)	0 (0,0%)	
Reintervención	No	50 (76,9%)	7 (10,8%)	0,294
	Sí	8 (12,3%)	0 (0%)	
Exitus	No	56 (86,2%)	5 (7,7%)	0,054
	Sí	2 (3,1%)	2 (3,1%)	

*SE: significación estadística (Chi2 Test).

Tabla 72. Análisis bivalente de las variables cuantitativas, previas a cirugía, para persistencia de la enfermedad de Cushing. Fuente: Tabla 265 (anexo 2).

	Persistencia tras la cirugía		SE*(p)
	No	Sí	
	Media (DT)	Media (DT)	
Edad (años)	43 (13)	49 (14)	0,239
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	29 (32)	15 (23)	0,273
IMC (kg/m ²)	31,7 (5,9)	33,6 (4,3)	0,454
Tamaño del adenoma en la RM (mm)	7 (6)	9 (9)	0,653
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	24,00 (6,79)	30,55 (16,20)	0,065
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	70,40 (46,31)	107,12 (109,99)	0,126
CLU x VR	3,53 (2,91)	3,40 (1,81)	0,894

*SE: significación estadística (T-Student test).

DT: desviación típica.

Tabla 73. Análisis bivalente de las variables cuantitativas, para persistencia de la enfermedad de Cushing. Fuente: Tabla 265 (anexo 2).

	Persistencia tras la cirugía		SE*(p)
	No	Sí	
	Media (DT)	Media (DT)	
Tiempo de seguimiento (meses)	66 (33)	46 (22)	0,124
Nadir de cortisol y ACTH			
Nadir cortisol (mcg/dL)	2,76 (3,95)	21,99 (10,38)	<0,001
Nadir cortisol (tiempo horas)	54,4 (32,1)	76,1 (50,4)	0,117
Nadir ACTH (pg/mL)	13,39 (10,84)	84,51 (81,10)	<0,001
Nadir ACTH (tiempo horas)	52,6 (35,5)	61, (44,4)	0,555
Cortisol y ACTH a las 24 y 48 horas			
Cortisol 24 horas (mcg/dL)	14,64 (18,11)	33,42 (15,75)	0,018
Cortisol 48 horas (mcg/dL)	10,39 (12,87)	28,82 (11,84)	0,010
ACTH 24 horas (pg/mL)	25,71 (20,74)	108,62 (107,42)	<0,001
ACTH 48 horas (pg/mL)	24,52 (16,69)	143,05 (106,32)	<0,001
Dinámica de cortisol			
Velocidad cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	-0,55 (0,39)	-0,16 (0,32)	0,021
Velocidad cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	-0,38 (0,81)	-0,11 (0,77)	0,478
Velocidad cortisol 24-48 h (mcg/dL/h)	-0,42 (0,46)	-0,22 (0,39)	0,327
Velocidad cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	-0,31 (0,31)	-0,19 (0,37)	0,428
Dinámica de ACTH			
Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	-1,60 (1,84)	0,33 (1,73)	0,040
Velocidad ACTH 0-24 h (pg/mL/h)	-1,86 (1,85)	-0,26 (1,15)	0,044
Velocidad 24-48 h de ACTH (pg/mL/h)	-0,28 (0,61)	0,06 (1,45)	0,382
Velocidad ACTH 0-48 h nadir (pg/mL/h)	-0,84 (0,91)	0,04 (0,79)	0,109
Última ACTH (pg/mL)			
Última ACTH (pg/mL)	13,34 (10,75)	84,51 (81,10)	<0,001
Tiempo de última ACTH (horas)	134 (52)	164 (63)	0,190

*SE: significación estadística (T-Student test).

DT: desviación típica.

5.4.3. Remisión precoz de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.

Tabla 74. Análisis bivariante de las principales variables cualitativas para remisión precoz.
Fuente: Tablas 266 a 288 (anexo 2).

		Criterios de remisión precoz		SE*(p)
		No (27) n (%)	Sí (38) n (%)	
Sexo	Hombre	5 (8,6%)	6 (10,3%)	0,395
	Mujer	15 (25,9%)	32 (55,2%)	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	1 (1,7%)	3 (5,2%)	0,915
	No	9 (15,5%)	17 (29,3%)	
	Sí	10 (17,2%)	18 (31,0%)	
Intervención previa en otro centro	No	20 (34,5%)	35 (60,3%)	0,544
	Sí	0	3 (5,2)	
Identificación del adenoma en la cirugía	No	2 (3,4%)	0	0,214
	Sí	18 (31%)	38 (65,5%)	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	3 (5,2%)	0	0,006
	Completa	15 (25,9%)	38 (65,5%)	
	Hemihipofisectomía	2 (3,4%)	0	
	identificación de tejido de mínima cantidad y resección	0	0	
Resto en RM tras cirugía	No	19 (33,3%)	37 (64,9%)	1,000
	Sí en silla turca	0	0	
	No reseccable seno cavernoso	0	1 (1,8%)	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	7 (12,7%)	1 (1,8%)	0,003
	ACTH positiva	10 (18,2%)	33 (60%)	
	ACTH positivo muy débil	1 (1,8%)	0 (0,0%)	
	No valorable/No realizada	0 (0,0%)	2 (3,6%)	
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
Criterios de remisión tardía	No	2 (3,4%)	0	0,115
	Sí	18 (31%)	38 (65,5%)	
Recurrencia	No	9 (15,5%)	31 (53,4%)	0,004
	Sí	11 (19%)	7 (12,1%)	
Reintervención	No	16 (27,6%)	34 (58,6%)	0,320
	Sí	4 (6,9%)	4 (6,9%)	
Exitus	No	20 (34,5%)	36 (62,1%)	0,540
	Sí	0	2 (34%)	

Tabla 75. Análisis bivalente de las principales variables cuantitativas prequirúrgicas para remisión precoz de la EC. Fuente: Tablas 289 (anexo 2).

	Criterios de remisión precoz		SE*(p)
	No (n=20)	Sí (n=38)	
	Media (DT)	Media (DT)	
Edad	44,90 (15,56)	41,89 (10,78)	0,104
IMC	32,22 (6,19)	31,49 (5,76)	0,311
Tamaño del adenoma en la RM (mm)	9,30 (8,94)	6,39 (4,02)	0,001
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	24,24 (7,67)	23,86 (6,37)	0,695
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	63,28 (36,67)	74,38 (50,99)	0,590
CLU x VR	2,84 (1,14)	3,81 (3,36)	0,121

*SE: significación estadística (T-Student test).

Tabla 76. Análisis bivalente de las principales variables cuantitativas posquirúrgicas para remisión precoz de la EC. Fuente: Tabla 290 (anexo 2).

	Criterios de remisión precoz		SE*(p)
	No	Sí	
	Media (DT)	Media (DT)	
Tiempo de seguimiento	61,30 (32,20)	69,00 (33,65)	0,404
Nadires de cortisol y ACTH			
Nadir cortisol (mcg/dL)	6,00 (5,43)	1,06 (0,42)	<0,001
Nadir cortisol (tiempo horas)	81,70 (35,61)	40,03 (17,83)	<0,001
Nadir ACTH (pg/mL)	20,56 (11,16)	9,51 (8,54)	<0,001
Nadir ACTH (tiempo horas)	78,05 (44,36)	38,86 (19,14)	<0,001
Cortisol y ACTH a las 24 y 48 horas			
ACTH 24 horas (pg/mL)	40,40 (21,49)	17,98 (15,72)	<0,001
ACTH 48 horas (pg/mL)	33,43 (15,24)	16,07 (13,53)	0,001
Cortisol 24 horas (mcg/dL)	30,70 (20,77)	5,72 (7,20)	<0,001
Cortisol 48 horas (mcg/dL)	18,91 (14,42)	2,72 (2,41)	<0,001
Dinámica de cortisol			
Velocidad cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	-0,31 (0,31)	-0,68 (0,36)	<0,001
Velocidad cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	0,24 (1,02)	-0,73 (0,34)	<0,001
Velocidad cortisol 24-48 h (mcg/dL/h)	-0,63 (0,54)	-0,22 (0,27)	0,006
Velocidad cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	-0,13 (0,36)	-0,46 (0,14)	0,002
Dinámica de ACTH			
Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	-0,82 (0,79)	-2,03 (2,11)	0,021
Velocidad ACTH 0-24 h (pg/mL/h)	-0,96 (1,38)	-2,37 (1,91)	0,007
Velocidad ACTH 24- 48 h (pg/mL/h)	-0,36 (0,73)	-0,18 (0,44)	0,438
Velocidad ACTH 0-48 h nadir (pg/mL/h)	-0,61 (0,82)	-1,12 (0,97)	0,122
Última ACTH (pg/mL)			
Última ACTH (pg/mL)	20,56 (11,16)	9,55 (8,43)	<0,001
Tiempo de última ACTH (horas)	148,85 (45,39)	125,49 (53,72)	0,105

*SE: significación estadística (T-Student test). DT: desviación típica.

5.4.4. Remisión tardía de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.

Tabla 77. Análisis bivariante de las principales variables cualitativas para remisión tardía.
Fuente: Tabla 291 a 316 (anexo 2).

		Criterios de remisión tardía		SE*(p)
		No	Sí	
		n (%)	n (%)	
Sexo	Hombre	2 (3,4%)	9 (15,5%)	0,033
	Mujer	0 (0,0%)	47 (81,0%)	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	0 (0,0%)	4 (6,9%)	0,925
	No	1 (1,7%)	25 (43,1%)	
	Sí	1 (1,7%)	27 (46,6%)	
Intervención previa en otro centro	No	2 (3,4%)	53 (91,4%)	1,000
	Sí	0 (0,0%)	3 (5,2%)	
Identificación del adenoma en la cirugía	No	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0,068
	Sí	1 (1,7%)	55 (94,8%)	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	1 (1,7%)	2 (3,4%)	<0,001
	Completa	0 (0,0%)	53 (91,4%)	
	Hemihipofisectomía	1 (1,7%)	1 (1,7%)	
	identificación de tejido de mínima cantidad y resección	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Resto en RM tras cirugía	No	2 (3,4%)	54 (94,8%)	1,000
	Sí en silla turca	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	No reseccable seno cavernoso	0 (0,0%)	1 (1,7%)	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	0 (0,0%)	8 (14,5%)	0,965
	ACTH positiva	2 (3,6%)	41 (74,5%)	
	ACTH positivo muy débil	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
	No valorable/No realizada	0 (0,0%)	2 (3,6%)	
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	2 (3,4%)	16 (27,6%)	0,093
	Sí	0 (0,0%)	40 (69,0%)	
Tratamiento GCS al alta	No	0 (0,0%)	4 (7,0%)	1,000
	Sí	2 (3,5%)	51 (89,5%)	
Criterios de remisión precoz	No	2 (3,4%)	18 (31,0%)	0,047
	Sí	0 (0,0%)	38 (65,5%)	
Recurrencia	No	0 (0,0%)	40 (69,0%)	0,093
	Sí	2 (3,4%)	16 (27,6%)	
Reintervención	No	2 (3,4%)	48 (82,8%)	1,000
	Sí	0 (0,0%)	8 (13,8%)	
Exitus	No	2 (3,4%)	54 (93,1%)	1,000
	Sí	0 (0,0%)	2 (3,4%)	

*SE: Significación estadística (Chi2 Test).

Tabla 78. Análisis bivalente de las principales variables cuantitativas prequirúrgicas para remisión tardía. Fuente: Tabla 317 (anexo 2).

	Criterios de remisión tardía		SE*(p)
	No	Sí	
	Media (DT)	Media (DT)	
Edad (años)	28,00 (8,49)	43,46 (12,42)	0,088
IMC (kg/m ²)	31,10 (12,30)	31,76 (5,73)	0,877
Tamaño del adenoma en la RM (mm)	7,50 (10,61)	7,39 (6,20)	0,981
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	29,56 (0,34)	23,78 (6,83)	0,241
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	51,20 (34,23)	71,15 (46,81)	0,555
CLU x VR	2,33 (0,14)	3,58 (2,97)	0,556

*SE: significación estadística (T-Student test).

Tabla 79. Análisis bivalente de las principales variables cuantitativas posquirúrgicas para remisión tardía. Fuente: Tabla 318 (anexo 2).

	Criterios de remisión tardía		SE*(p)
	No	Sí	
	Media (DT)	Media (DT)	
Tiempo de seguimiento	104,50 (7,78)	64,98 (32,83)	
Nadires y valores a las 24 y 48 horas			
Nadir cortisol (mcg/dL)	6,89 (5,40)	2,62 (3,87)	0,134
Nadir cortisol (tiempo horas)	115,00 (77,78)	52,23 (28,59)	0,005
Nadir ACTH (pg/mL)	29,52 (20,06)	12,80 (10,22)	0,031
Nadir ACTH (tiempo horas)	89,00 (100,41)	51,29 (32,68)	0,141
ACTH 24 horas (pg/mL)	42,78 (31,99)	25,10 (20,40)	0,240
ACTH 48 horas (pg/mL)	45,78 (31,15)	23,30 (15,44)	0,063
Cortisol 24 horas (mcg/dL)	28,22 (25,56)	14,13 (17,91)	0,284
Cortisol 48 horas (mcg/dL)	19,83 (17,92)	9,87 (12,67)	0,293
Dinámica de cortisol			
Velocidad cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	-0,28 (0,23)	-0,56 (0,39)	0,251
Velocidad cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	-0,06 (1,05)	-0,40 (0,81)	0,566
Velocidad cortisol 24-48 h (mcg/dL/h)	-0,35 (0,33)	-0,42 (0,47)	0,834
Velocidad cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	-0,20 (0,37)	-0,32 (0,32)	0,618
Dinámica de ACTH			
Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	-0,43 (0,32)	-1,64 (1,86)	0,364
Velocidad ACTH 0-24 h (pg/mL/h)	-0,35 (0,10)	-1,92 (1,86)	0,242
Velocidad ACTH 24-48 h (pg/mL/h)	0,13 (0,04)	-0,31 (0,62)	0,342
Velocidad ACTH 0-48 h nadir (pg/mL/h)	-0,12 (0,06)	-0,89 (0,92)	0,251
Última ACTH (pg/mL)			
Última ACTH (pg/mL)	29,52 (20,06)	12,77 (10,13)	0,029
Tiempo de última ACTH (horas)	123,00 (66,47)	134,07 (51,90)	0,769
Tiempo de tratamiento con glucocorticoides			
Tiempo de tratamiento con glucocorticoides	2,00 (1,41)	15,67 (16,66)	0,334

*SE: significación estadística (T-Student test). DT: desviación típica.

5.4.5. Recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la cirugía.

Tabla 80. Análisis bivariante de las principales variables cualitativas para recurrencia.
Fuente: Tabla 319 a 344 (anexo 2)

		Recurrencia		SE*(p)
		No n (%)	Sí n (%)	
Sexo	Hombre	6 (10,3%)	5 (8,6%)	0,251
	Mujer	34 (58,6%)	13 (22,4%)	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	2 (3,4%)	2 (3,4%)	0,196
	No	21 (36,2%)	5 (8,6%)	
	Sí	17 (29,3%)	11 (19,0%)	
intervención previa en otro centro	No	37 (63,8%)	18 (31,0%)	0,545
	Sí	3 (5,2%)	0 (0%)	
Identificación del adenoma en la cirugía	No	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0,528
	Sí	39 (67,2%)	17 (29,3%)	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	2 (3,4%)	1 (1,7%)	0,835
	Completa	37 (63,8%)	16 (27,6%)	
	Hemihipofisectomía	1 (1,7%)	1 (1,7%)	
	identificación de tejido de mínima cantidad y resección	0 (0%)	0 (0%)	
Resto en RM tras cirugía	No	39 (68,4%)	17 (29,8%)	0,316
	Sí en silla turca	0 (0%)	0 (0%)	
	No resecable seno cavernoso	0 (0%)	1 (1,8%)	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	4 (7,3%)	4 (7,3%)	0,317
	ACTH positiva	30 (54,5%)	13 (23,6%)	
	ACTH positivo muy débil	0 (0%)	1 (1,8%)	
	No valorable/No realizada	2 (3,6%)	0 (0%)	
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	1 (1,8%)	0 (0%)	
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	7 (12,1%)	11 (19,0%)	0,001
	Sí	33 (56,9%)	7 (12,1%)	
Tratamiento GCS al alta	No	3 (5,3%)	1 (1,8%)	1,000
	Sí	36 (63,2%)	17 (29,8%)	
Criterios de remisión precoz	No	9 (15,5%)	11 (19,0%)	0,004
	Sí	31 (53,4%)	7 (12,1%)	
Criterios de remisión tardía	No	0 (0%)	2 (3,4%)	0,093
	Sí	40 (69,0%)	16 (27,6%)	
Reintervención	No	40 (69,0%)	10 (17,2%)	<0,001
	Sí	0 (0%)	8 (13,8)	
Exitus	No	38 (65,5%)	18 (31%)	1,000
	Sí	2 (3,4%)	0 (0%)	

*SE: significación estadística (Chi2 test).

Tabla 81. Análisis bivariante de las principales variables cuantitativas prequirúrgicas para recurrencia. Fuente: Tabla 345 (anexo 2).

	Criterios de remisión tardía		SE*(p)
	No	Sí	
	Media (DT)	Media (DT)	
Edad (años)	28 (8)	43 (12)	0,925
IMC (kg/m ²)	31 (12,3)	31,8 (5,7)	0,562
Tamaño del adenoma en la RM (mm)	8 (11)	7 (6)	0,476
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	29,56 (0,34)	23,78 (6,83)	0,059
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	51,20 (34,23)	71,75 (46,81)	0,090
CLU x VR	2,23 (0,14)	3,58 (2,97)	0,851

*SE: significación estadística (T-Student test)

Tabla 82. Análisis bivariante de las principales variables cuantitativas para recurrencia. Fuente: Tabla 346 (anexo 2).

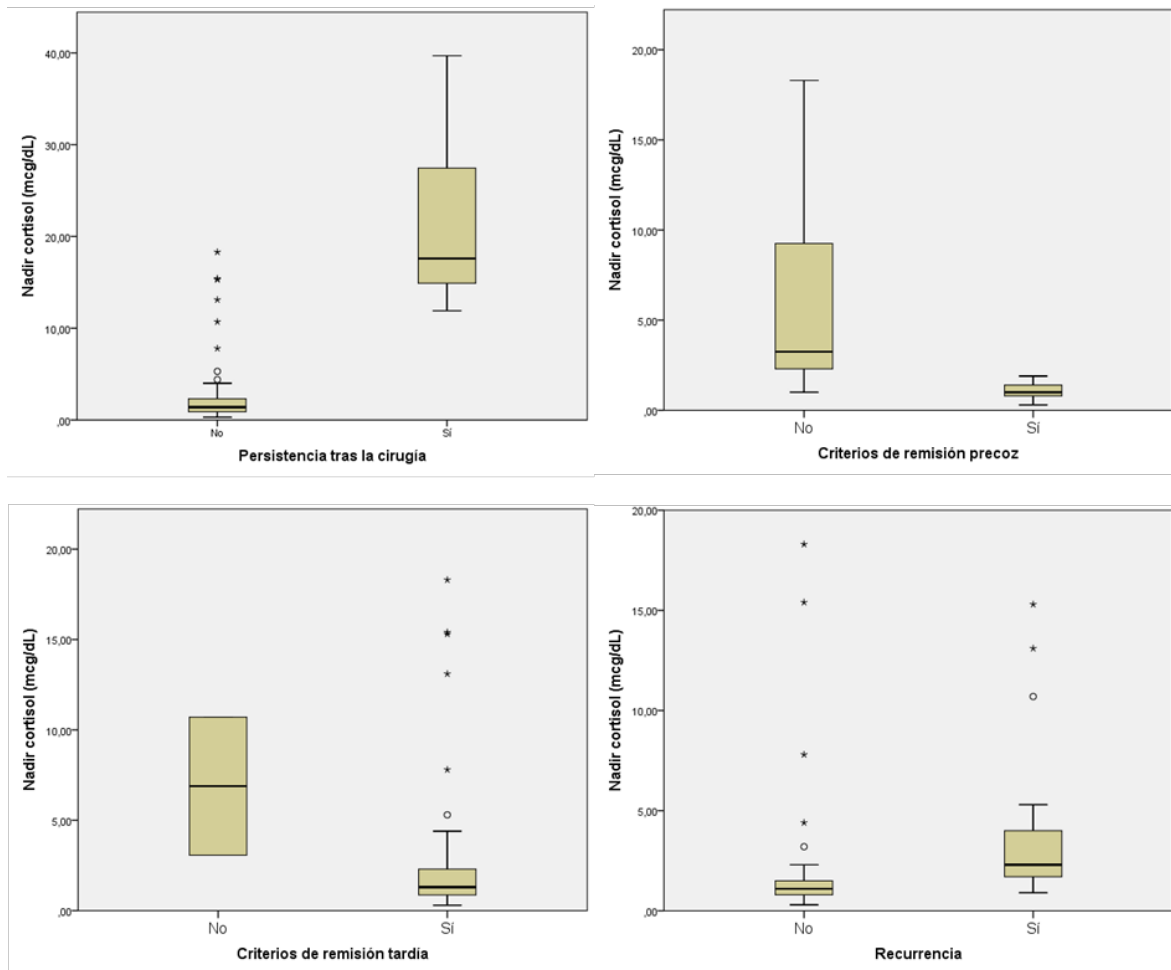
	Recurrencia		SE*(p)
	No	Sí	
	Media (DT)	Media (DT)	
Tiempo de seguimiento	63,57 (32,63)	72,50 (34,18)	
Nadires y valores a las 24 y 48 horas			
Nadir cortisol (mcg/dL)	2,16 (3,66)	4,11 (4,32)	0,080
Nadir cortisol (tiempo horas)	46,35 (28,31)	72,28 (33,44)	0,04
Nadir ACTH (pg/mL)	9,49 (7,18)	21,82 (12,71)	<0,001
Nadir ACTH (tiempo horas)	42,13 (27,19)	75,33 (41,18)	0,001
ACTH 24 horas (pg/mL)	19,07 (18,33)	40,48 (18,33)	<0,001
ACTH 48 horas (pg/mL)	18,71 (15,45)	32,14 (15,52)	0,013
Cortisol 24 horas (mcg/dL)	10,42 (17,34)	23,55 (16,80)	0,010
Cortisol 48 horas (mcg/dL)	9,86 (14,79)	11,12 (10,07)	0,771
Dinámica de cortisol			
Velocidad cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	-0,61 (0,40)	-0,41 (0,32)	0,078
Velocidad cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	-0,53 (0,66)	-0,11 (1,02)	0,074
Velocidad cortisol 24-48 h (mcg/dL/h)	-0,31 (0,45)	-0,54 (0,46)	0,128
Velocidad cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	-0,23 (0,32)	-0,41 (0,28)	0,105
Dinámica de ACTH			
Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	-1,78 (2,03)	-1,21 (1,34)	0,294
Velocidad ACTH 0-24 h (pg/mL/h)	-1,84 (1,69)	-1,91 (2,21)	0,896
Velocidad ACTH 24-48 h (pg/mL/h)	-0,17 (0,62)	-0,39 (0,60)	0,325
Velocidad ACTH 0-48 h nadir (pg/mL/h)	-0,67 (0,62)	-1,03 (1,14)	0,282
Última ACTH (pg/mL)	9,53 (7,09)	21,82 (12,71)	<0,001
Tiempo de última ACTH (horas)	130,97 (57,50)	139,56 (37,24)	0,566
Tiempo de tratamiento con glucocorticoides	18,29 (22,18)	8,61 (9,38)	0,082

*SE: significación estadística (T-Student test). DT: desviación típica.

5.4.6. Resumen de las diferencias en las variables principales del estudio, en los análisis bivariantes.

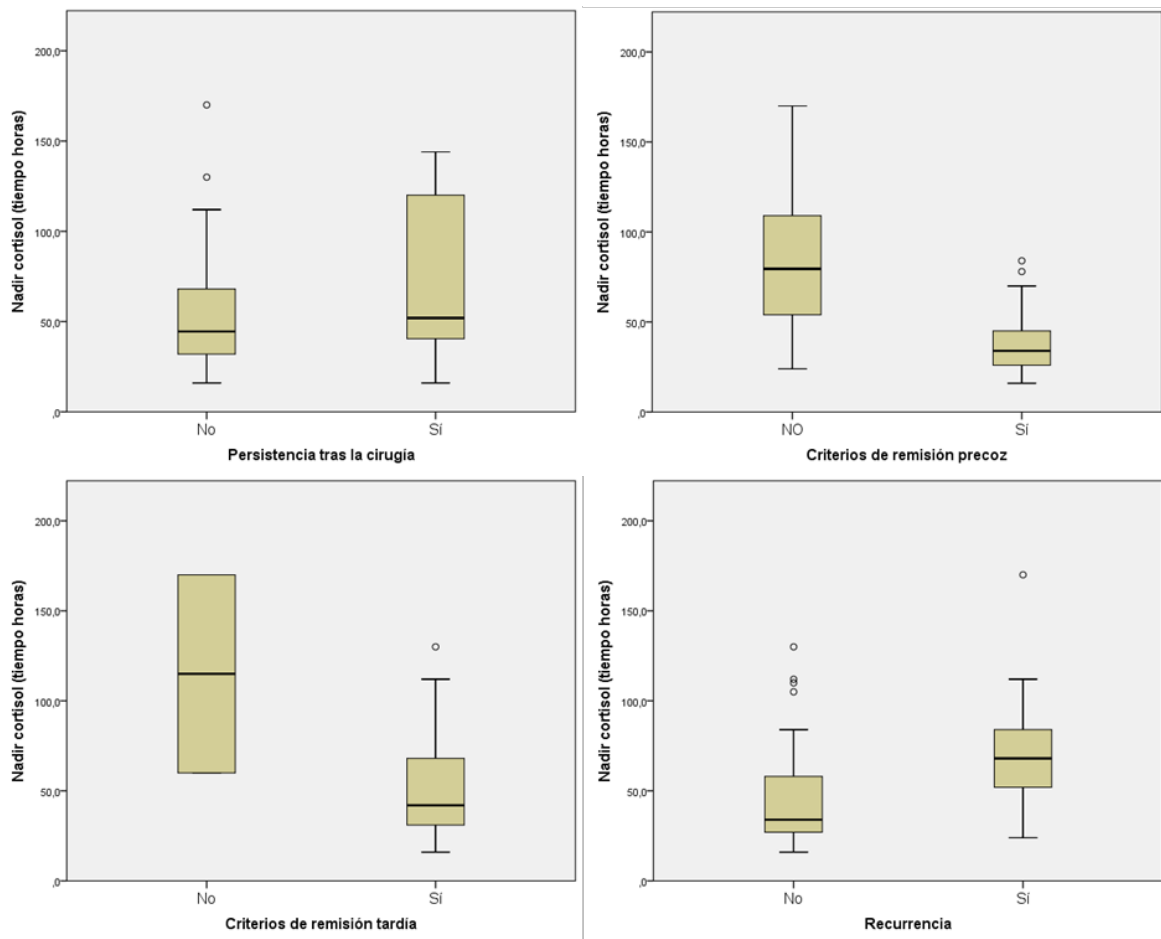
5.4.6.1. Nadir de Cortisol (mcg/dL).

Figura 71 Valor de nadir de cortisol (mcg/dL): diferencias significativas para persistencia (p < 0,001) y remisión precoz (p < 0,001); T-Student test.



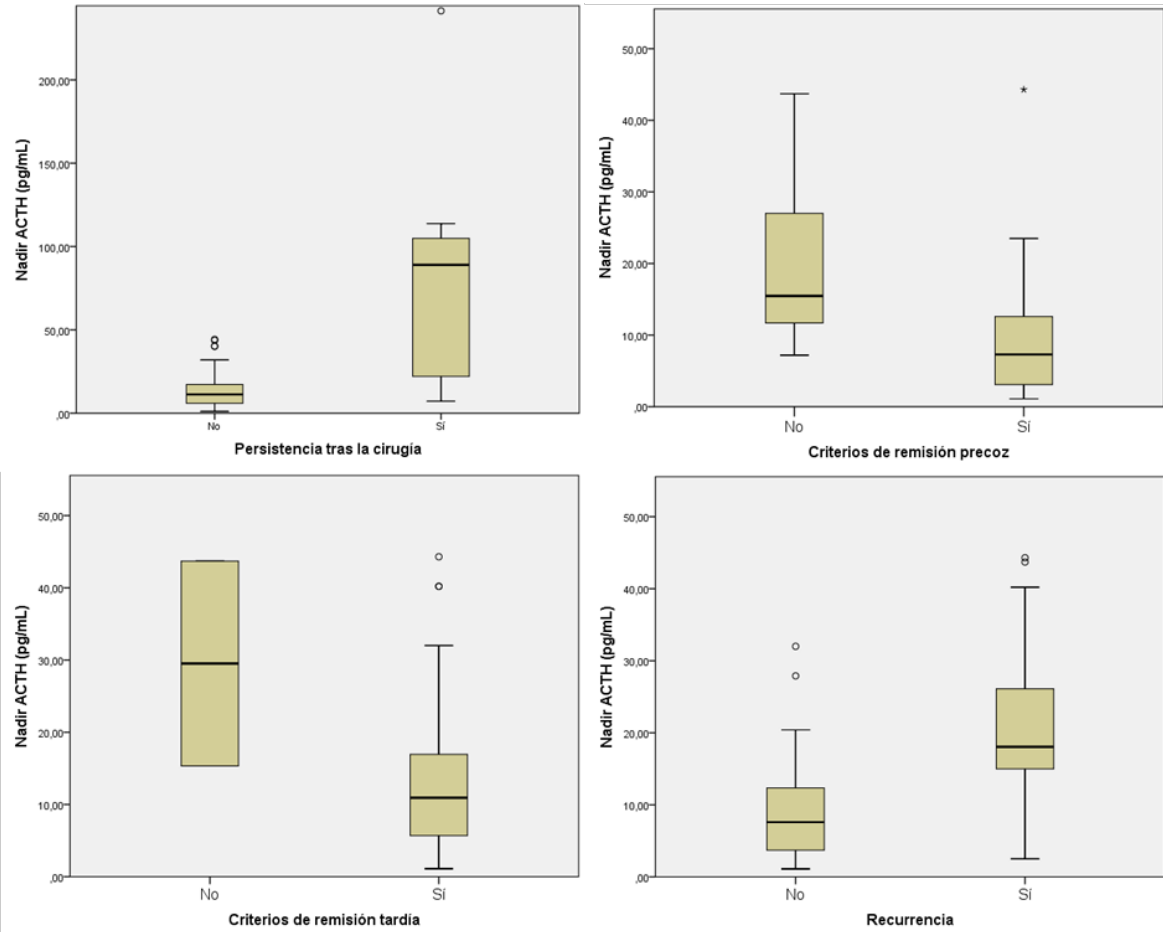
5.4.6.2. Tiempo de nadir de cortisol.

Figura 72. Tiempo de nadir de cortisol (horas): diferencias significativas para remisión precoz ($p < 0,001$), remisión tardía ($p < 0,01$) y recurrencia ($p < 0,05$); T-Student test.



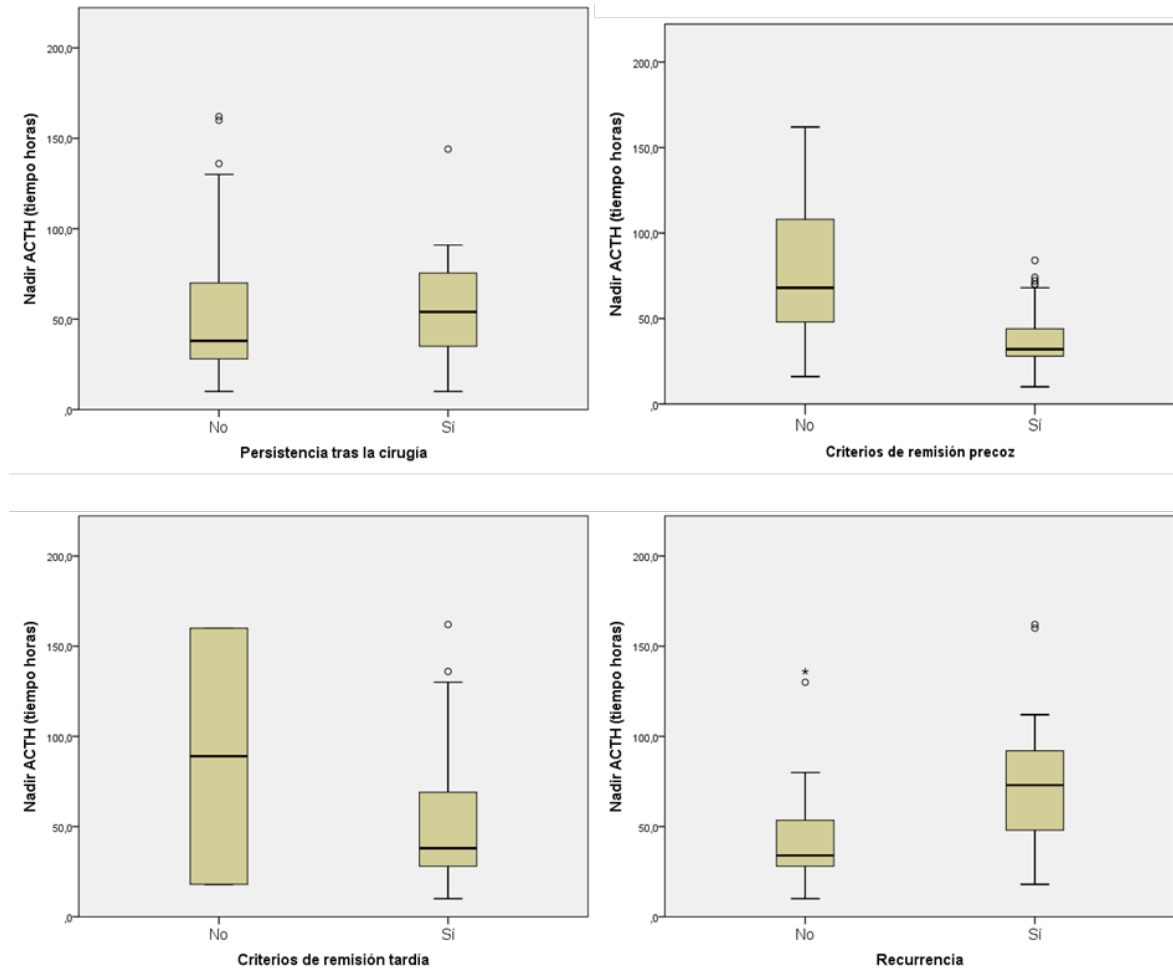
5.4.6.3. Nadir de ACTH (pg/mL).

Figura 73. Nadir de ACTH (pg/mL): diferencias significativas para persistencia ($p < 0,001$), remisión precoz ($p < 0,001$), remisión tardía ($p < 0,05$) y recurrencia ($p < 0,001$); T-Student test.



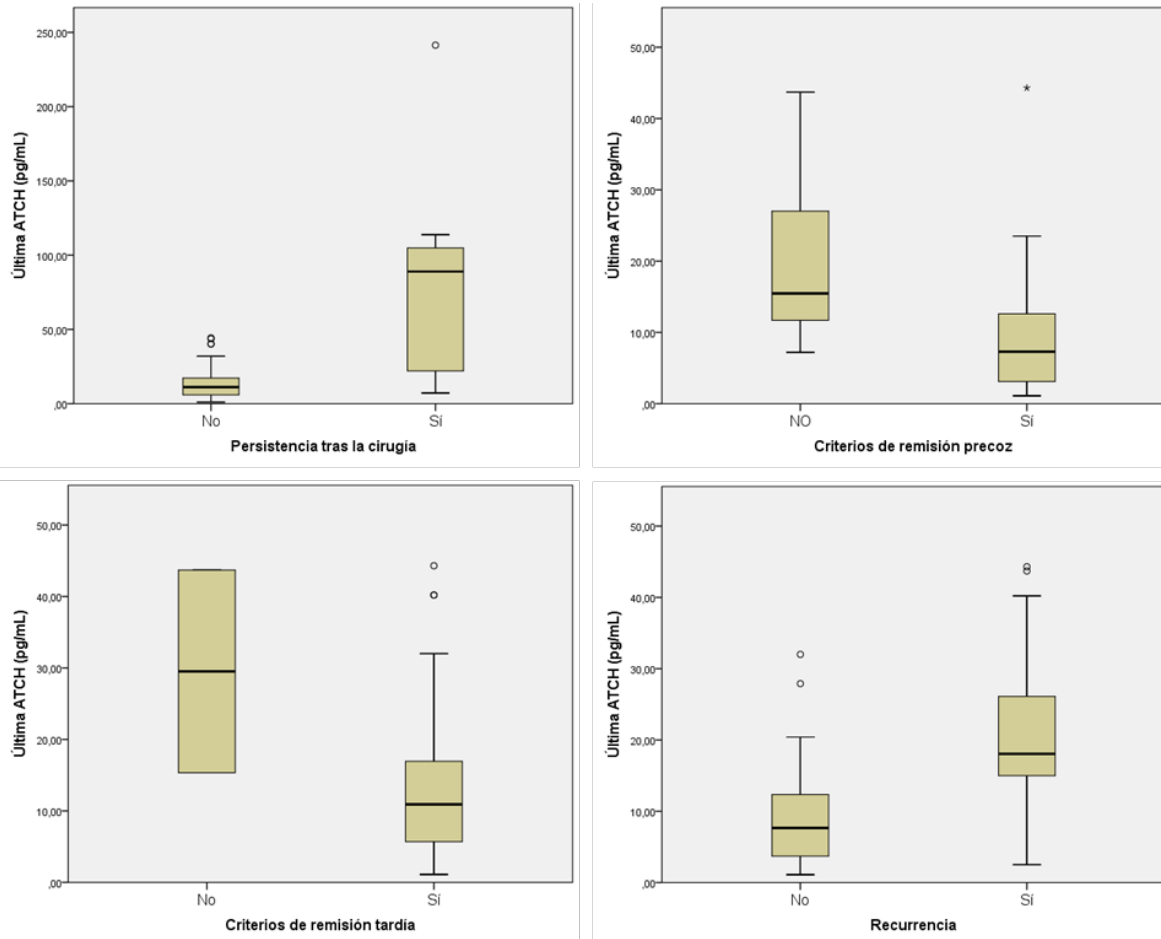
5.4.6.4. Tiempo de nadir de ACTH.

Figura 74. Tiempo de nadir de ACTH (horas): diferencias significativas para remisión precoz ($p < 0,001$), y recurrencia ($p < 0,001$); T-Student test.



5.4.6.5. Última determinación de ACTH (pg/mL).

Figura 75. Última determinación de ACTH (pg/mL): diferencias significativas para persistencia ($p < 0,001$), remisión precoz ($p < 0,001$), remisión tardía ($p < 0,05$) y recurrencia ($p < 0,001$); T-Student test.



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

Figura 76. Patrón de cortisol (mcg/dL) y de ACTH (pg/mL) en los pacientes con valor de nadir inferior a 2 mcg/dL.

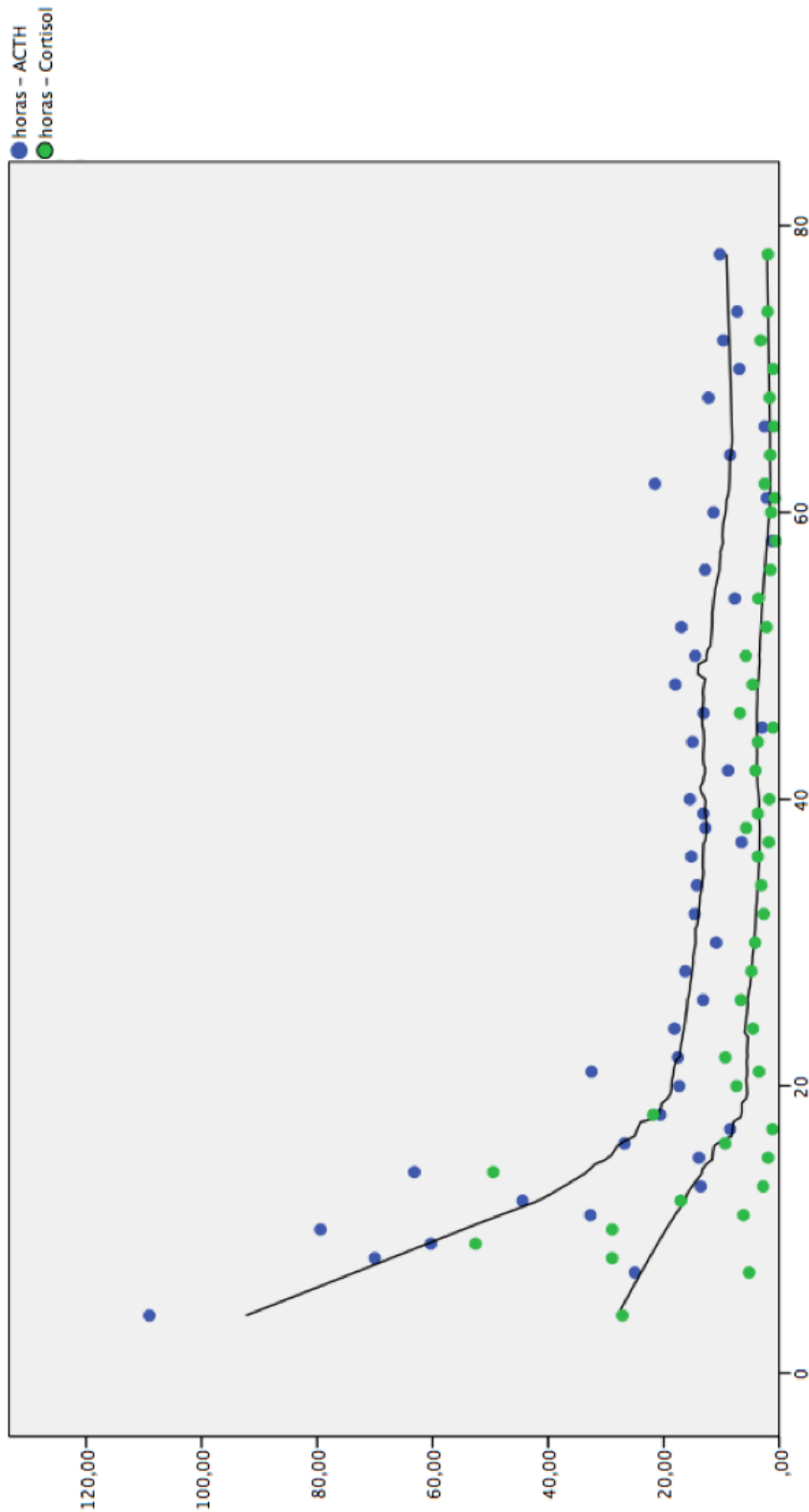


Figura 77. Patrón de Cortisol (mcg/dL) y de ACTH (pg/mL) en los pacientes con valor de nadir superior a 2 mcg/dL.

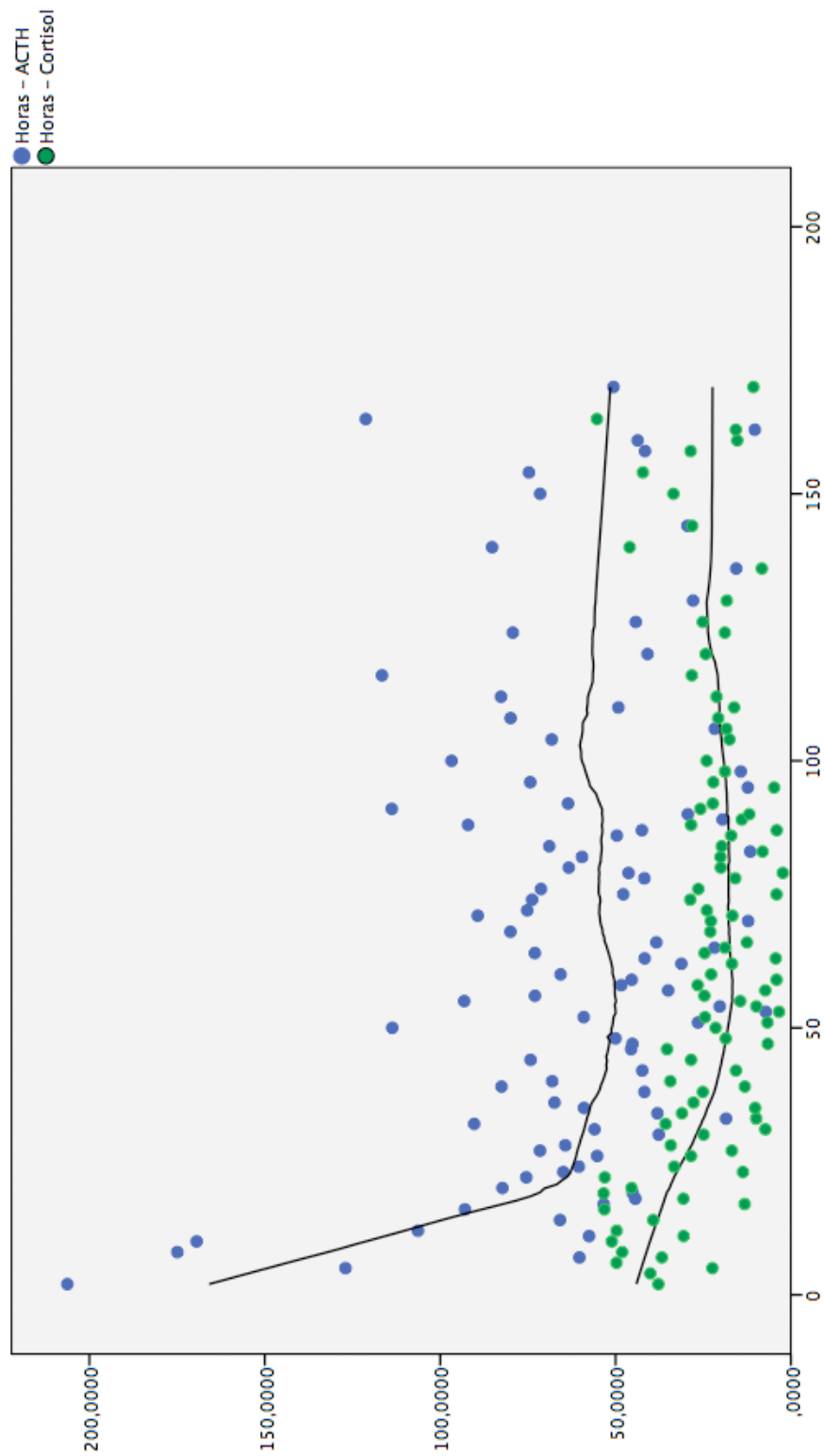


Figura 78. Patrón de cortisol y de ACTH en los pacientes con microadenoma y valor de nadir inferior a 2 mcg/dL.

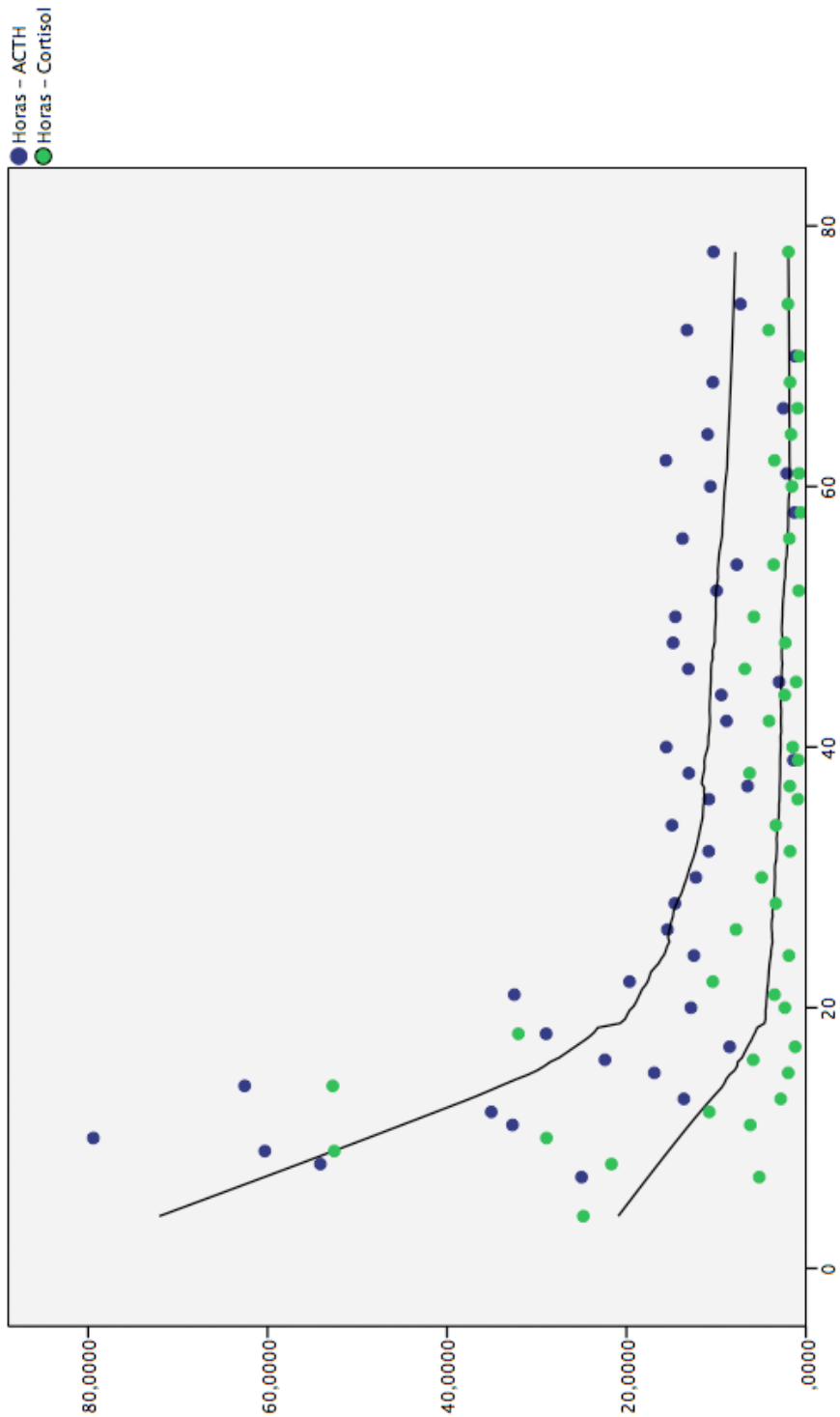


Figura 79. Patrón de cortisol (mcg/dL) y de ACTH (pg/mL) en los pacientes con microadenoma y valor de nadir superior a 2 mcg/dL.

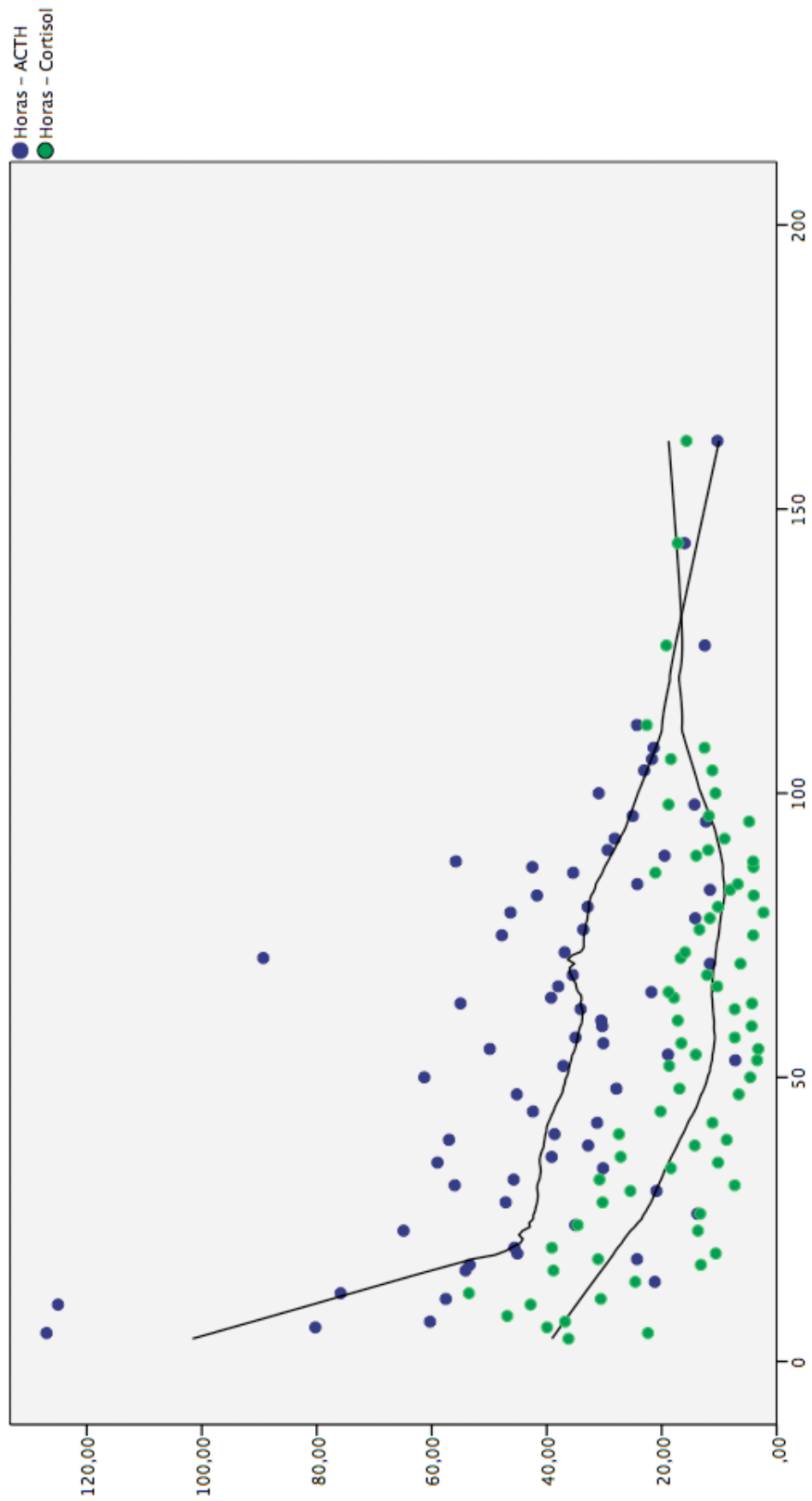


Figura 80. Patrón de cortisol (mcg/dL) y de ACTH (pg/mL) en los pacientes con macroadenoma y valor de nadir inferior a 2 mcg/dL.

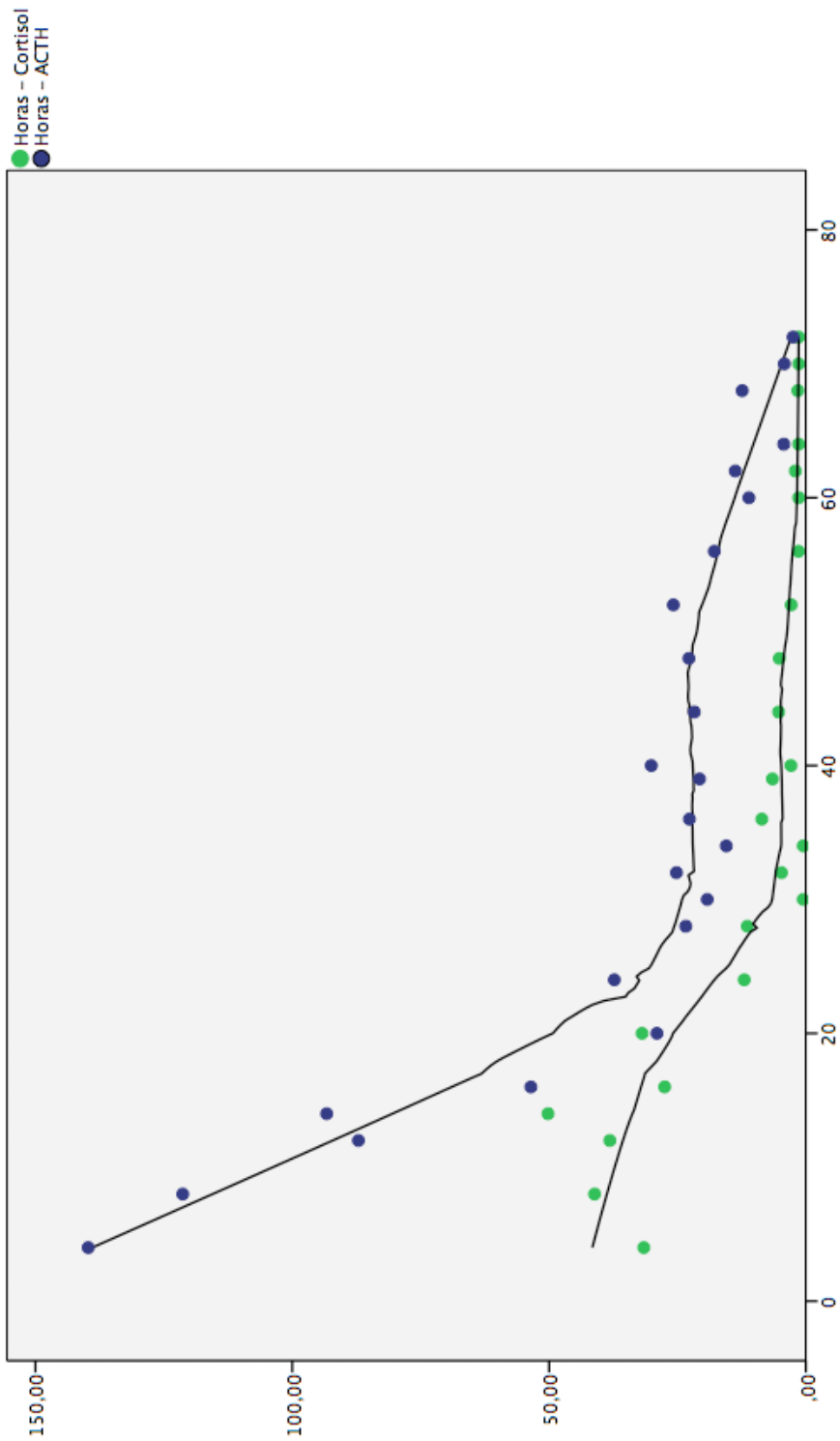


Figura 81. Patrón de Cortisol (mcg/dL) y ACTH (pg/mL) en los pacientes con macroadenoma y valor de nadir superior a 2 mcg/dL.

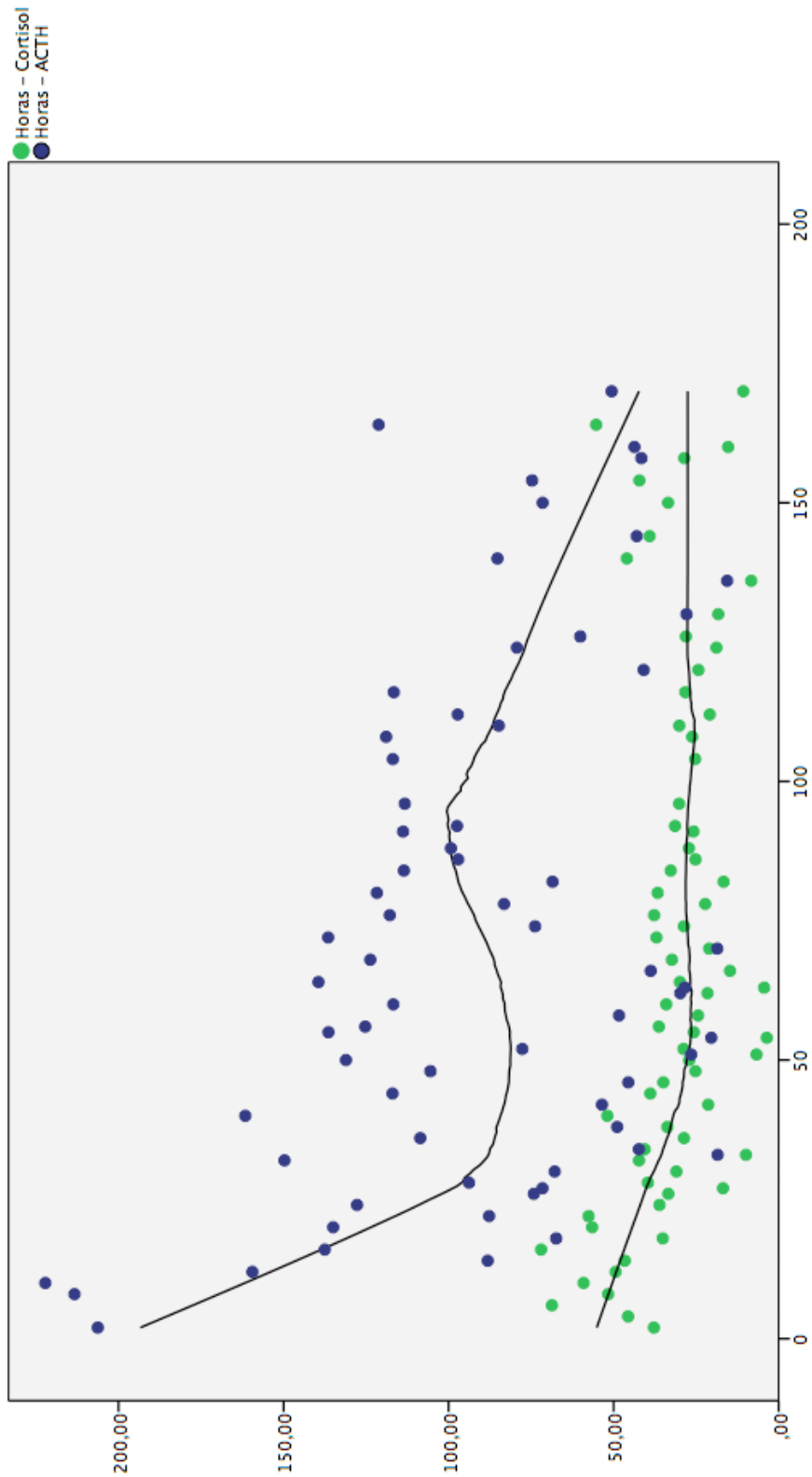


Figura 82. Patrones de cortisol (mcg/dL) en todos los microadenomas, dependiendo de si nadir de Cortisol es mayor o menor que 2 mcg/dL.

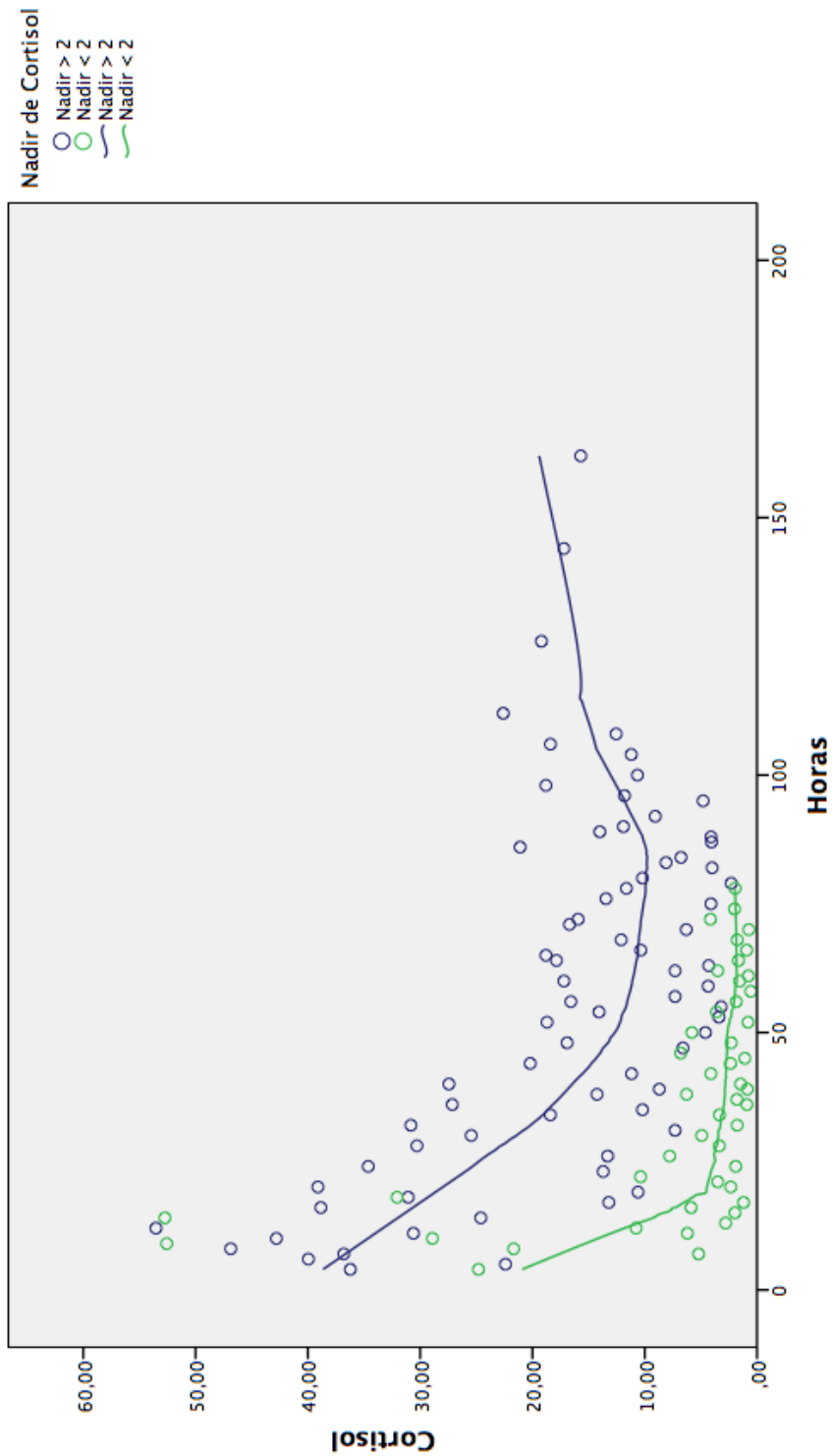


Figura 83. Patrones de ACTH (pg/mL) en todos los microadenomas, dependiendo de si nadir de cortisol es mayor o menor que 2 mcg/dL.

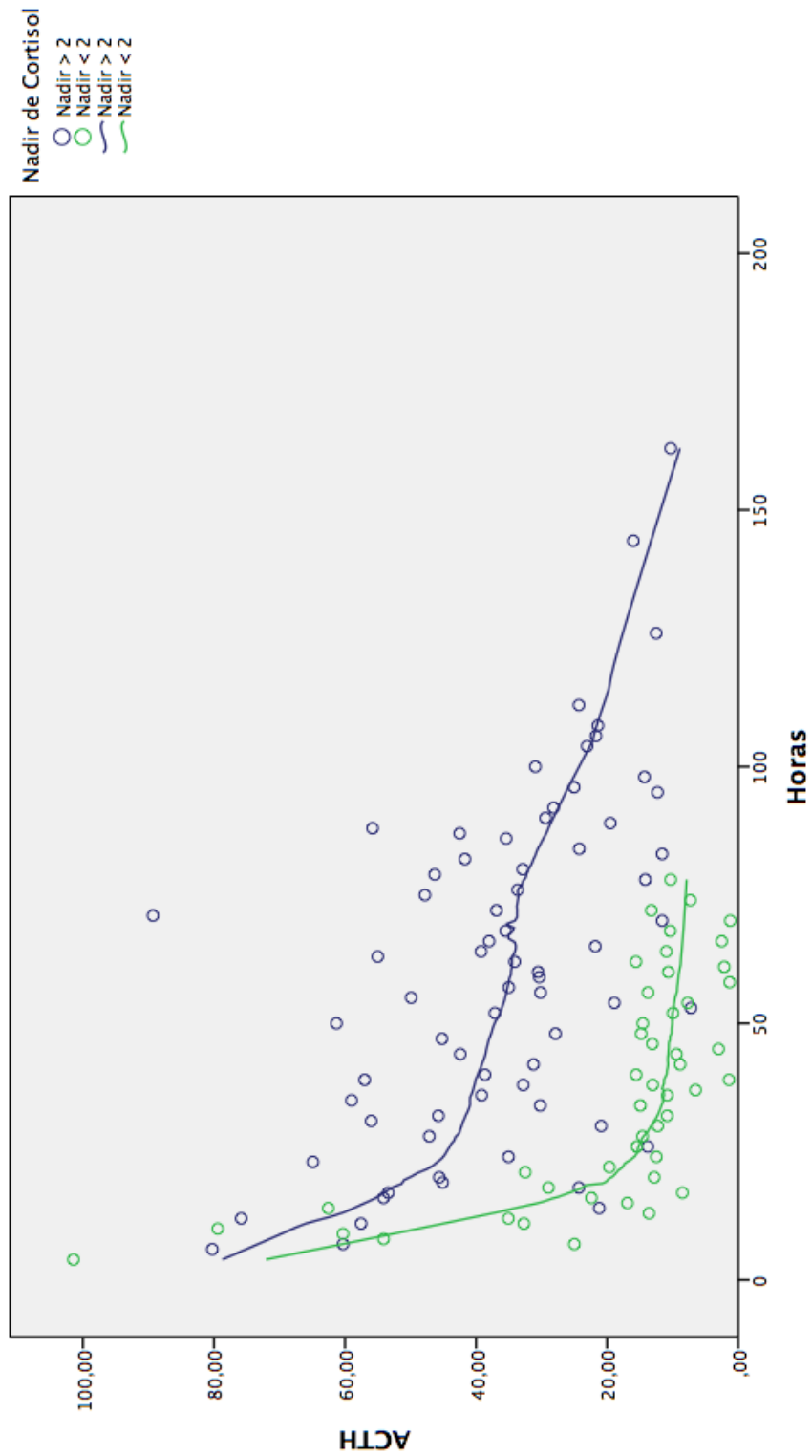


Figura 84. Patrones de cortisol (mcg/dL) en todos los macroadenomas, dependiendo de si nadir de cortisol es mayor o menor de 2 mcg/dL.

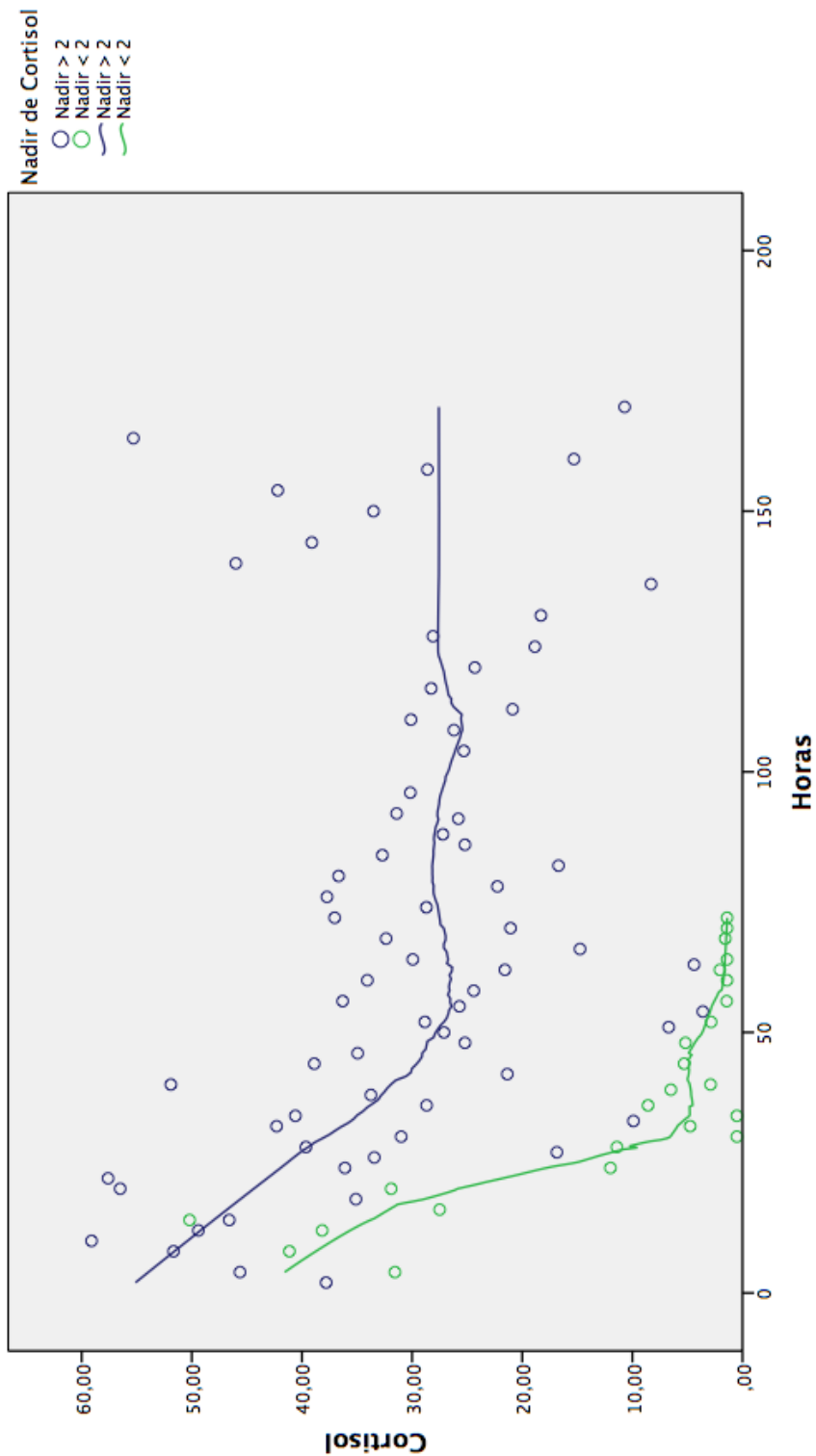


Figura 85. Patrones de ACTH (pg/ml) en todos los macroadenomas, dependiendo de si nadir de cortisol es mayor o menor que 2 mcg/dL.

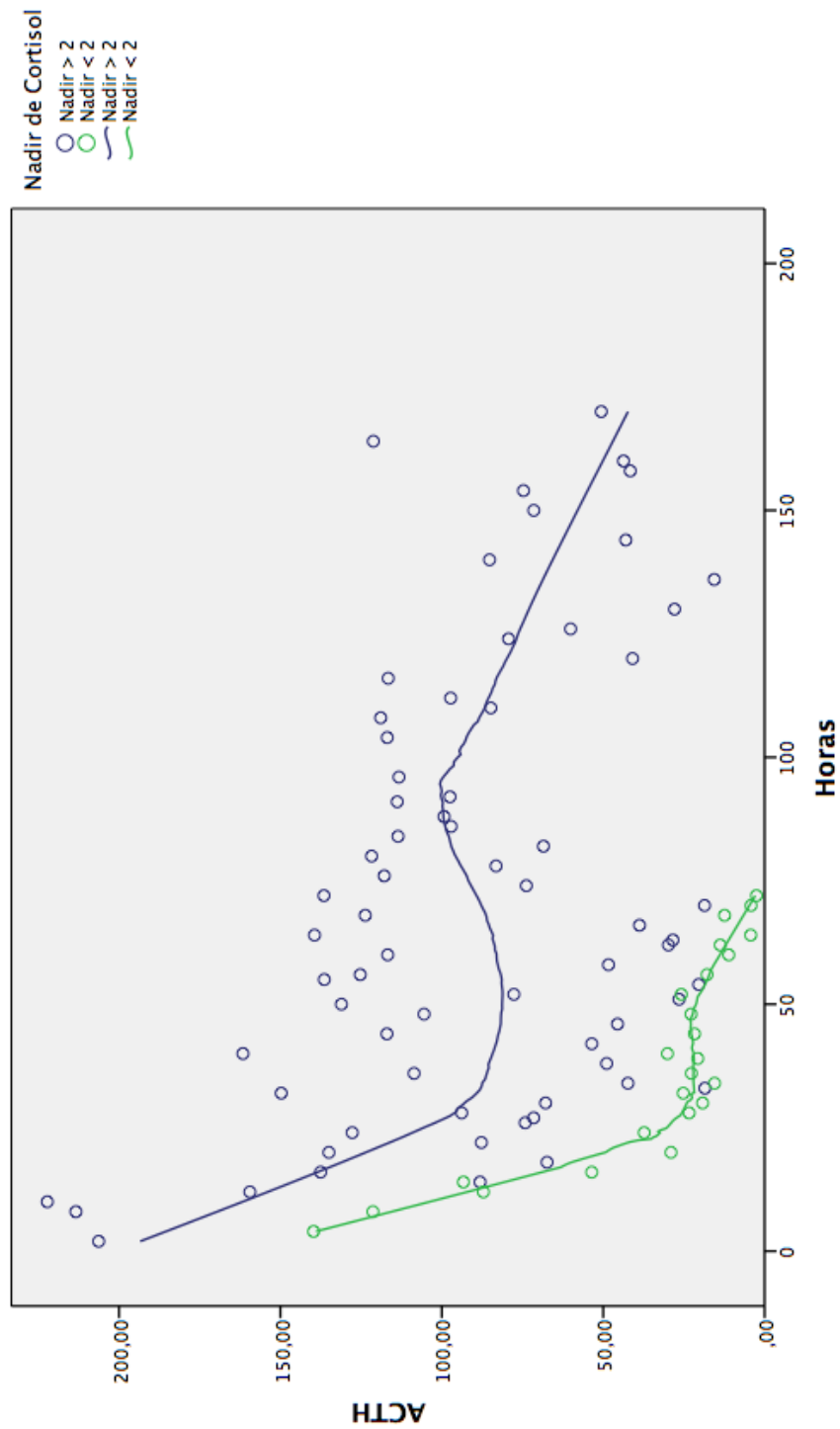


Figura 86. Patrones de cortisol (mcg/dl) en todos los microadenomas, dependiendo de los criterios de remisión tardía.

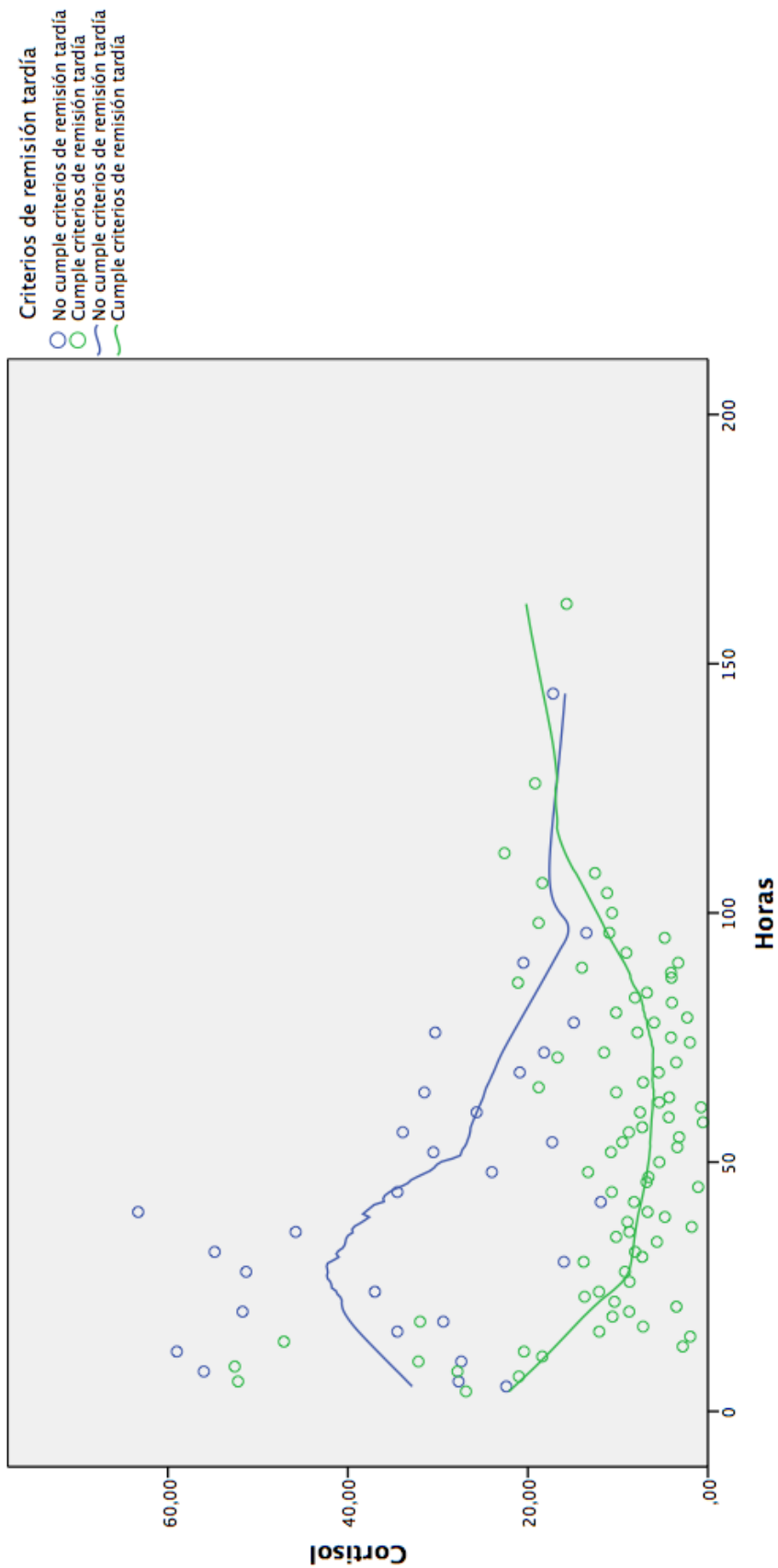


Figura 87. Patrones de ACTH (pg/ml) en todos los microadenomas, dependiendo de los criterios de remisión tardía.

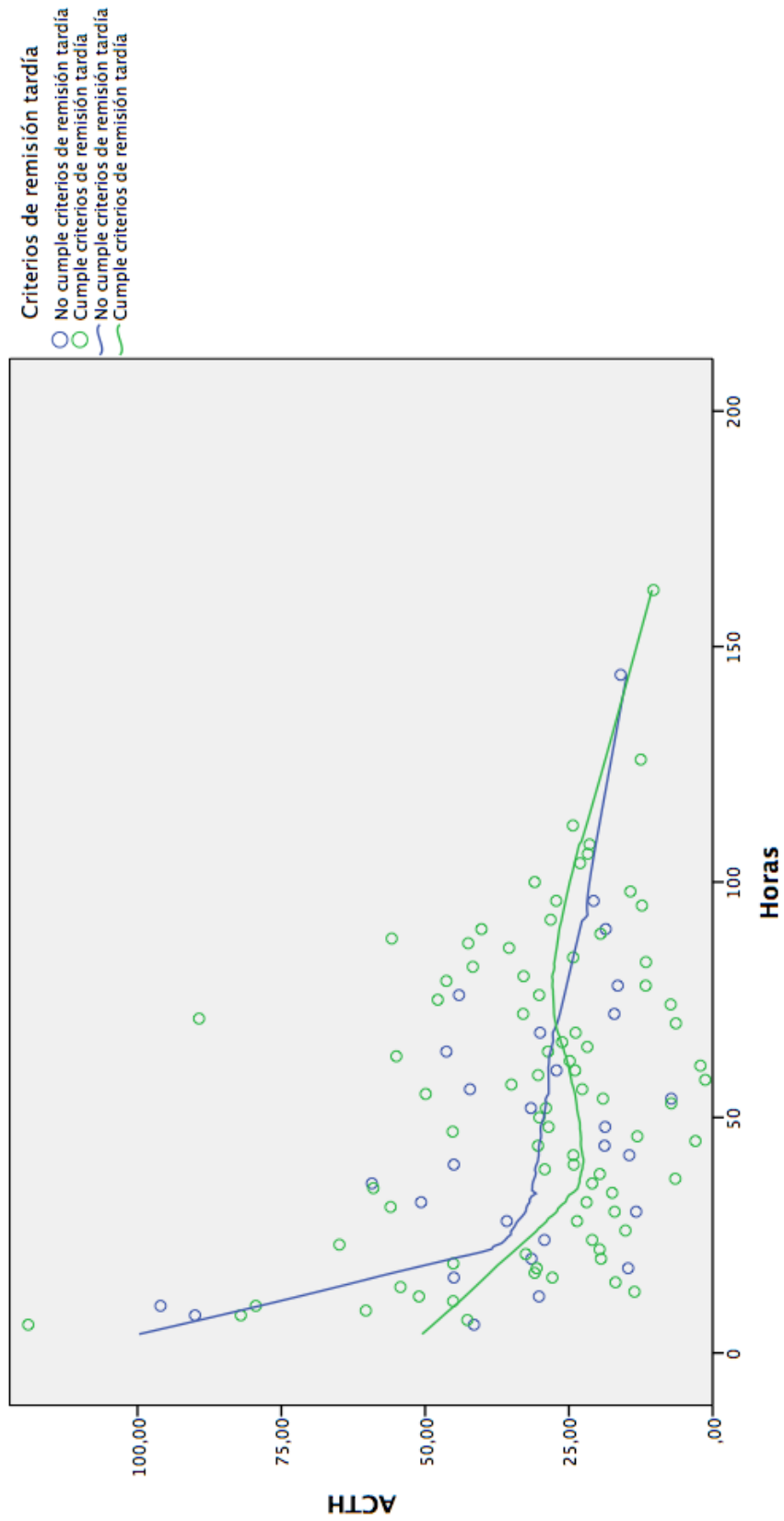


Figura 88. Patrones de cortisol (mcg/dl) en todos los macroadenomas, dependiendo de los criterios de remisión tardía.

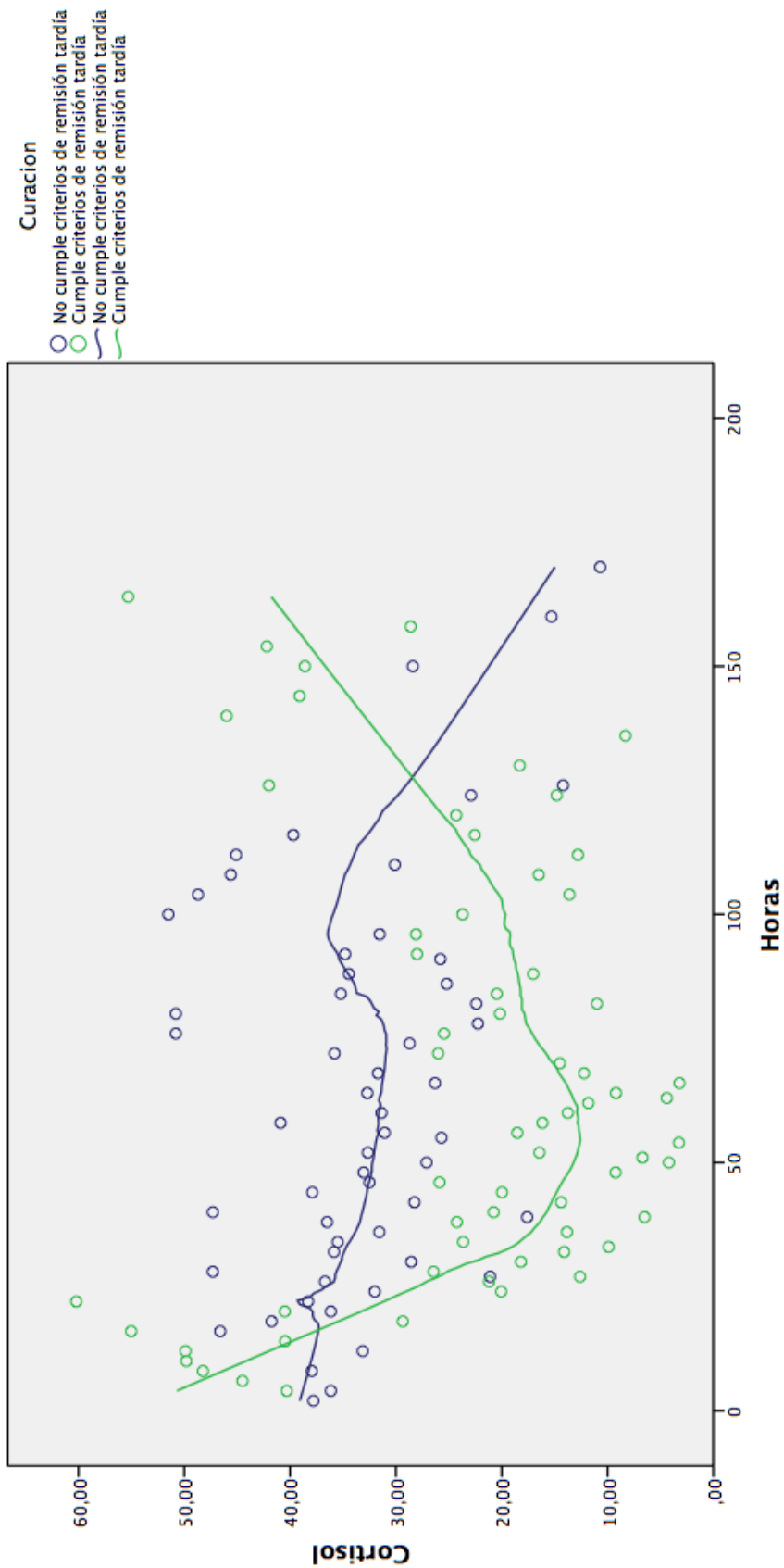
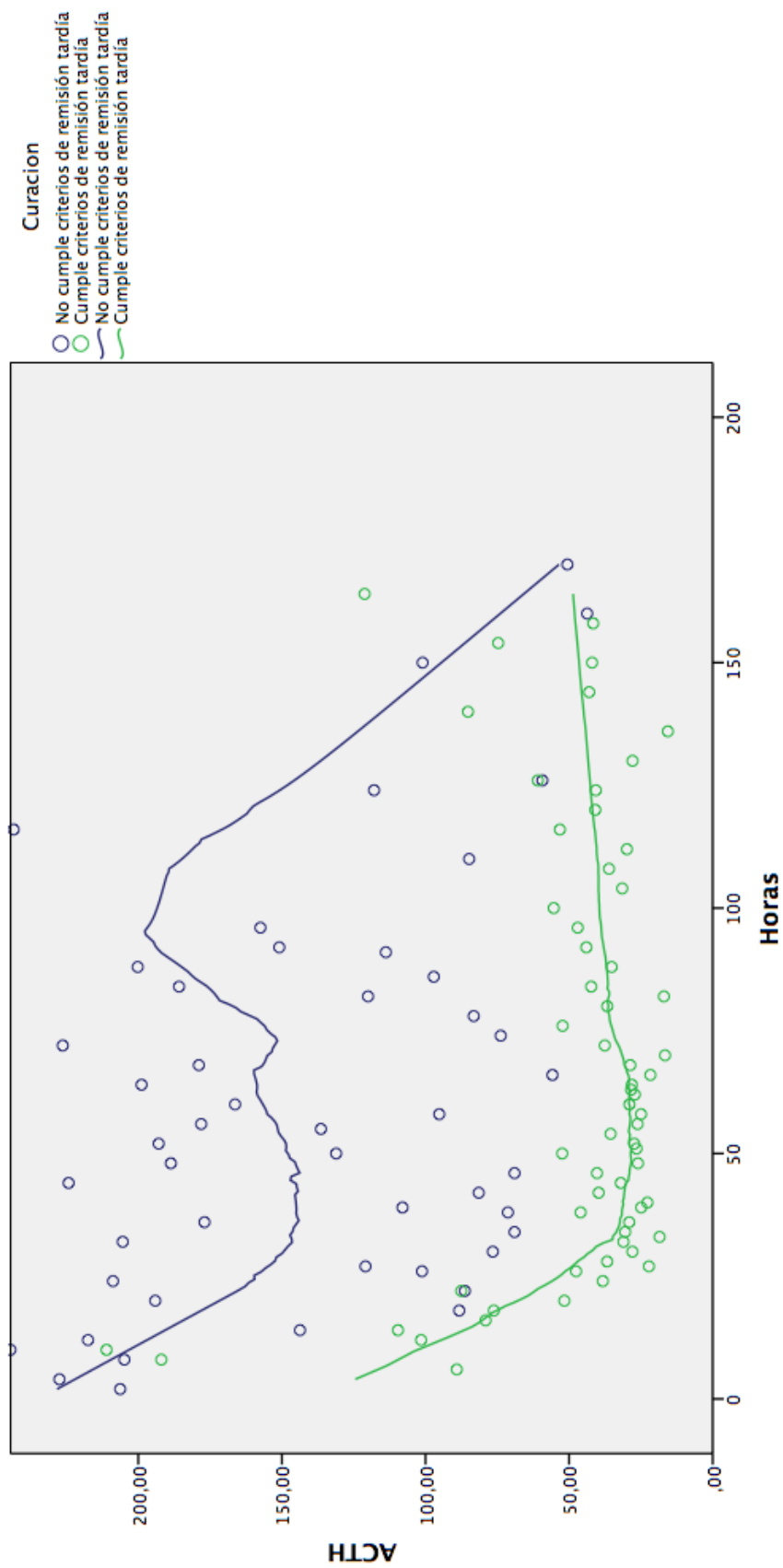


Figura 89. Patrones de ACTH en todos los macroadenomas, dependiendo de los criterios de remisión tardía.



5.6. 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, remisión precoz, remisión tardía y/o recurrencia de la enfermedad de Cushing tras la resección transesfenoidal. Para una mejor comprensión de los resultados de las curvas COR, se recomienda la lectura del punto 2.4.1. “Evaluación estadística de los resultados”.

En primer lugar, se presentan las curvas COR, y su análisis, del valor nadir de cortisol (mcg/dl) y ACTH (pg/ml) y sus tiempos en horas, así como el valor de la última determinación de ACTH (pg/ml), para predecir la no persistencia, la remisión precoz, la remisión tardía y la no recurrencia de la EC tras la resección transesfenoidal.

Por último, se describe la curva COR para el tiempo de tratamiento con glucocorticoides, en meses, para predicción de la no recurrencia.

Figura 90. CURVAS COR para Nadir de Cortisol (mcg/dL)

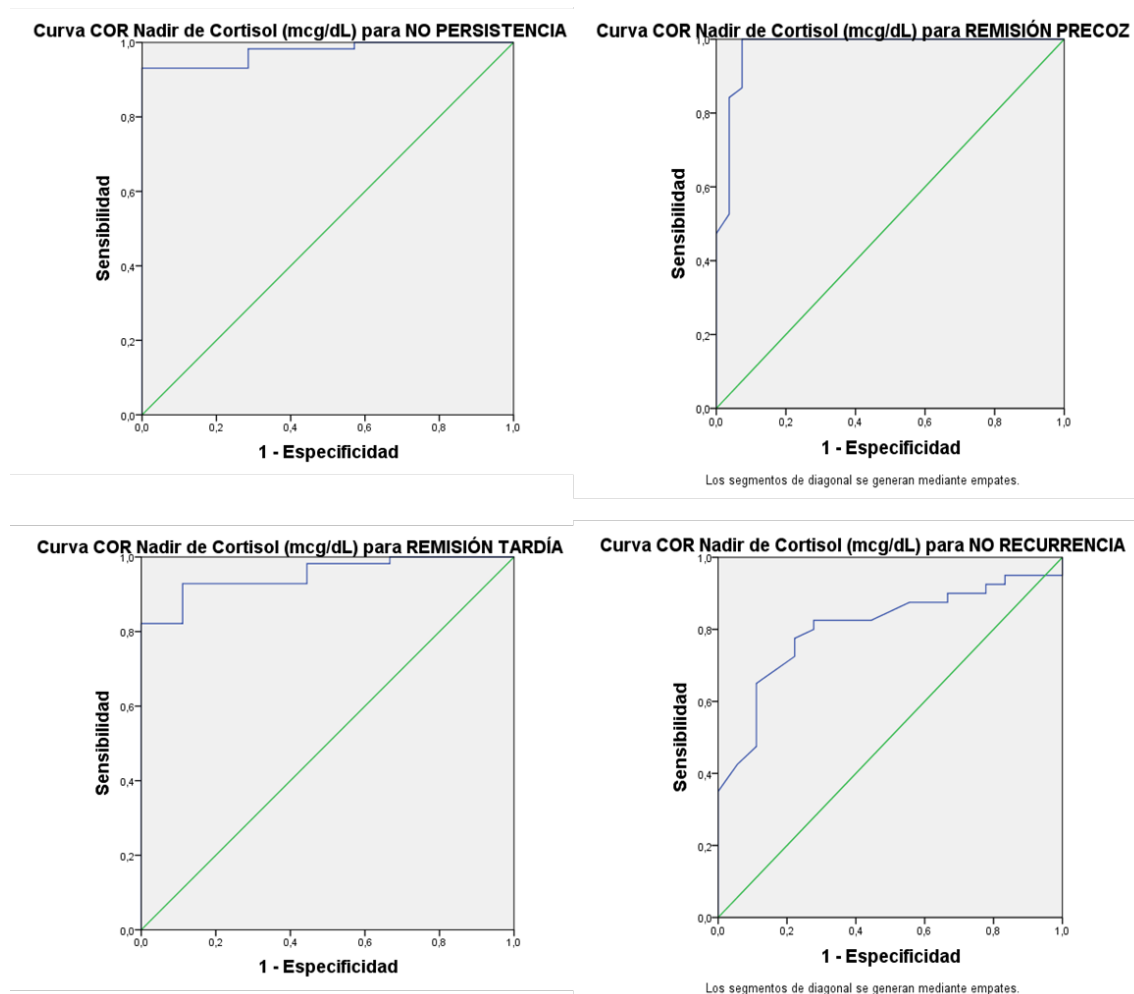


Tabla 83. Análisis COR para Nadir de Cortisol (mcg/dL).

Fuente: Tablas 347 a 358 (anexo 2).

Punto de corte* de Nadir de Cortisol (mcg/dL)	S	E	ABC	IC	Significación asintótica	
No Persistencia	11,3	100 %	93,1%	0,975	(0,941-1,000)	<0,001
Remisión precoz	1,95	100%	92,6%	0,976	(0,938-1,000)	<0,001
Remisión tardía	2,78	82,1%	100%	0,952	(0,900-1,000)	<0,001
No Recurrencia	1,33	65%	88,9%	0,806	(0,691-0,920)	<0,001

S: sensibilidad. E: especificidad. ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza

*Positivo si es menor o igual que.

Figura 91. CURVAS COR para tiempo de Nadir de Cortisol (horas)

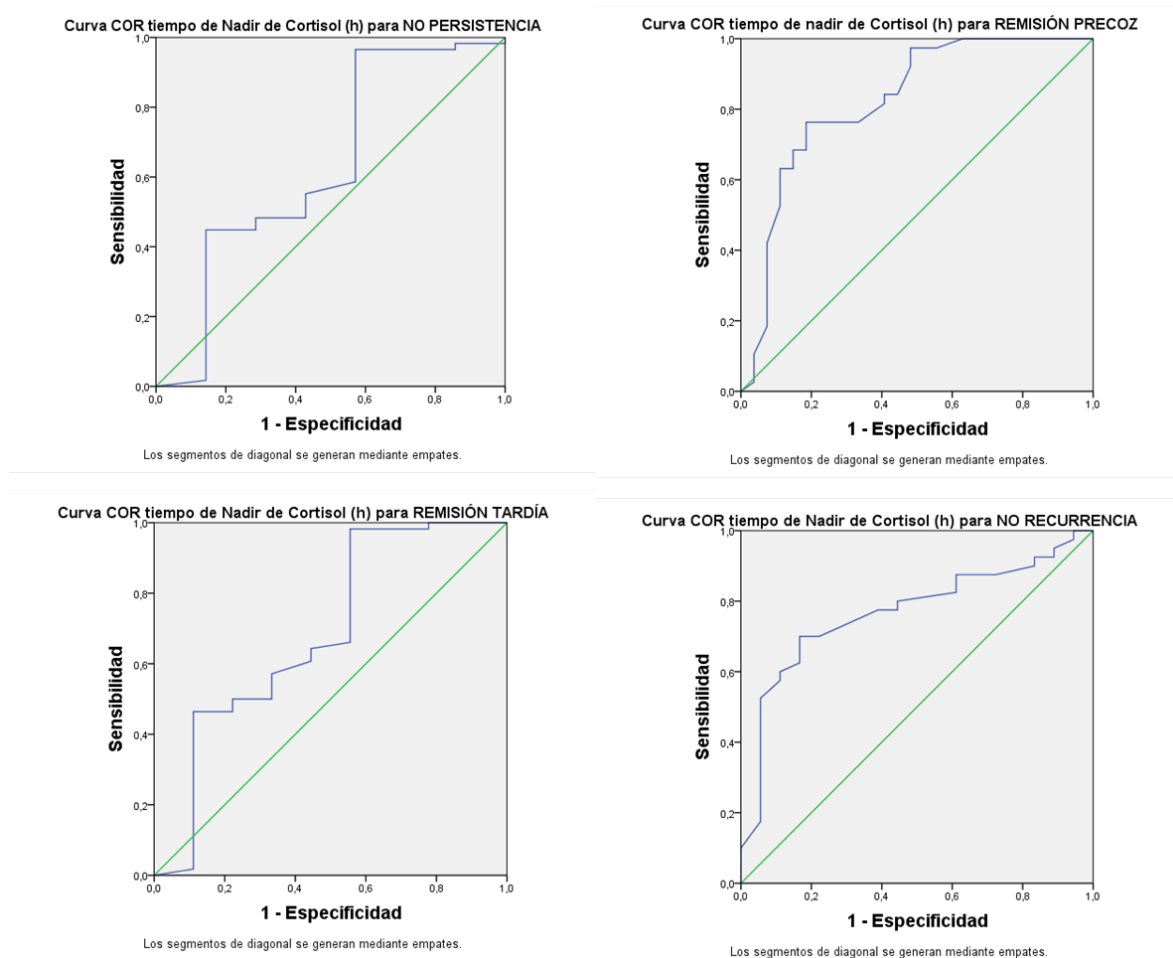


Tabla 84. Análisis COR para tiempo de nadir de cortisol (horas).

Fuente: Tablas 359 a 370 (anexo 2).

Punto de corte* de tiempo de Nadir de Cortisol (horas)	S	E	ABC	IC	Significación asintótica	
No Persistencia	38	44,8%	85,7%	0,632	(0,374-0,889)	0,258
Remisión precoz	44,5	71,1	81,5%	0,823	(0,714-0,933)	<0,001
Remisión tardía	50	57,1%	67%	0,687	(0,469-0,904)	0,074
No Recurrencia	46,5	70%	83,3%	0,769	(0,642-0,896)	<0,001

S: sensibilidad. E: especificidad. ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza.

*Positivo si es menor o igual que.

Figura 92. Curvas COR para Nadir de ACTH (pg/mL).

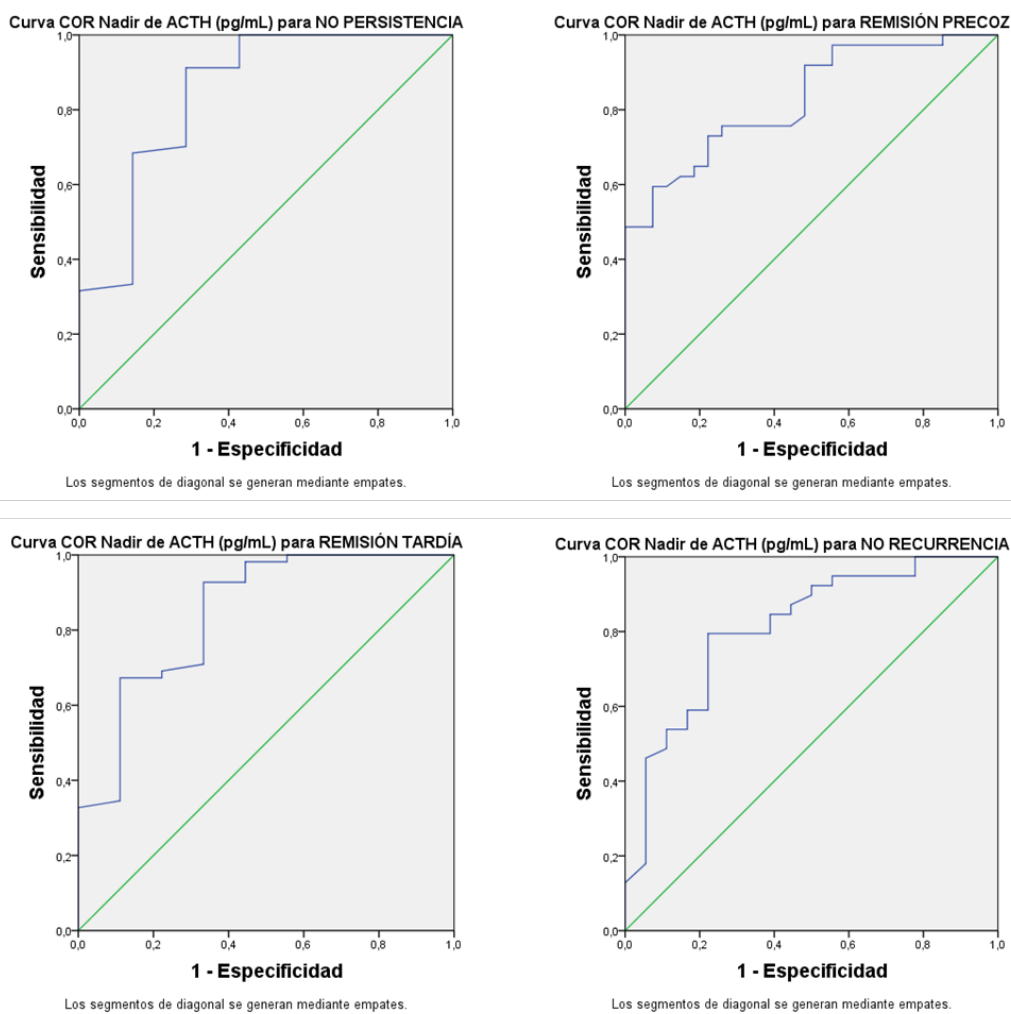


Tabla 85. Análisis COR para Nadir de ACTH (pg/ml). Fuente: Tablas 371 a 382 (anexo 2).

Punto de corte* de Nadir de ACTH (pg/ml)	S	E	ABC	IC	Significación asintótica	
No Persistencia	15,80	68,4%	85,7%	0,847	(0,666-1,000)	0,003
Remisión precoz	11,85	73%	77,8%	0,828	(0,730-0,926)	<0,001
Remisión tardía	15,31	67,3%	88,9%	0,846	(0,696-0,997)	0,001
No Recurrencia	14,65	79,5	77,8%	0,811	(0,687-0,934)	<0,001

S: sensibilidad. E: especificidad. ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza

*Positivo si es menor o igual que.

Figura 93. Curvas COR para tiempo de Nadir de ACTH (horas)

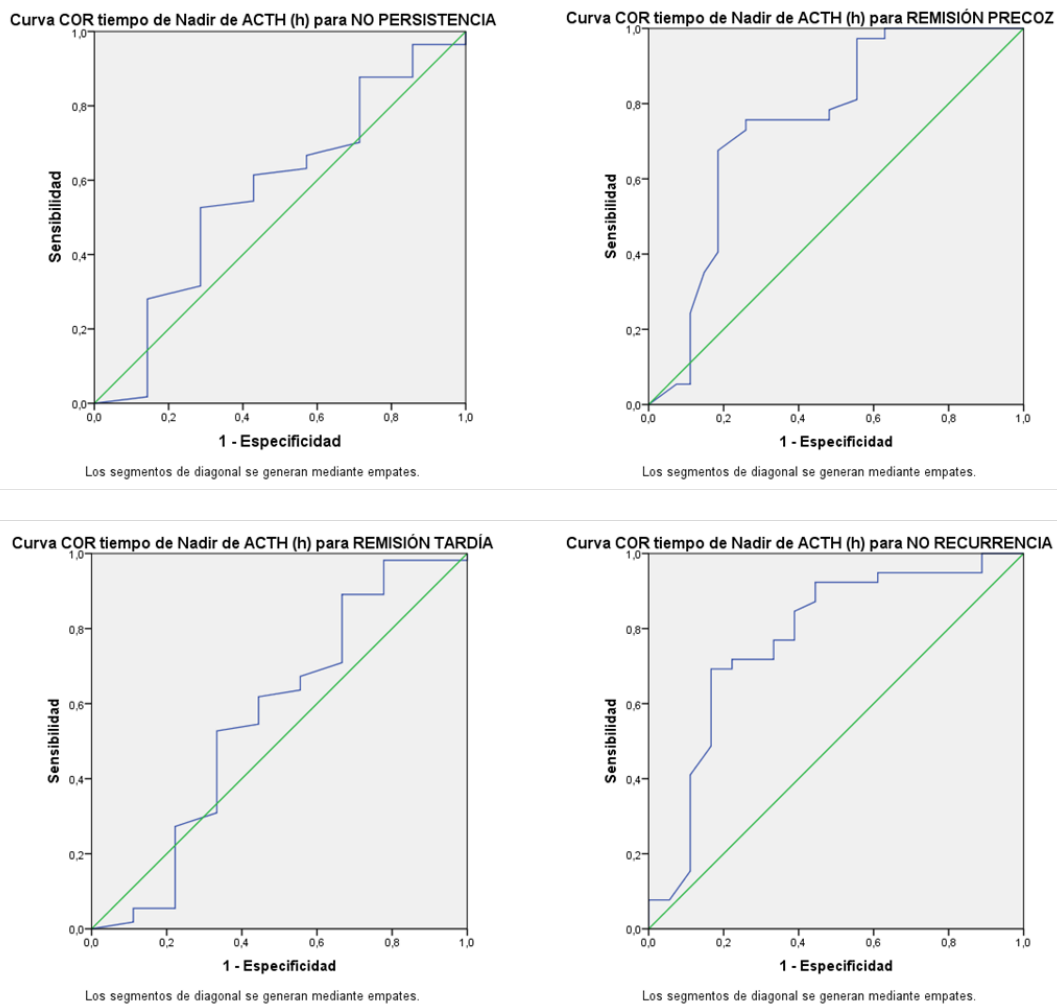


Tabla 86. Análisis COR para tiempo de Nadir de ACTH (horas).
Fuente: Tablas 383 a 394 (anexo 2).

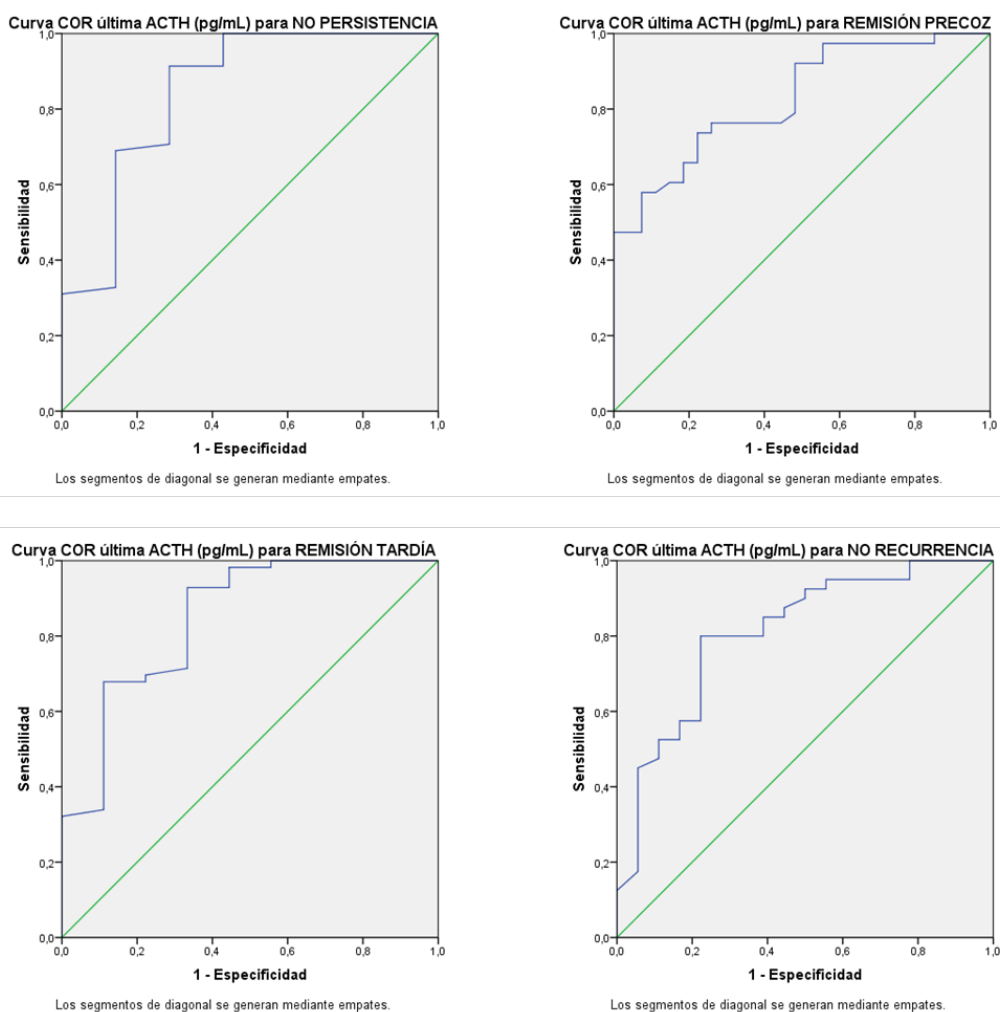
Punto de corte* de Tiempo de Nadir de ACTH (horas)	S	E	ABC	IC	Significación asintótica	
No Persistencia	39	52,6%	71,4%	0,570	(0,331-0,809)	0,547
Remisión precoz	46	75,7%	74,1%	0,751	(0,619-0,882)	0,001
Remisión tardía	39**	52,7%**	66,7%**	0,563**	(0,324-0,801)	0,549
No Recurrencia	39	69,2%	83,3%	0,773	(0,629-0,917)	0,001

S: sensibilidad. E: especificidad. ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza

*Positivo si es menor o igual que.

** ABC < 0,600 indica que el test no es válido o fallido.

Figura 94. Curvas COR para última determinación de ACTH (pg/mL).

Tabla 87. Análisis COR para última determinación de ACTH (pg/mL).
Fuente: Tablas 395 a 406 (anexo 2).

Punto de corte* de última determinación de ACTH (pg/ml)	S	E	ABC	IC	Significación asintótica	
No Persistencia	15,800	63,8%	85,7%	0,847	(0,666-1,000)	0,003
Remisión precoz	11,850	73,7%	77,8%	0,827	(0,730-0,925)	<0,001
Remisión tardía	15,315	67,9%	88,9%	0,847	(0,697-0,998)	0,001
No Recurrencia	14,650	80%	77,8%	0,810	(0,686-0,933)	<0,001

S: sensibilidad. E: especificidad. ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza.
*Positivo si es menor o igual que.

Figura 95. Curvas COR para Cortisol a las 24 horas (mcg/dL).

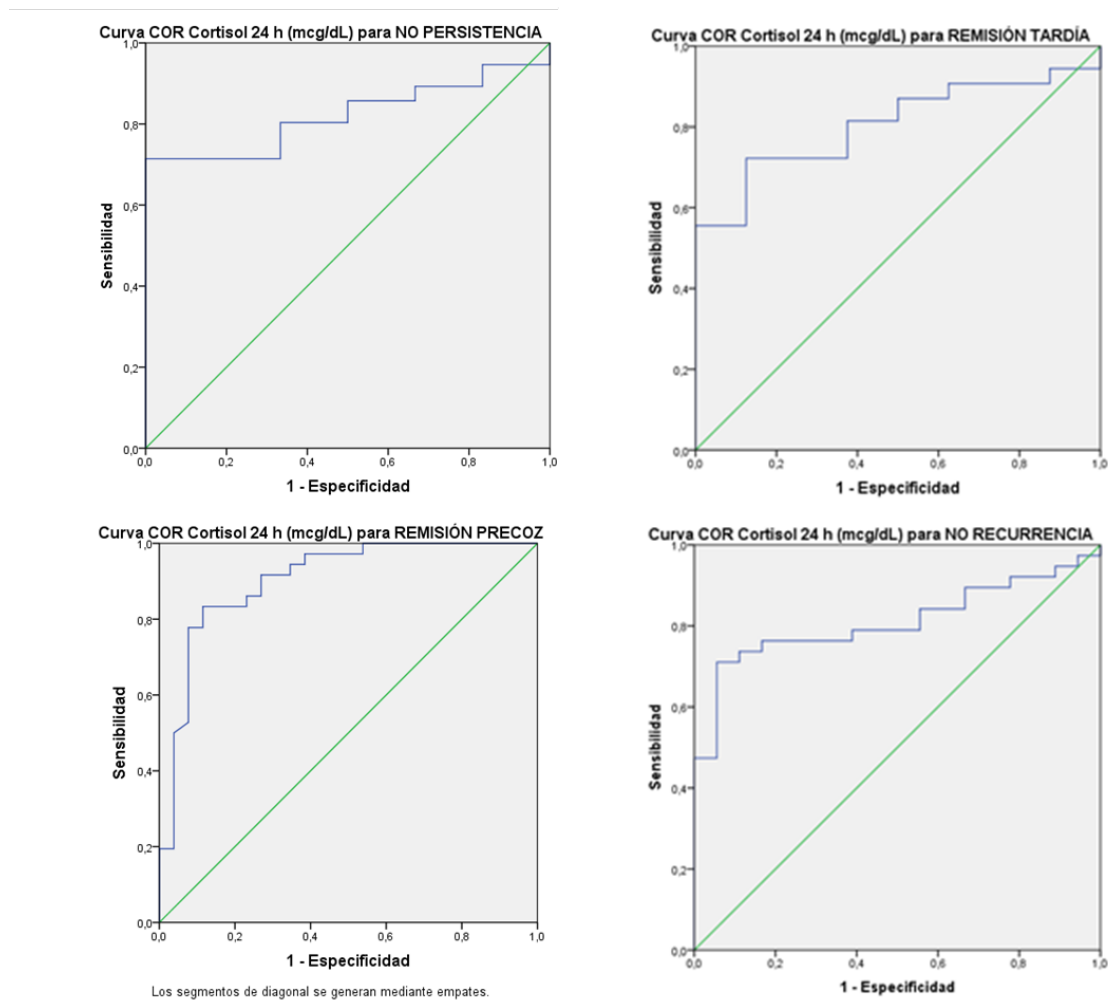


Tabla 88. Análisis COR para Cortisol a las 24 horas (mcg/dL).
Fuente: Tablas 401 a 412 (anexo 2).

Punto de corte* de Cortisol a las 24 h (mcg/dl)	S	E	ABC	IC	Significación asintótica	
No Persistencia	16,5	71,4%	100%	0,821	(0,712-0,931)	0,010
Remisión precoz	8,775	77,8%	92,3%	0,904	(0,824-0,984)	<0,001
Remisión tardía	16,55	72,2%	87,5%	0,806	(0,687-0,924)	0,006
No Recurrencia	6,35	71,1%	94,4%	0,810	(0,698-0,922)	<0,001

S: sensibilidad. E: especificidad. ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza
*Positivo si es menor o igual que.

Figura 96. Curvas COR para ACTH a las 24 horas (pg/mL).

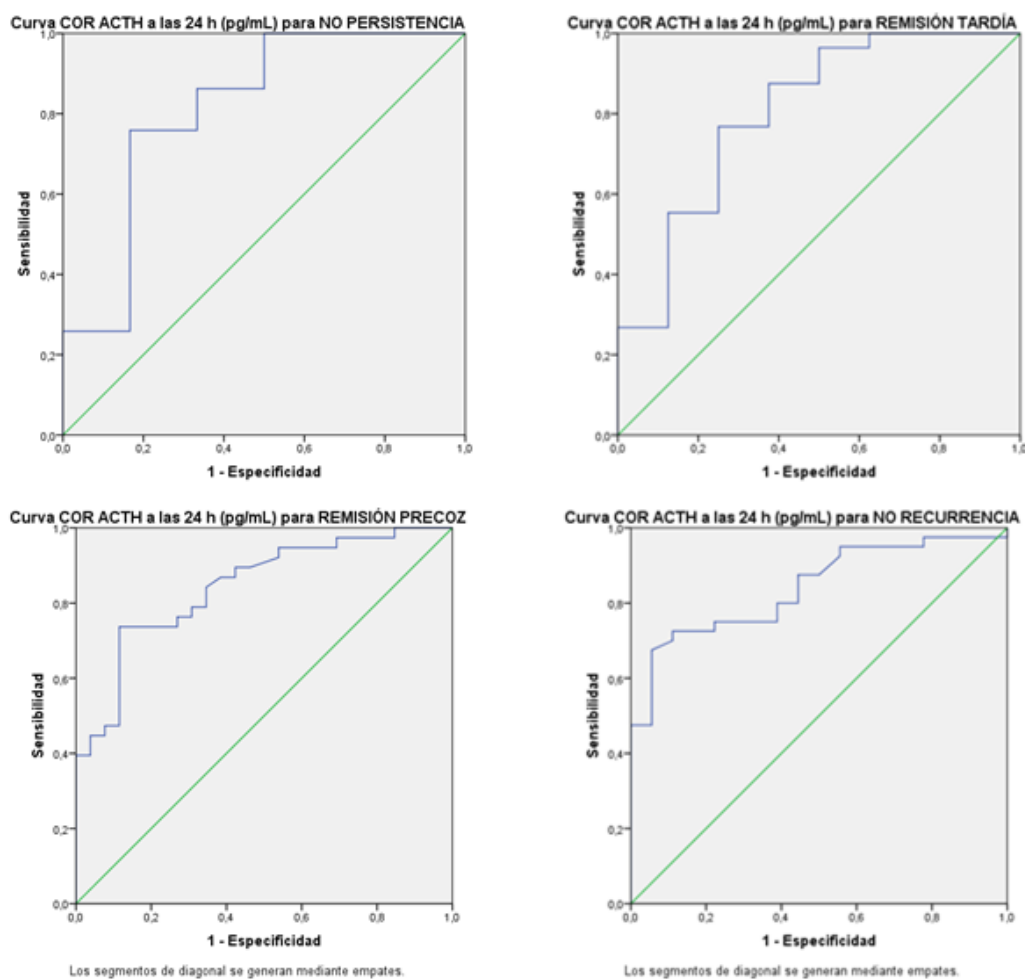


Tabla 89. Análisis COR para ACTH a las 24 horas (pg/mL).

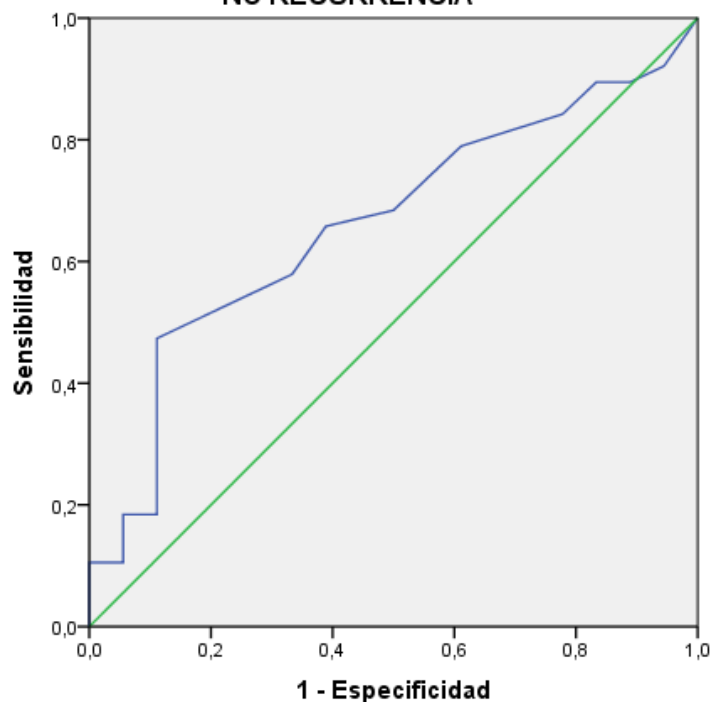
Fuente: Tablas 413 a 424 (anexo 2).

Punto de corte* de ACTH a las 24 h (pg/ml)	S	E	ABC	IC	Significación asintótica	
No Persistencia	37,6	75,9%	83,3%	0,813	(0,597-1,000)	0,012
Remisión precoz	19,61	73,7%	88,5%	0,844	(0,749-0,939)	<0,001
Remisión tardía	32,15	73,25	75%	0,804	(0,623-0,984)	0,006
No Recurrencia	20,14	72,5%	88,9%	0,841	(0,740-0,942)	<0,001

S: sensibilidad. E: especificidad. ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza.
*Positivo si es menor o igual que.

Figura 97. Curva COR para tiempo de tratamiento con glucocorticoides (meses) para la NO RECURRENCIA.

Curva COR tiempo de tratamiento con glucocorticoides (meses) para NO RECURRENCIA



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Tabla 90. Análisis COR para tiempo de tratamiento con glucocorticoides (meses) para NO RECURRENCIA. Fuente: Tablas 425 a 427 (anexo 2).

Punto de corte* de tiempo de tratamiento con glucocorticoides (meses)	S	E	ABC	IC	Significación asintótica
No Recurrencia	7,5	65,8%	0,662	(0,514-0,809)	0,053

S: sensibilidad. E: especificidad. ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza

*Positivo si es menor o igual que.

5.7. Análisis predictivo basado en redes neuronales artificiales.

5.7.1. Predicción del nadir de cortisol < 2 mcg/dL.

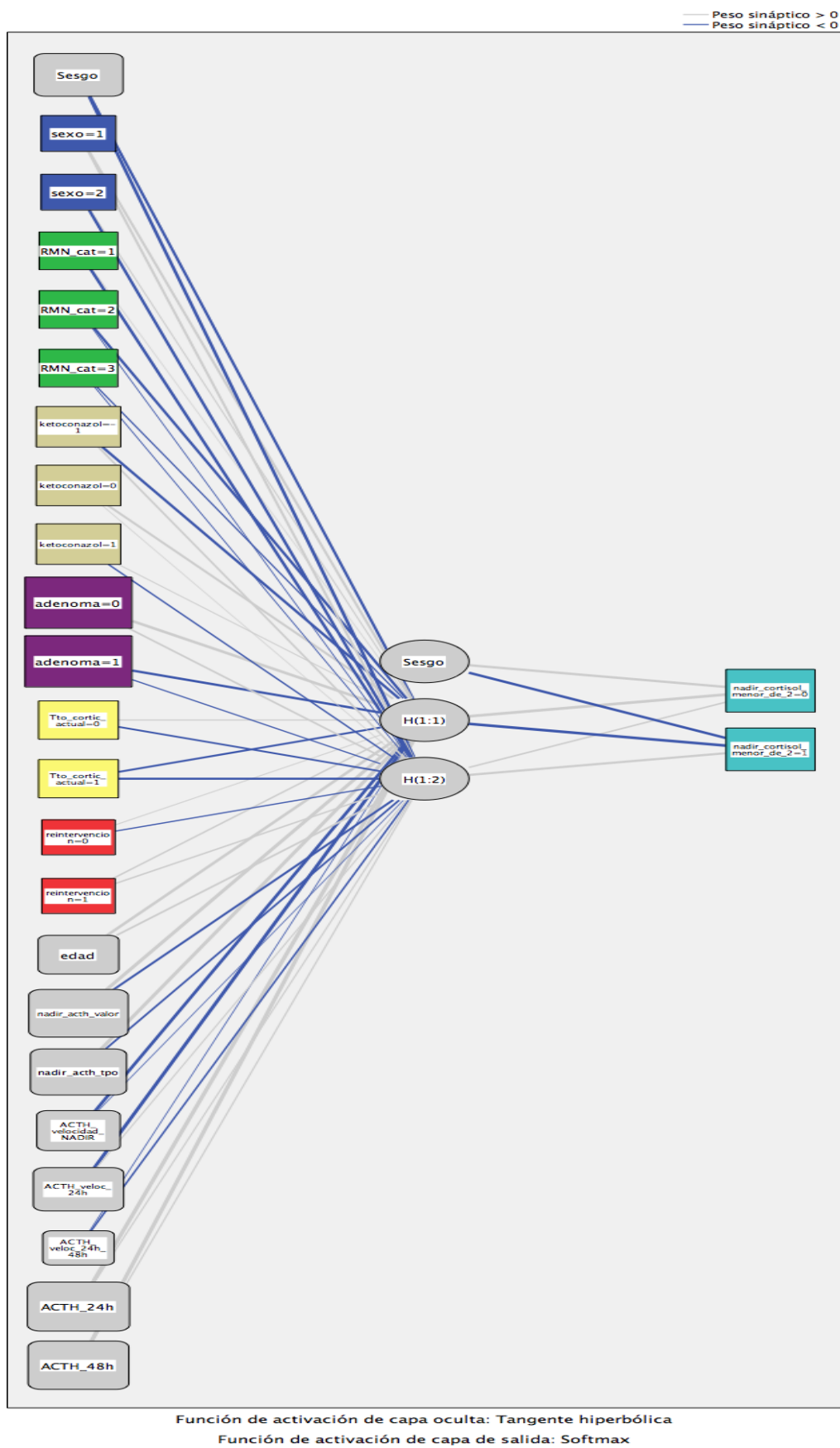
Para poder estimar de modo predictivo el nadir de cortisol < 2 mcg/dL en función de diversas variables predictoras, se realizó un análisis basado en redes neuronales artificiales. Las variables incluidas fueron; edad, sexo, tratamiento previo con Ketoconazol, identificación del adenoma y su clasificación según RM (microadenoma/macroadenoma/sin imagen), nadir y tiempo de nadir ACTH, velocidad de descenso de ACTH hasta nadir y a las 24 y 48 horas, valor de ACTH a las 24 y 48 horas, tratamiento corticoideo actual y reintervención.

Tabla 91. Información sobre la red (predicción de nadir de cortisol < 2 mcg/dL).

Capa de entrada	Factores	1	Sexo
		2	Identificación del adenoma en la RM
		3	Ketoconazol previo a cirugía
		4	Identificación del adenoma en la cirugía
		5	Tratamiento corticoideo actual
		6	Reintervención
	Covariables	1	Edad (años)
		2	Nadir ACTH (pg/mL)
		3	Nadir ACTH (tiempo horas)
		4	Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)
		5	Velocidad ACTH 0-24 h (pg/mL/h)
		6	Velocidad 24-48 h de ACTH (pg/mL/h)
		7	ACTH 24 horas (pg/mL)
		8	ACTH 48 horas (pg/mL)
Número de unidadesa		22	
Método de cambio de escala de las covariables		Normalizada	
Capas ocultas	Número de capas ocultas		1
	Número de unidades de la capa oculta 1a		2
	Función de activación		Tangente hiperbólica
Capa de salida	Variables dependientes	1	Nadir cortisol < 2 mcg/dL
	Número de unidades		2
	Función de activación		Softmax
	Función de error		Entropía cruzada

a. Sin incluir la unidad de sesgo

Figura 98. Pesos sinápticos del modelo (red neuronal nadir de cortisol < 2 mcg/dL)



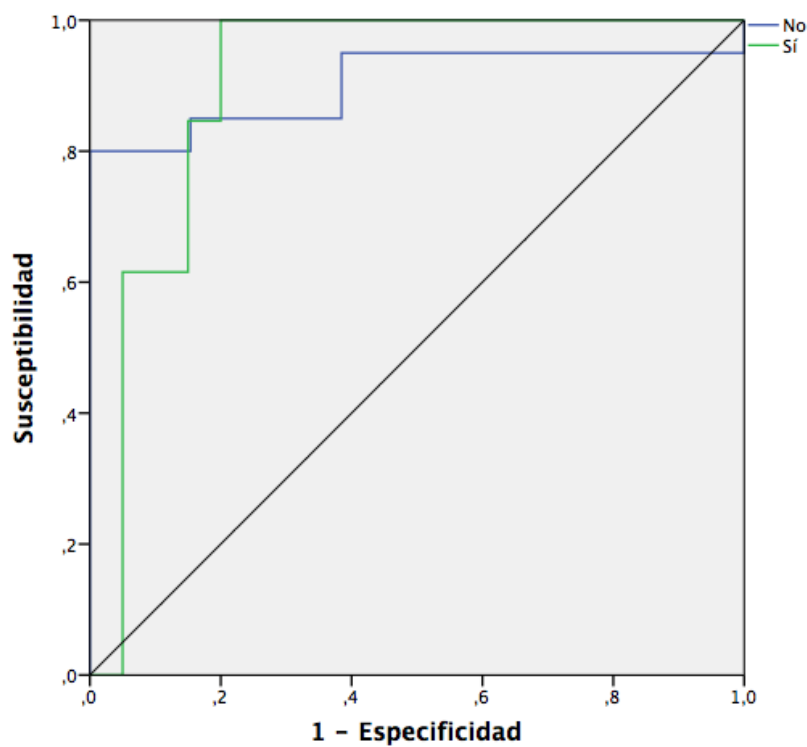
Se ha aplicado un modelo basado en red neuronal artificial Perceptrón Multicapa con una capa oculta, proceso de entrenamiento batch y con un algoritmo de optimización de gradiente conjugado que se deriva del algoritmo backpropagation.

Tabla 92. Resumen del modelo (red neuronal nadir de cortisol < 2 mcg/dL).

Entrenamiento	Error de entropía cruzada	10,423
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	18,5%
	Regla de parada utilizada	1 pasos consecutivos sin disminución del error
	Tiempo de entrenamiento	0:00:00,01
Prueba	Error de entropía cruzada	,753
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	0,0%
Variable dependiente: Nadir cortisol < 2 mcg/dL		

a. Los cálculos del error se basan en la muestra de prueba.

Figura 99. Representación gráfica del área bajo la curva del modelo (red nadir de cortisol < 2 mcg/dL)



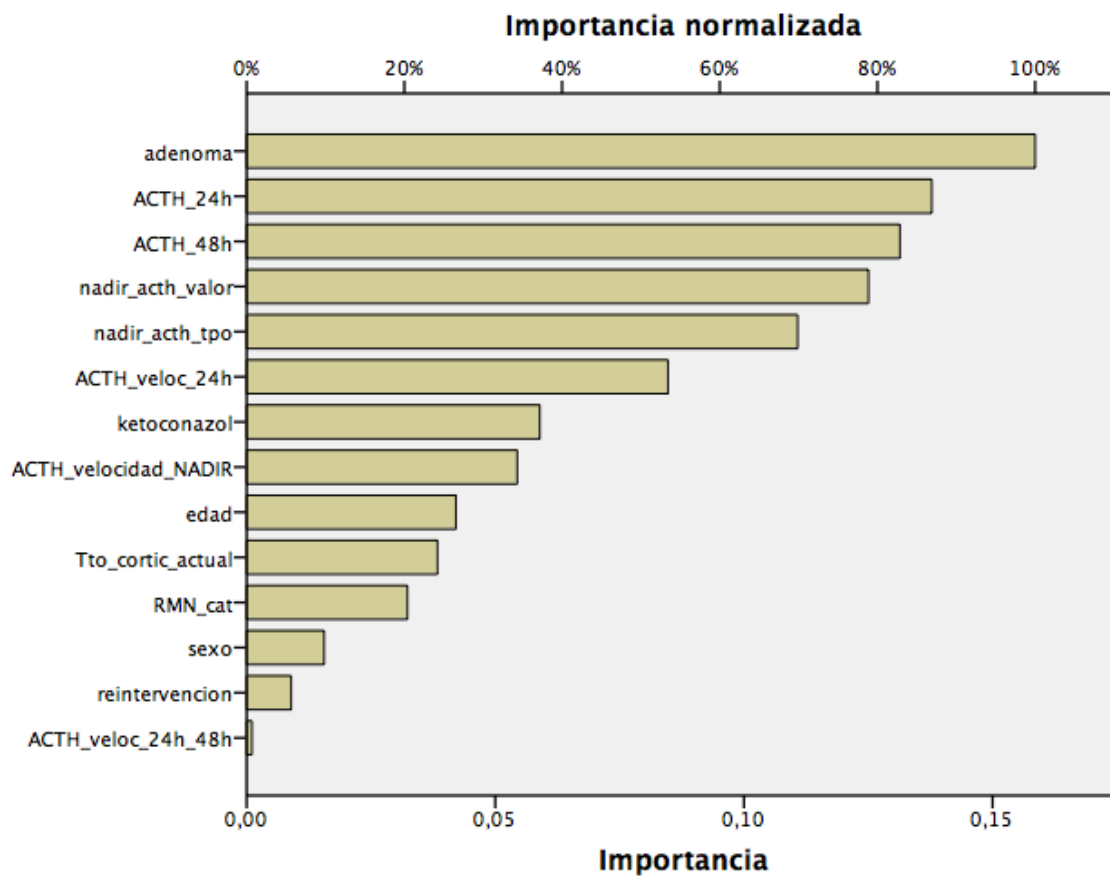
Variable dependiente: Nadir cortisol < 2 mcg/dL

		Área
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	,904
	Sí	,904

Tabla 93: Importancia de las variables independientes predictoras de nadir < 2 mcg/dL.

	Importancia	Importancia normalizada
Sexo	,016	9,8%
Identificación del adenoma en la RM	,032	20,4%
Ketoconazol previo a cirugía	,059	37,2%
Identificación del adenoma en la cirugía	,159	100,0%
Tratamiento corticoideo actual	,038	24,2%
Reintervención	,009	5,6%
Edad	,042	26,5%
Nadir ACTH (pg/mL)	,125	78,9%
Nadir ACTH (tiempo horas)	,111	69,9%
Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	,054	34,3%
Velocidad ACTH 0-24 h(pg/mL/h)	,085	53,4%
Velocidad 24- 48 h de ACTH (pg/mL/h)	,001	0,7%
ACTH 24 horas (pg/mL)	,138	86,9%
ACTH 48 horas (pg/mL)	,131	82,8%

Figura 100. Importancia normalizada de las variables independientes para nadir < 2 mcg/dL



El gráfico de importancia normalizada de las variables independientes muestra que el nadir < 2 mcg/dL está dominado por la identificación quirúrgica del adenoma, las cifras de ACTH a las 24 y 48 horas, la velocidad de descenso de ACTH en las primeras 24 horas y el nadir de ACTH y tiempo en alcanzar este nadir.

5.7.2. Predicción del nadir de ACTH

Para poder estimar de modo predictivo el nadir de ACTH en función de diversas variables predictoras, se realizó un análisis basado en redes neuronales artificiales. Las variables predictoras elegidas fueron: sexo, edad, IMC, duración de síntomas hasta diagnóstico, CLU x VR, categoría en RM, ketoconazol previo a cirugía, identificación adenoma en cirugía, última determinación de ACTH y tiempo de tratamiento con GCS.

Tabla 94. Información sobre la red de predicción de nadir de ACTH.

Capa de entrada	Factores	1	Sexo
		2	RM (Categorías)
		3	Criterios de curación
		4	Ketoconazol previo a cirugía
		5	Tratamiento corticoideo actual
		6	Reintervención
		7	Identificación del adenoma en la cirugía
	Covariables	1	Edad (años)
		2	Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)
		3	CLU x VR
		4	Última determinación de ACTH (pg/mL)
		5	Tiempo tratamiento GCS (meses)
		6	IMC (kg/m ²)
Número de unidadesa		23	
Método de cambio de escala de las covariables		Normalizada	
Capas ocultas	Número de capas ocultas		1
	Número de unidades de la capa oculta 1a		1
	Función de activación		Tangente hiperbólica
Capa de salida	Variables dependientes	1	Nadir ACTH (pg/mL)
	Número de unidades		1
	Método de cambio de escala para dependientes de escala		Tipificados
	Función de activación		Identidad
	Función de error		Suma de cuadrados

Figura 101. Pesos sinápticos del modelo (red neuronal nadir de ACTH).

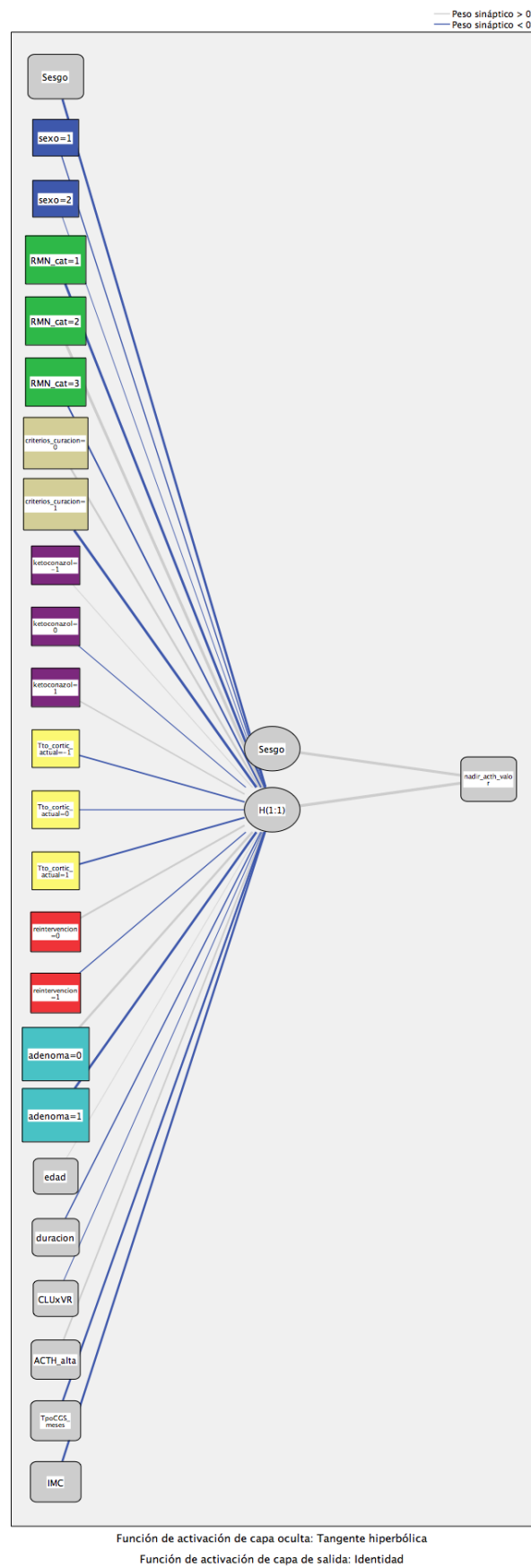


Tabla 95. Resumen del modelo (red neuronal nadir de ACTH).

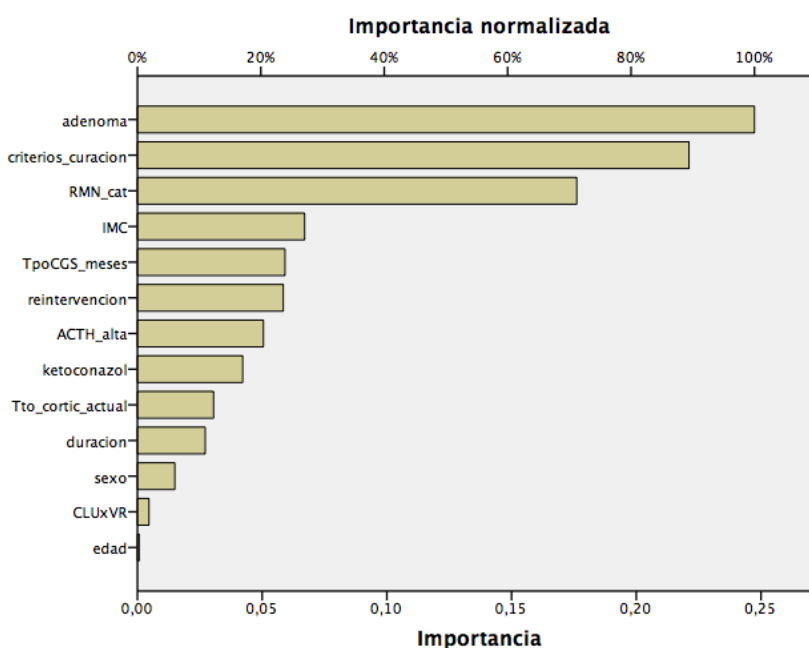
Entrenamiento	Suma de errores cuadráticos	2,709
	Error relativo	,236
	Regla de parada utilizada	1 pasos consecutivos sin disminución del errora
	Tiempo de entrenamiento	0:00:00,01
Prueba	Suma de errores cuadráticos	8,162
	Error relativo	0,724
Variable dependiente: Nadir ACTH (mcg/dL)		

a. Los cálculos del error se basan en la muestra de prueba.

Tabla 96. Importancia de las variables independientes predictoras de nadir de ACTH.

	Importancia	Importancia normalizada
Sexo	,015	6,1%
RM (Categorías)	,176	71,2%
Criterios de curación	,221	89,4%
Ketoconazol previo a cirugía	,042	17,1%
Tratamiento corticoideo actual	,031	12,3%
Reintervención	,058	23,6%
Identificación del adenoma en la cirugía	,247	100,0%
Edad (años)	,001	0,3%
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	,027	11,0%
CLU x VR	,005	1,9%
Última determinación de ACTH (pg/mL)	,051	20,4%
Tiempo tratamiento GCS (meses)	,059	23,9%
IMC (kg/m2)	,067	27,1%

Figura 102. Importancia normalizada (red neuronal nadir de ACTH)



El gráfico de importancia normalizada de las variables independientes muestra que el nadir de ACTH está dominado por la identificación del adenoma en la cirugía, los criterios de remisión tardía y la categoría de imagen en la RM hipofisaria.

5.7.3. Predicción de la remisión tardía:

5.7.3.1. Predicción de la remisión tardía en función de variables prequirúrgicas.

Para poder estimar de modo predictivo la remisión tardía de un paciente en función de diversas variables predictoras prequirúrgicas, se realizó un análisis basado en redes neuronales artificiales. Las variables incluidas fueron; sexo, edad, IMC, duración síntomas hasta diagnóstico, tratamiento previo con ketoconazol, CLU x VR, identificación del adenoma y su clasificación según RM (microadenoma/macroadenoma/sin imagen).

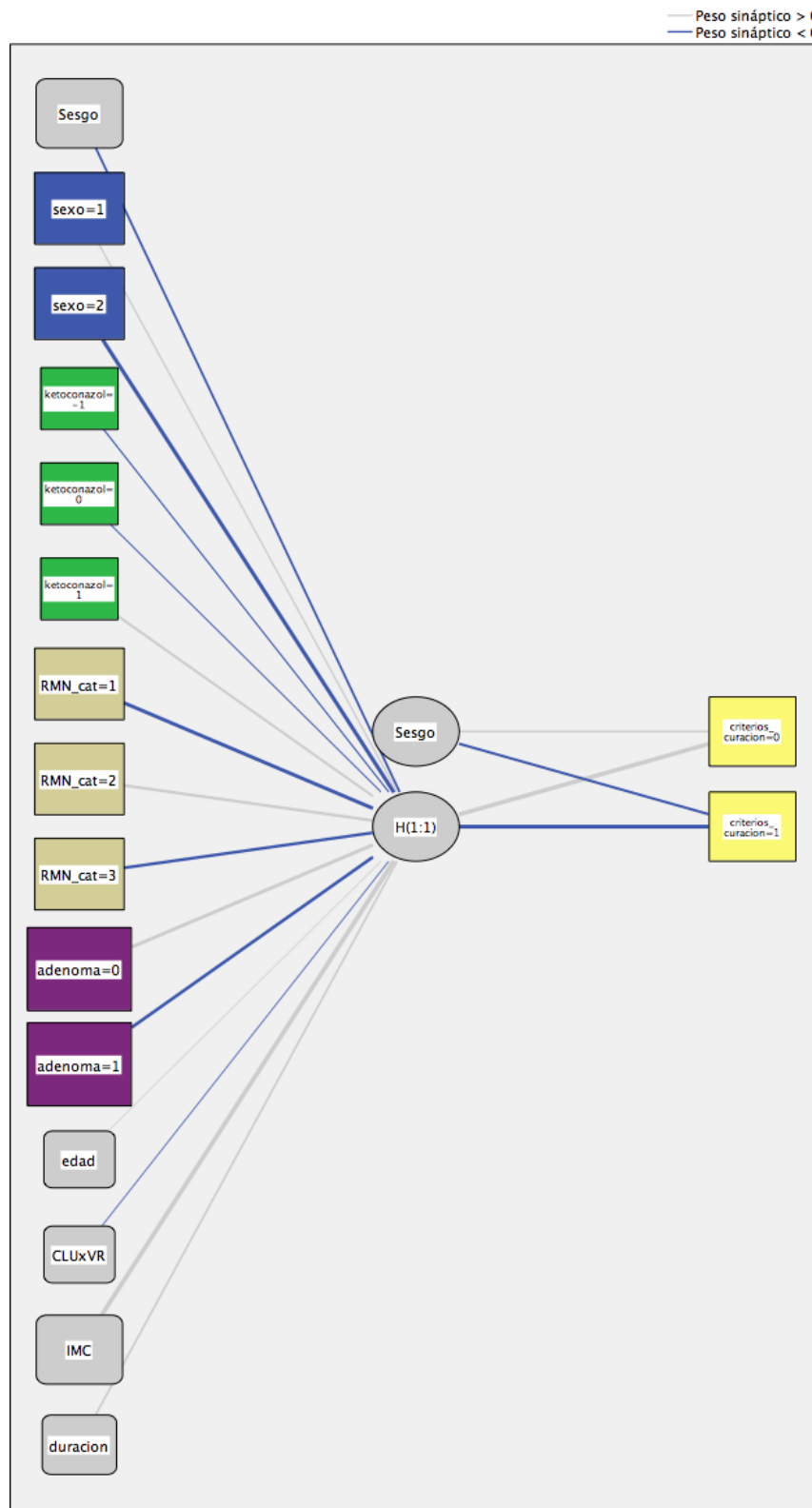
Se ha aplicado un modelo basado en red neuronal artificial Perceptrón Multicapa con una capa oculta, proceso de entrenamiento batch y con un algoritmo de optimización de gradiente conjugado que se deriva del algoritmo backpropagation.

Tabla 97. Información sobre la red (remisión tardía en función de variables prequirúrgicas).

Capa de entrada	Factores	1	Sexo
		2	Ketoconazol previo a cirugía
		3	Identificación del adenoma en la RM
		4	Identificación del adenoma en la cirugía
	Covariables	1	Edad (años)
		2	CLU x VR
		3	IMC (kg/m ²)
4		Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	
Número de unidades ^a		14	
Método de cambio de escala de las covariables		Normalizada	
Capas ocultas	Número de capas ocultas		1
	Número de unidades de la capa oculta 1 ^a		1
	Función de activación		Tangente hiperbólica
Capa de salida	Variables dependientes	1	Criterios de remisión tardía
	Número de unidades		2
	Función de activación		Softmax
	Función de error		Entropía cruzada

a. Sin incluir la unidad de sesgo

Figura 103. Pesos sinápticos del modelo (red de remisión tardía en función de variables prequirúrgicas)



Función de activación de capa oculta: Tangente hiperbólica

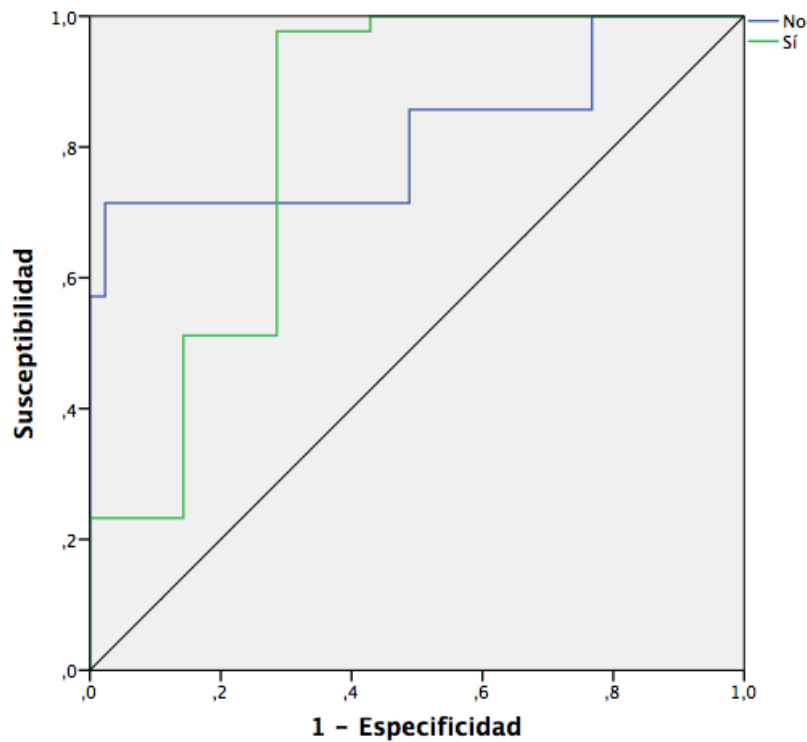
Función de activación de capa de salida: Softmax

Tabla 98. Resumen del modelo (red de remisión tardía en función de variables prequirúrgicas).

Entrenamiento	Error de entropía cruzada	10,284
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	7,3%
	Regla de parada utilizada	1 pasos consecutivos sin disminución del errora
	Tiempo de entrenamiento	0:00:00,01
Prueba	Error de entropía cruzada	,304
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	0,0%
Variable dependiente: Criterios de remisión tardía		

a. Los cálculos del error se basan en la muestra de prueba.

Figura 104. Representación gráfica del área bajo la curva del modelo (red de remisión tardía en función de variables prequirúrgicas).



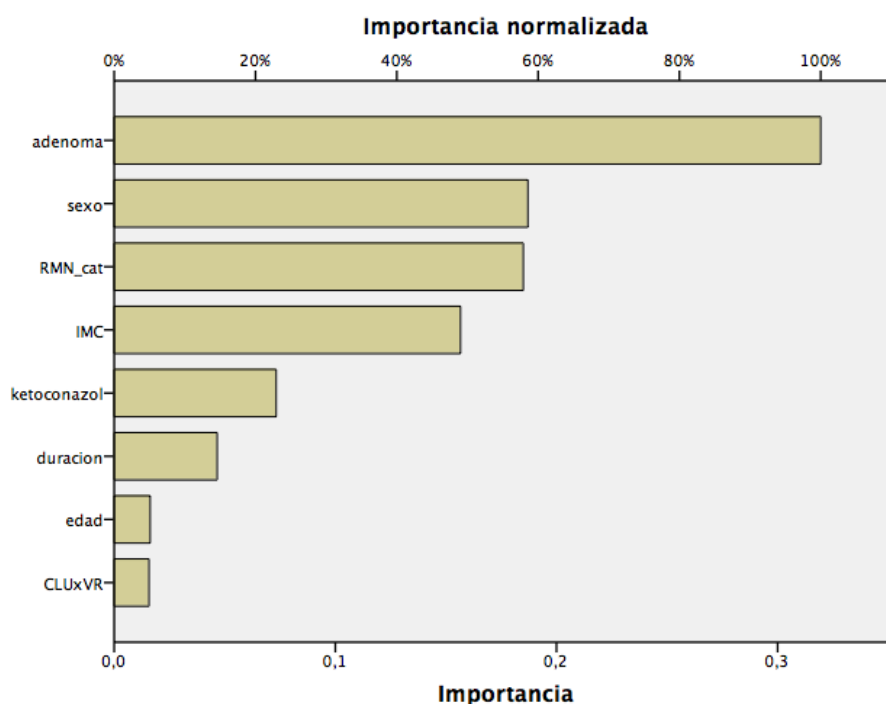
Variable dependiente: Criterios de remisión tardía

Área debajo de la curva		
		Área
Criterios de remisión tardía	No	,817
	Sí	,817

Tabla 99. Importancia de las variables independientes prequirúrgicas en remisión tardía.

	Importancia	Importancia normalizada
Sexo	,187	58,6%
Ketoconazol previo a cirugía	,073	22,9%
Identificación del adenoma en la RM	,185	57,9%
Identificación del adenoma en la cirugía	,319	100,0%
Edad (años)	,016	5,1%
CLU x VR	,016	4,9%
IMC (kg/m ²)	,157	49,0%
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	,047	14,6%

Figura 105. Importancia normalizada de las variables prequirúrgicas en la remisión tardía.



El gráfico de importancia normalizada de las variables independientes prequirúrgicas, muestra que la remisión tardía está dominada por la identificación del adenoma en la cirugía y en la RM hipofisaria, así como su la categoría de imagen diagnóstica, y el sexo.

5.7.3.2. Predicción de la remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas.

Al igual que en el apartado anterior, para poder estimar de modo predictivo la remisión tardía de un paciente en función de diversas variables predictoras quirúrgicas y postquirúrgicas, se realizó un análisis basado en redes neuronales artificiales. Las variables incluidas fueron: nadir de cortisol y ACTH, tiempo en alcanzar nadir de

cortisol y ACTH, velocidad de descenso de cortisol y ACTH de 0-24 horas y hasta alcanzar nadir, cortisol 24 y 48 h, ACTH 24 y 48 h, ACTH al alta, criterios de remisión precoz, tratamiento actual con corticoides, reintervención.

Tabla 100. Información sobre la red (remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas).

Capa de entrada	Factores		1	Criterios de remisión precoz
			2	Reintervención
	Covariables		1	Nadir cortisol (mcg/dL)
			2	Nadir cortisol (tiempo horas)
			3	Nadir ACTH (pg/mL)
			4	Nadir ACTH (tiempo horas)
			5	ACTH 24 horas (pg/mL)
			6	ACTH 48 horas (pg/mL)
			7	Cortisol 24 horas (mcg/dL)
			8	Cortisol 48 horas (mcg/dL)
			9	Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)
			10	Velocidad ACTH 0-24 h(pg/mL/h)
			11	Velocidad cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)
	12	Velocidad cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)		
13	ACTH al alta (pg/mL)			
Número de unidades ^a		17		
Método de cambio de escala de las covariables		Tipificados		
Capas ocultas	Número de capas ocultas		1	
	Número de unidades de la capa oculta 1 ^a		2	
	Función de activación		Tangente hiperbólica	
Capa de salida	Variables dependientes	1	Criterios de remisión tardía	
	Número de unidades		2	
	Función de activación		Softmax	
	Función de error		Entropía cruzada	

a. Sin incluir la unidad de sesgo

Figura 106. Pesos sinápticos del modelo (remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas).

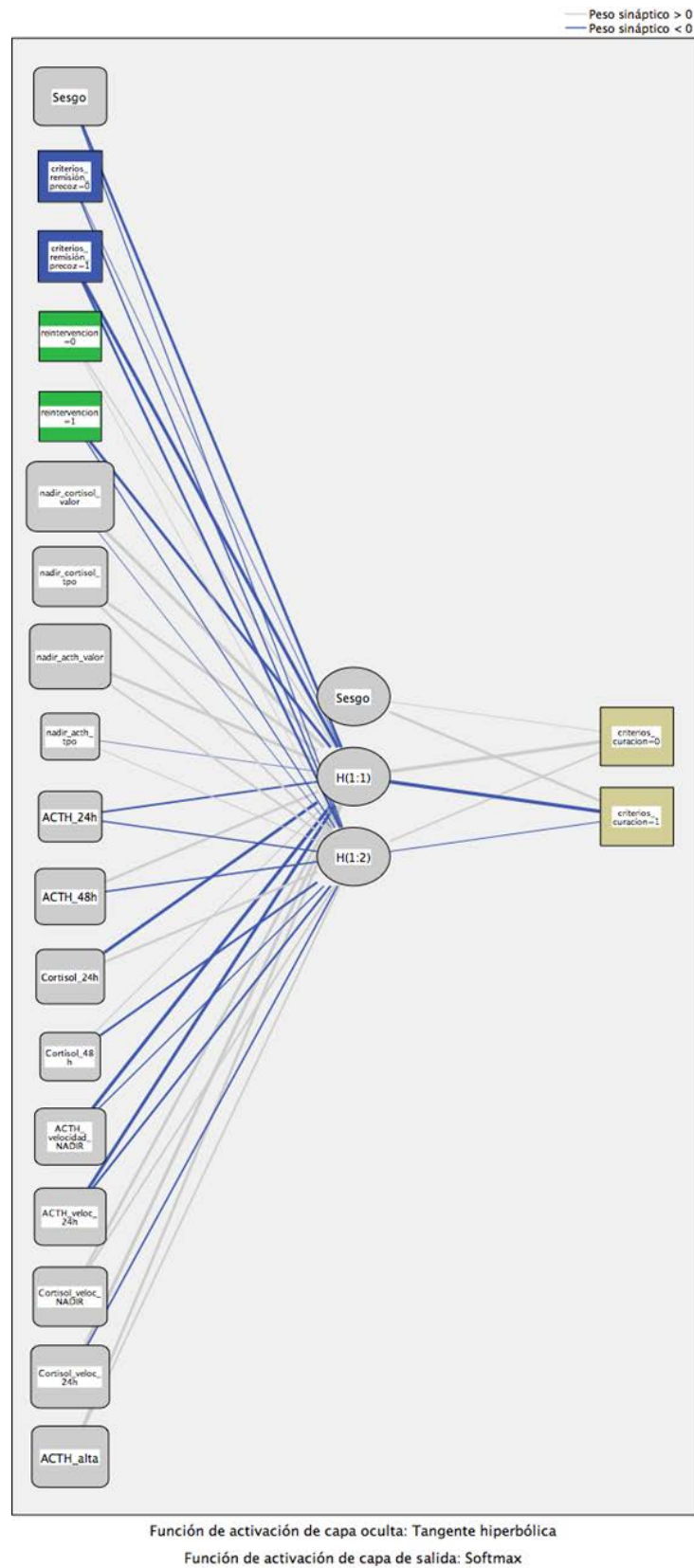


Tabla 101. Resumen del modelo
(remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas).

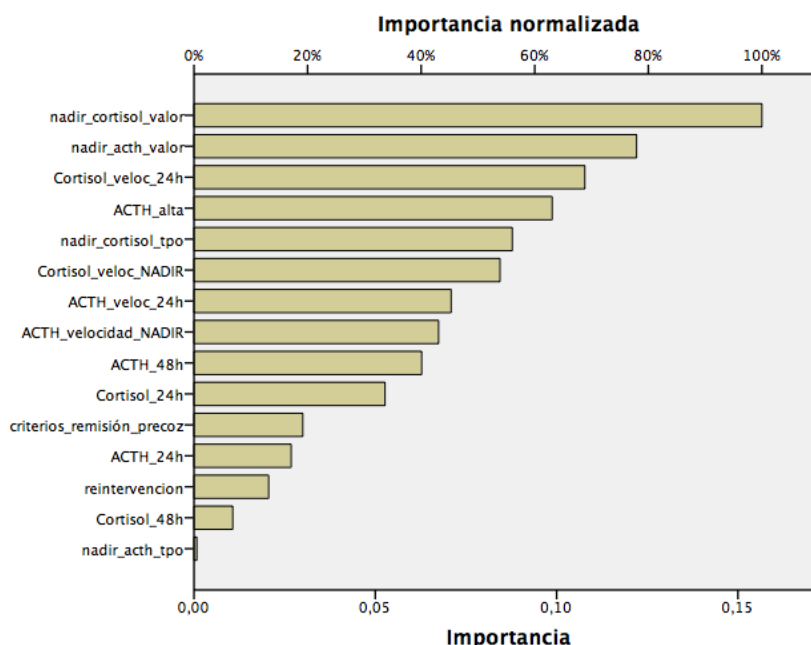
Entrenamiento	Error de entropía cruzada	,013
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	0,0%
	Regla de parada utilizada	1 pasos consecutivos sin disminución del error ^a
	Tiempo de entrenamiento	0:00:00,00
Prueba	Error de entropía cruzada	,504
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	0,0%
Variable dependiente: Criterios de remisión tardía		

a. Los cálculos del error se basan en la muestra de prueba.

Tabla 102. Importancia normalizada de las variables quirúrgicas y postquirúrgicas en la remisión tardía.

	Importancia	Importancia normalizada
Criterios de remisión precoz	,030	19,2%
Reintervención	,021	13,1%
Nadir cortisol (mcg/dL)	,157	100,0%
Nadir cortisol (tiempo horas)	,088	56,0%
Nadir ACTH (pg/mL)	,122	77,9%
Nadir ACTH (tiempo horas)	,001	0,5%
ACTH 24 horas (pg/mL)	,027	17,1%
ACTH 48 horas (pg/mL)	,063	40,1%
Cortisol 24 horas (mcg/dL)	,053	33,6%
Cortisol 48 horas (mcg/dL)	,011	6,8%
Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	,067	43,1%
Velocidad ACTH 0-24 h (pg/mL/h)	,071	45,3%
Velocidad cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	,084	53,9%
Velocidad cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	,108	68,8%
ACTH al alta (pg/mL)	,099	63,1%

Figura 107. Importancia normalizada (remisión tardía en función de variables quirúrgicas y postquirúrgicas).



El gráfico de importancia normalizada de las variables independientes quirúrgicas y postquirúrgicas, muestra que la remisión tardía está dominada por el valor del nadir de cortisol y ACTH, la velocidad de variación de cortisol en las primeras 24 h, ACTH al alta, tiempo en alcanzar nadir de cortisol y la velocidad de variación del cortisol hasta alcanzar el nadir.

5.7.4. Predicción de la recurrencia.

5.7.4.1. Predicción de la recurrencia en función de variables prequirúrgicas.

Para poder estimar de modo predictivo la recurrencia de un paciente en función de diversas variables predictoras prequirúrgicas, se realizó un análisis basado en redes neuronales artificiales. Las variables incluidas fueron; sexo, edad, IMC, duración síntomas hasta diagnóstico, tratamiento previo con ketoconazol, CLU x VR, identificación del adenoma y su clasificación según RM (microadenoma/macroadenoma/sin imagen).

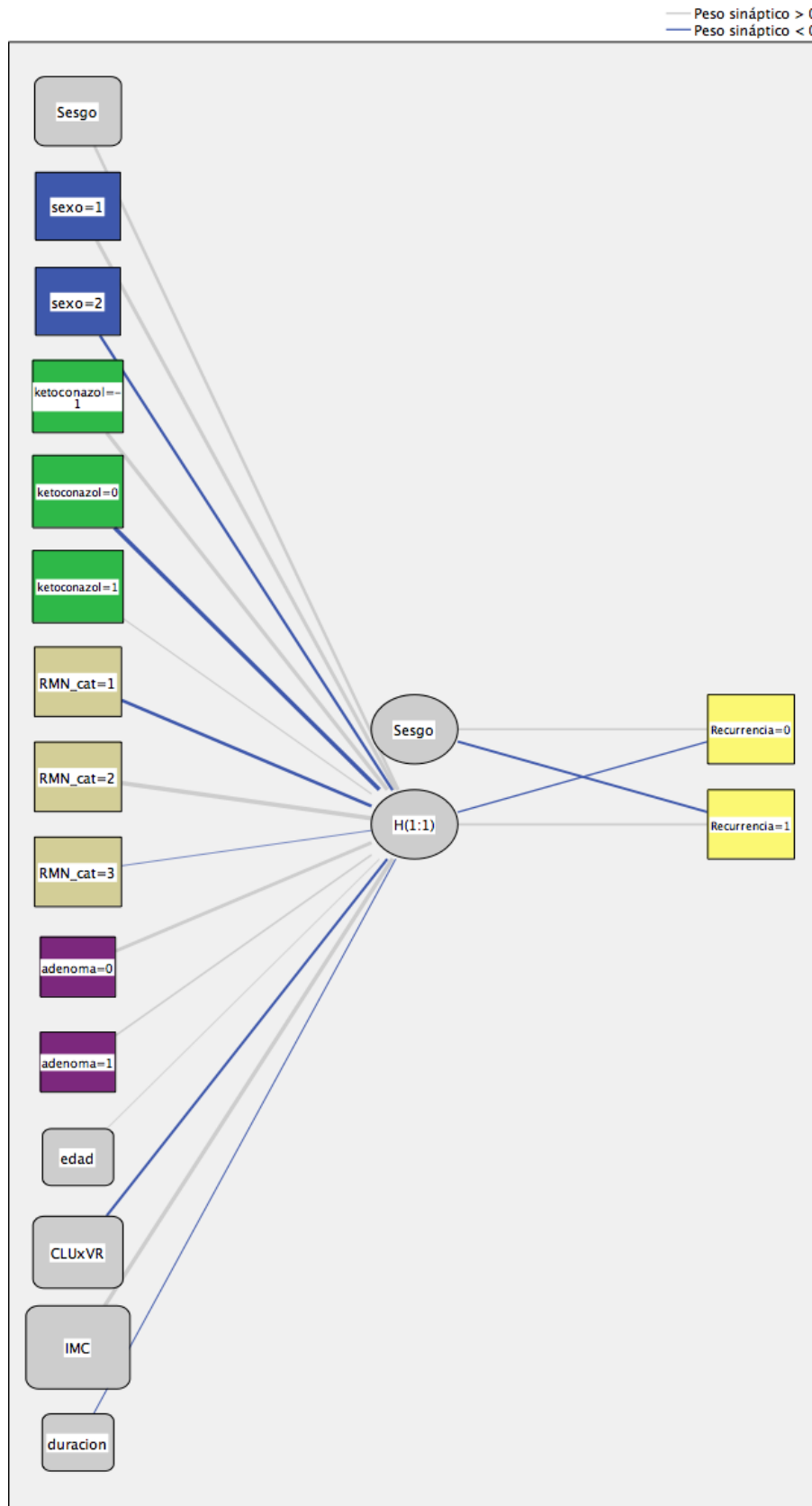
Se ha aplicado un modelo basado en red neuronal artificial Perceptrón Multicapa con una capa oculta, proceso de entrenamiento batch y con un algoritmo de optimización de gradiente conjugado que se deriva del algoritmo backpropagation.

Tabla 103. Información sobre la red (recurrencia en función de variables prequirúrgicas).

Capa de entrada	Factores	1	Sexo
		2	Ketoconazol previo a cirugía
		3	Identificación del adenoma en la RM
		4	Identificación del adenoma en la cirugía
	Covariables	1	Edad
		2	CLU x VR
		3	IMC
		4	Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)
Número de unidadesa		14	
Método de cambio de escala de las covariables		Tipificados	
Capas ocultas	Número de capas ocultas		1
	Número de unidades de la capa oculta 1a		1
	Función de activación		Tangente hiperbólica
Capa de salida	Variables dependientes	1	Recurrencia
	Número de unidades		2
	Función de activación		Softmax
	Función de error		Entropía cruzada

a. Sin incluir la unidad de sesgo

Figura 108. Pesos sinápticos del modelo (recurrencia en función de variables prequirúrgicas).



Función de activación de capa oculta: Tangente hiperbólica

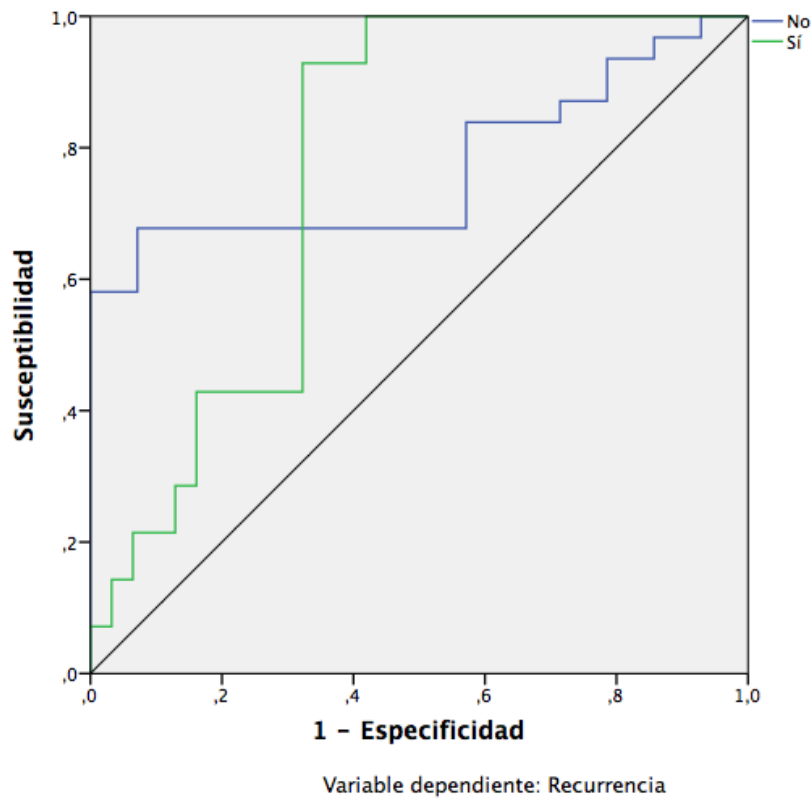
Función de activación de capa de salida: Softmax

Tabla 104. Resumen del modelo (red neuronal recurrencia, variables prequirúrgicas).

Entrenamiento	Error de entropía cruzada	20,923
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	35,9%
	Regla de parada utilizada	1 pasos consecutivos sin disminución del error ^a
	Tiempo de entrenamiento	0:00:00,01
Prueba	Error de entropía cruzada	2,187
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	0,0%
Variable dependiente: Recurrencia		

a. Los cálculos del error se basan en la muestra de prueba.

Figura 109. Representación gráfica del área bajo la curva del modelo (red de recurrencia en función de variables prequirúrgicas).

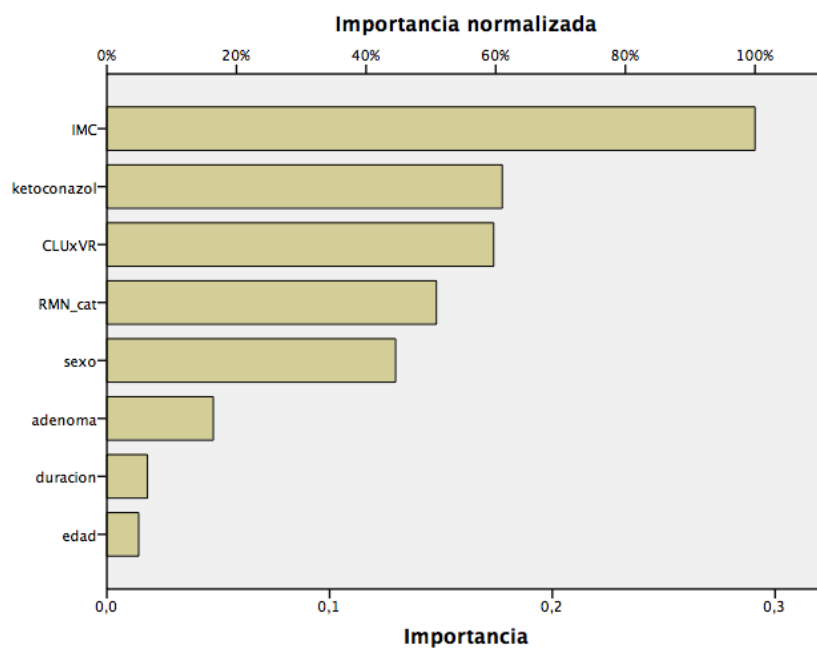


Área debajo de la curva		
		Área
Recurrencia	No	,770
	Sí	,770

Tabla 105. Importancia de las variables independientes prequirúrgicas en recurrencia.

Importancia de las variables independientes		
	Importancia	Importancia normalizada
Sexo	,130	44,6%
Ketoconazol previo a cirugía	,178	61,0%
Identificación del adenoma en la RM	,148	50,8%
Identificación del adenoma en la cirugía	,048	16,4%
Edad	,014	4,9%
CLU x VR	,174	59,7%
IMC	,291	100,0%
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	,018	6,3%

Figura 110. Importancia normalizada de las variables prequirúrgicas en la recurrencia.



El gráfico de importancia normalizada de las variables independientes prequirúrgicas, muestra que la recurrencia, está dominada por el índice de masa corporal (IMC), el tratamiento con ketoconazol previo a la cirugía, el CLUx VR y la identificación del adenoma en la la RM hipofisaria

5.7.4.2. Predicción de la recurrencia en función de variables prequirúrgicas y postquirúrgicas.

Para poder estimar de modo predictivo la recurrencia de un paciente en función de diversas variables predictoras prequirúrgicas y postquirúrgicas, se realizó un análisis basado en redes neuronales artificiales. Las variables incluidas fueron: criterios de remisión precoz, reintervención, tiempo de tratamiento con GCS, nadir de cortisol < 2 mcg/dL, nadir de cortisol (mcg/dl), nadir cortisol (tiempo horas), nadir ACTH (pg/mL), nadir ACTH (tiempo horas), velocidad ACTH 0-24 h, velocidad 24 a 48 h de ACTH, velocidad cortisol 0-24 h, velocidad cortisol 24 a 48 h, ATCH al alta, velocidad ACTH hasta nadir, velocidad ACTH 0-48 h nadir, velocidad cortisol hasta nadir, velocidad cortisol 0-48h, y cortisol previo a cirugía.

Se ha aplicado un modelo basado en red neuronal artificial Perceptrón Multicapa con una capa oculta, proceso de entrenamiento batch y con un algoritmo de optimización de gradiente conjugado que se deriva del algoritmo backpropagation.

Tabla 106. Información sobre la red (recurrencia en función de variables pre y postquirúrgicas).

Capa de entrada	Factores	1	Criterios de remisión precoz
		2	Reintervención
		3	Tiempo tratamiento GCS (meses)
		4	Nadir cortisol < 2 mcg/dL
	Covariables	1	Nadir cortisol (mcg/dL)
		2	Nadir cortisol (tiempo horas)
		3	Nadir ACTH (pg/mL)
		4	Nadir ACTH (tiempo horas)
		5	Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL/h)
		6	Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)
		7	Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)
		8	Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)
		9	ATCH al alta (pg/mL)
		10	Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL/h)
	11	Velocidad descenso ACTH 0-48 h nadir (pg/mL/h)	
	12	Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	
13	Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)		
14	Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)		
	Número de unidades ^a	33	
	Método de cambio de escala de las covariables	Tipificados	
Capas ocultas	Número de capas ocultas	1	
	Número de unidades de la capa oculta 1 ^a	4	
	Función de activación	Tangente hiperbólica	
Capa de salida	Variables dependientes	1	Recurrencia
	Número de unidades	2	
	Función de activación	Softmax	
	Función de error	Entropía cruzada	

a. Sin incluir la unidad de sesgo

Figura 111. Pesos sinápticos del modelo (recurrencia en función de variables pre y postquirúrgicas).

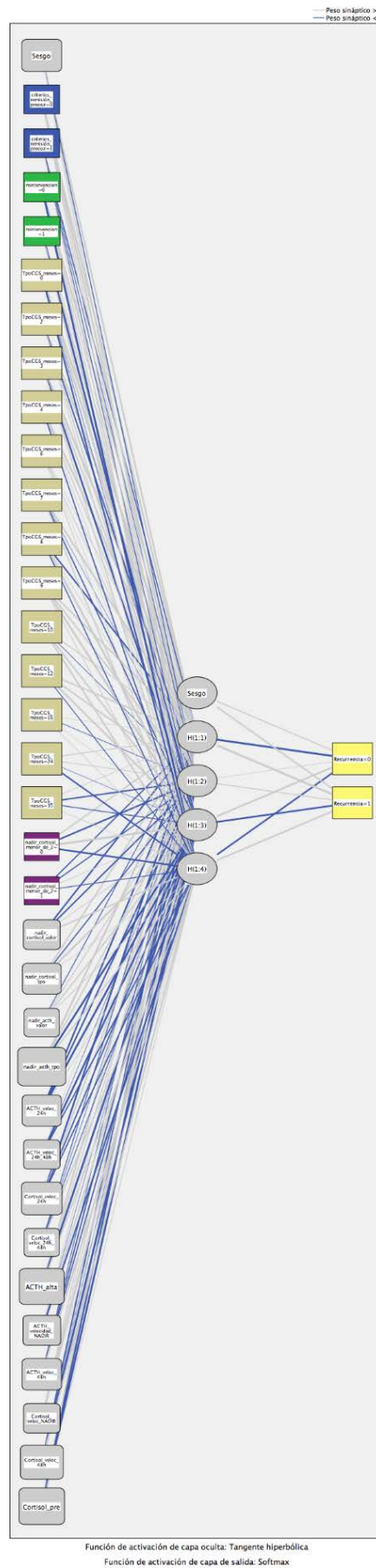
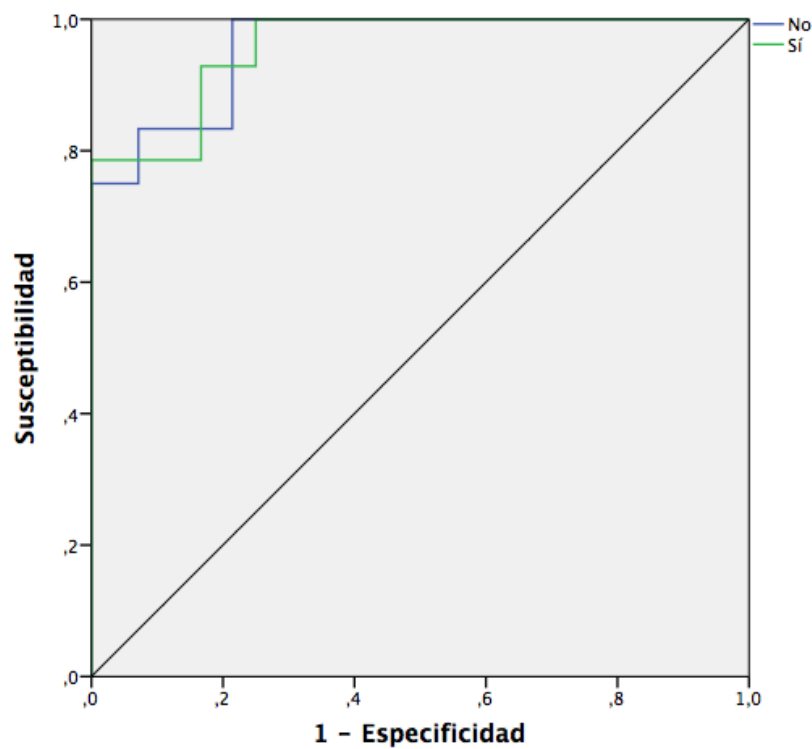


Tabla 107. Resumen del modelo
(red neuronal recurrente, variables pre y postquirúrgicas).

Entrenamiento	Error de entropía cruzada	6,158
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	14,3%
	Regla de parada utilizada	1 pasos consecutivos sin disminución del error
	Tiempo de entrenamiento	0:00:00,03
Prueba	Error de entropía cruzada	,920
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	0,0%
Variable dependiente: Recurrencia		

a. Los cálculos del error se basan en la muestra de prueba.

Figura 112. Representación gráfica del área bajo la curva del modelo (red de recurrencia en función de variables pre y postquirúrgicas).



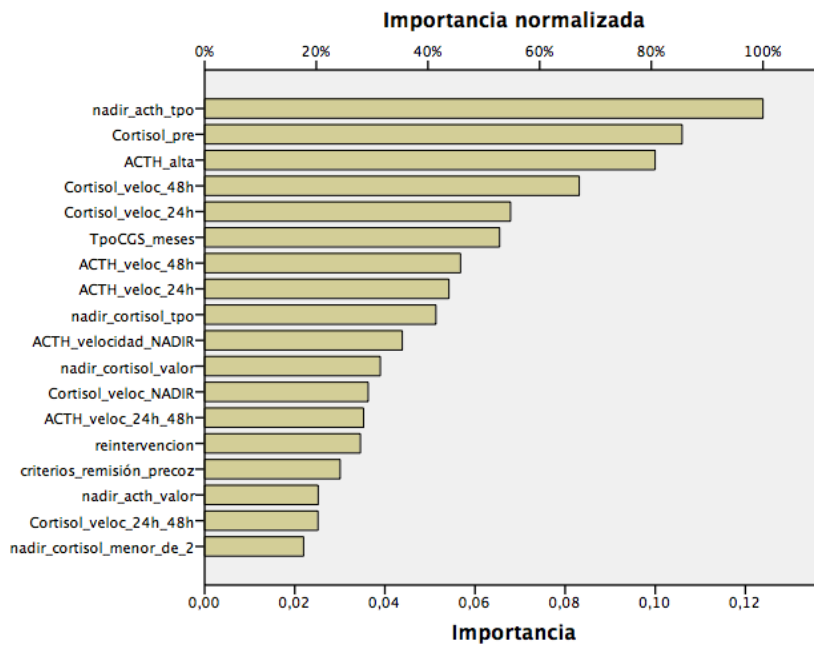
Variable dependiente: Recurrencia

Área debajo de la curva		
		Área
Recurrencia	No	,958
	Sí	,958

Tabla 108. Importancia de las variables independientes pre y postquirúrgicas en recurrencia.

	Importancia	Importancia normalizada
Criterios de remisión precoz	,030	24,3%
Reintervención	,035	27,9%
Tiempo tratamiento GCS (meses)	,065	52,8%
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	,022	17,7%
Nadir cortisol (mcg/dL)	,039	31,5%
Nadir cortisol (tiempo horas)	,051	41,4%
Nadir ACTH (pg/mL)	,025	20,3%
Nadir ACTH (tiempo horas)	,124	100,0%
Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL/h)	,054	43,8%
Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	,035	28,5%
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	,068	54,8%
Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	,025	20,3%
ACTH al alta (pg/mL)	,100	80,7%
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	,044	35,4%
Velocidad descenso ACTH 0-48 h nadir (pg/mL/h)	,057	45,8%
Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	,036	29,3%
Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	,083	67,1%
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	,106	85,5%

Figura 113. Importancia normalizada de las variables independientes pre y postquirúrgicas en recurrencia



El gráfico de importancia normalizada de las variables independientes pre y postquirúrgicas, muestra que la recurrencia, está dominada por el tiempo de nadir de ACTH, el cortisol plasmático previo a la cirugía, el valor de la última determinación de ACTH previa al alta, la velocidad de cortisol en las primeras 48 y primeras 24 horas, y el tiempo de tratamiento con glucocorticoides.

6^[6.1]

Discusión

6. Discusión.

En nuestra serie, con un tiempo de seguimiento medio 64,18 meses (DT=32,53), la tasa de persistencia de EC tras la cirugía ha sido de un 10,8%, con una tasa de remisión precoz de 58,5%, remisión tardía de 86,2% y de 31% de recurrencia. 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.

6.1. Variables antropométricas y sociodemográficas.

El porcentaje de mujeres en la muestra es de 82,76% (n=48), con una ratio mujer/hombre de 4,8:1, similar al predominio de mujeres descrito en otras series y estudios de prevalencia en EC^{3,10,15}.

Al igual que en trabajos previos¹³¹, el sexo no tiene impacto en el curso clínico de la EC tras la resección transesfenoidal en nuestra serie; tan solo se encuentran diferencias estadísticamente entre los porcentajes de remisión tardía entre sexos, aunque no relevantes, dado que solo 2 hombres no cumplían criterios de remisión tardía, en comparación a las mujeres que, tras excluir los casos de persistencia, sí que los cumplían. El análisis de redes neuronales confirma que el sexo de los pacientes no influye en que se alcance un nadir de cortisol < 2 mcg/dL ni en que se logre la remisión tardía, o que haya recurrencia (ver gráfica de importancia normalizada de la red).

La edad media de los pacientes, en la fecha de intervención, es de 43,58 años, y no encontramos diferencias de edad entre sexos. Dado que el plazo entre el diagnóstico

de la EC y la cirugía en este centro no suele exceder los 6 meses, se puede decir que hay similitud con la edad de diagnóstico publicada previamente: 42 años¹⁴.

Se debe tener en cuenta, que éste es un estudio clínico, que incluye pacientes de diversos centros y regiones, que solo han remitido a aquellos pacientes candidatos a intervención. Tampoco ha sido diseñado como un estudio epidemiológico y, por tanto, los datos no sirven para realizar cálculos de prevalencia e incidencia de la población general.

La edad, tampoco influye en esta muestra de pacientes, en el curso clínico de la EC tras la resección transesfenoidal.

La presencia de sobrepeso y obesidad alcanza conjuntamente un 93,7%, siendo superior a la descrita en revisiones previas⁴⁸. Tal y como sucede con la edad y el sexo, y como en otras series¹³¹, el grado de exceso de peso, no afecta a la persistencia o a la remisión de la EC tras la resección transesfenoidal, pero encontramos que el índice de masa corporal se correlaciona marcadamente con la recurrencia, en el análisis de redes neuronales, a diferencia de lo publicado en la literatura previa¹³¹. Esta asociación no esperada, del IMC con la recurrencia de la EC tras la cirugía, podría deberse a que alguno o algunos de los 6 grupos correspondientes a las categorías de IMC previo a la cirugía hubiese aglutinado por azar a aquellos casos con peor o mejor pronóstico, el mayor número de casos con recurrencia está en la categoría de obesidad grado 1, o que, por lo contrario, los pacientes con IMC elevado tengan características de peor pronóstico al ser el IMC un indicador de mayor grado de hipercortisolismo. Para ello, en futuros análisis, deberemos ampliar el tamaño muestral de la serie para comprobarlo.

6.2. Variables clínicas prequirúrgicas.

La mediana en la duración de síntomas hasta diagnóstico de la EC es de 14 meses. En 4 casos la duración de los síntomas fue muy pequeña, al detectarse la EC por sospecha fenotípica en dos pacientes remitidos por obesidad, uno por fractura, y uno por incidentaloma suprarrenal.

Al no ser el objetivo de este estudio, y proceder los pacientes incluidos en la serie de distintos centros hospitalarios, no se pueden aportar datos de prevalencia de EC en obesidad y en fracturas osteoporóticas, pero el escaso número de pacientes de esta serie con dichas condiciones, apoyan las recomendaciones de práctica clínica de realizar el cribado de SC solo cuando haya sospecha clínica³³.

La frecuencia de DM, 35,4%, y de HTA, 64,1%, es similar a la descrita en publicaciones anteriormente citadas⁷⁸. Respecto a la osteoporosis, 15,4%, la frecuencia es inferior a la esperada⁷⁸, aunque en 41 casos, correspondientes a 36 pacientes, no se disponía de la densitometría ósea previa a la cirugía sin que ello signifique que no se hubiera realizado en su centro de procedencia.

Un 24,6% tenía diagnóstico de depresión, inferior a la prevalencia en EC⁷⁸, no encontrándose diferencias de edad o sexo con aquellos sin depresión. Una de las posibles causas de esta baja frecuencia, es la ausencia de su búsqueda activa y sistemática, y que el diagnóstico de pacientes remitidos de otros centros se basase en que el paciente estuviera tomando fármacos antidepresivos.

En las variables clínicas prequirúrgicas, tan solo se han objetivado diferencias significativas entre sexos, con mayor frecuencia en hombres de hipertensión (91,67% vs 14,10%), y trombosis venosa profunda (33%, 3 previos y 1 tras cirugía en hombres vs 1,89%, 1 caso, en mujeres).

El 50,8% de los pacientes fue tratado con ketoconazol hasta la semana previa de la cirugía, siendo más frecuente en mujeres. No objetivamos que el tratamiento con ketoconazol previo a la cirugía tuviera ningún impacto en la remisión de la EC, a corto y largo plazo, tras la resección transesfenoidal, pero sí que observamos que tiene importancia para la recurrencia en el análisis de redes neuronales. En la literatura, encontramos un artículo donde la normalización del CLU con ketoconazol, o metirapona, previo a la cirugía, se asociaba con una mayor tasa de remisión a largo plazo tras la cirugía¹⁴⁶. Se trata de un estudio con posibles limitaciones: retrospectivo, con pacientes intervenidos de 1990 hasta 2010, sin indicarse que fueran intervenidos por un solo neurocirujano, con un escaso número de pacientes analizados, 33, donde no se describen tampoco todas las posibles diferencias de los pacientes (como porcentaje de macroadenomas o grado de resección) que alcanzaron o no una adecuada supresión del cortisol con tratamiento prequirúrgico. Los autores, plantearon que el

tiempo de tratamiento con ketoconazol, podría contribuir a una mayor tasa de remisión. Por ello, en futuros trabajos, deberemos ver si el tiempo de tratamiento con ketoconazol, influye en las recurrencias a largo plazo, o que simplemente sea un sesgo estadístico por tener características de peor pronóstico, aquellos pacientes que fueron tratados con ketoconazol.

4 mujeres fueron remitidas desde otros centros para una segunda cirugía por persistencia o de la enfermedad de Cushing. En el curso clínico de la EC tras la cirugía, no se encuentran tampoco diferencias de los pacientes remitidos al Hospital Universitario de la Ribera para una segunda intervención, tanto en las tasas de persistencia, como en las de remisión y recurrencia.

6.3. Exploraciones complementarias para detección del adenoma corticotropo.

La proporción de adenomas hipofisarios corticotropos detectados por el equipo de neuro radiólogos, en la RM hipofisaria previa a la cirugía fue de un 90,8%: microadenoma en el 66,2% de los casos, macroadenomas en un 24,6%, y en un 9,2% de pacientes no se encontró imagen. Estas cifras están cercanas a series recientes, donde se ha llegado a detectar un 96,8% de los adenomas con RM dinámica⁸⁸, siendo en dicha serie incluso más precisa en la localización del adenoma, que el cateterismo de senos petrosos. No encontramos diferencias en las tasas de persistencia, remisión y recurrencia entre los diferentes grupos diagnósticos de RM. La identificación del adenoma por la RM no ha mostrado ser determinante en que se consiga un nadir de cortisol < 2 mcg/dL, en el análisis de redes neuronales, probablemente por el escaso número de pacientes sin imagen de nuestra serie. Sin embargo, observamos que la identificación del adenoma en la RM, sí que es relevante en el análisis de redes neuronales para que se alcance la remisión tardía, y para la recurrencia, tal y como se ha descrito en la literatura previa^{6,120}.

En 19 pacientes, donde no se había visualizado lesión en la RM o el tamaño del microadenoma era < 6 mm, se realizó el cateterismo de senos petrosos, para confirmar el origen central de la producción de ACTH y su lateralización.

6.4. Variables analíticas previas a la cirugía.

Los valores ACTH plasmáticos previos a la cirugía, no demuestran en nuestra serie, tener valor en el pronóstico de la EC tras la cirugía, tal y como se ha descrito en la literatura previa^{6,131}. Respecto al cortisol plasmático y al grado de cortisolemia previos a la cirugía, tampoco hemos objetivado que tengan impacto en la persistencia o remisión, sin embargo, sí que han demostrado ser relevantes para la predicción de la recurrencia en el análisis de redes neuronales. Dado que la asociación del grado de cortisolemia y el valor de cortisol plasmático previos a la cirugía, la hemos encontrado solo para recurrencia, tendremos que analizar en futuros trabajos, si se deben al azar, o a que pacientes con menor o mayor grado de hipercortisolismo previo, tengan otras características asociadas que expliquen las diferencias en el pronóstico para recurrencia.

6.5. 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^{91,117,118,122}, tal y como se ha descrito previamente en el apartado 3.2, aunque en una revisión sistemática la experiencia fue determinante solo para la tasa de complicaciones postquirúrgicas⁹². Con 299 cirugías transesfenoidales, y una media de 16,6 cirugías/año, se respalda la amplia experiencia de nuestro neurocirujano.

En solo 3 casos (6,2%), no se ha conseguido identificar el adenoma durante la cirugía, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en las tasas de persistencia, remisión precoz y tardía, así como de recurrencia, respecto a los pacientes donde sí que se identificó, probablemente por el escaso número de pacientes del grupo de pacientes sin imagen en la RM. Sin embargo, y de acuerdo con la literatura previa, la identificación del adenoma en la cirugía¹²⁶ ha sido la variable de mayor importancia predictiva, en el análisis de redes neuronales, para que se alcance el nadir de cortisol menor de 2 mcg/dL y la remisión tardía, aunque no para recurrencia. En estos 3 casos sin imagen, se realizó una hemihipofisectomía guiada por el resultado del cateterismo,

y la EC sea probablemente secundaria a una hiperproducción de ACTH por una hiperplasia hipofisaria.

En lo que respecta a la resección completa del adenoma en nuestra serie, observamos diferencias significativas en las tasas de persistencia, remisión precoz y remisión tardía, pero no para recurrencia.

La tasa de complicaciones por la resección transesfenoidal, ha sido baja, siendo la mayoría de las complicaciones (ver punto 5.3.5.5.), reflejo de la amplia experiencia de nuestro neurocirujano.

La confirmación histológica del adenoma mediante inmunohistoquímica se ha descrito como un factor de buen pronóstico¹²⁶, sin embargo, en nuestra serie solo hemos encontrado diferencias significativas para la remisión precoz, pero no para las tasas de persistencia, remisión tardía y recurrencia. La inmunohistoquímica es un método semicuantitativo, y que como limitación depende del observador.

6.6. Parámetros postquirúrgicos.

Tras la resección transesfenoidal, y sin tratamiento 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.

6.6.1. Nadir de Cortisol plasmático.

Tras la cirugía, aquellos 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 (2,76 mcg/dL vs 21,99 mcg/dL). No encontramos diferencias significativas, en el tiempo medio en alcanzar el nadir de cortisol (54,4 horas vs 76,1 horas) entre los casos donde no persistió la EC y los que sí.

En nuestra serie, y en comparación con la literatura previa^{91,97}, definimos criterios más estrictos de remisión precoz: combinación de valor nadir de cortisol menor de 2

mcg/dL en el postoperatorio precoz, sin corticoterapia, junto con la necesidad posterior de tratamiento sustitutivo de la insuficiencia suprarrenal secundaria con glucocorticoides.

El valor medio del nadir de cortisol fue significativamente menor en los pacientes que cumplieron los criterios de remisión precoz, un 58,5%, (1,06 mcg/dl vs 6,0 mcg/dl), y también fue significativa la diferencia del tiempo en alcanzarlo (40,40 h vs 81,70 h), respecto a aquellos que no consiguieron la remisión precoz.

Los criterios de nadir de cortisol < 2 mcg/dL y de remisión precoz, tienen ambos una especificidad del 100% para remisión tardía, aunque con una menor sensibilidad, del 71,43% y 67,8% respectivamente (ver tabla 78). Por tanto, aplicar criterios más estrictos de remisión precoz, respecto al criterio de nadir de cortisol < 2 mcg/dL, no modifica la especificidad para ver si hay remisión a largo plazo y aumenta ligeramente los falsos negativos.

En aquellos pacientes que alcanzaron la remisión tardía, los valores medios de nadir de cortisol fueron menores (2,62 mcg/dL vs 6,89 mcg/dL), pero solo hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en alcanzarlo (52,23 h vs 115 h). El nadir de cortisol ha sido la variable de la red neuronal que más importancia ha tenido en la predicción de la remisión tardía, a pesar de que no había diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivalente.

La recurrencia, fue estadísticamente menos frecuente en aquellos pacientes que lograron un nadir de cortisol menor de 2 mcg/dL, y que cumplieron los criterios de remisión precoz, sin encontrar diferencias significativas, en la recurrencia entre los pacientes en función de si cumplían criterios de remisión tardía. Tanto el valor de nadir de cortisol (2,16 mcg/dL vs 4,11 mcg/dL), como el tiempo en lograrlo (46,35 h vs 72,28 h), fueron significativamente menores en aquellos pacientes donde no recurrió la EC. No obstante, el nadir de cortisol y el tiempo en el que se alcanza, al igual que tener un nadir de cortisol < 2 mcg/dl, no muestran relevancia significativa en el análisis de redes neuronales para la predicción de recurrencia.

En el análisis de las curvas COR, encontramos que un valor nadir de cortisol plasmático tras la cirugía, menor de 11,3 mcg/dL, predice la no persistencia de la EC con una sensibilidad (S) 100% y especificidad (E) 93,1%, (área bajo la curva de 0,975).

El valor de nadir de cortisol que predice una mayor posibilidad de remisión precoz ha sido de 1,95 mcg/dL, con una S 100% y E 92,6% (área bajo la curva de 0,976), y para remisión tardía de 2,78 mcg/dL, con S 82,1% y E 100% (área bajo la curva de 0,952). Para la predicción de no recurrencia, el valor con mejor combinación de sensibilidad y especificidad de la curva COR, ha sido más estricto que los anteriores: 1,33 mcg/dL, S 65% y E 88,95%, (área bajo la curva de 0,806).

En un trabajo previo, que incluyó a 19 pacientes¹⁹², los autores encontraron una curva COR de nadir de cortisol para remisión precoz, de inferior precisión diagnóstica a la nuestra: con un área bajo la curva de 0,86, y con IC 95% 0,67-1,0, con un punto de corte de 2,68 mcg/dL (74 nmol/L). La curva COR para nadir de cortisol, no tuvo precisión para detectar la remisión tardía, a diferencia de lo observado en nuestra serie.

Se analizaron también, curvas COR para los puntos de corte del tiempo de nadir de cortisol: para persistencia y remisión tardía no observamos rendimiento significativo del test, al ser menor de 0,50 el umbral inferior del intervalo de confianza; sin embargo, sí que encontramos que es un buen test para pronosticar la remisión precoz (área bajo la curva de 0,823), siendo el punto de corte óptimo inferior a 44,5 h, con una S 71,1% y E 85,7%. Para recurrencia, el tiempo de nadir de cortisol es un test aceptable (área bajo la curva de 0,769), siendo el punto de corte óptimo inferior a 46,5 horas con S 70% y E 83,3%. Por ello, podemos proponer un tiempo inferior a 48 horas en alcanzar el valor nadir de cortisol, como factor pronóstico de remisión precoz y no recurrencia, tal y como se describe en la literatura previa¹⁴¹.

En los pacientes con microadenoma, el valor medio nadir de cortisol (2,94 mcg/dL vs 9,21 mcg/dL) y el tiempo en alcanzarlo (46,6 h vs 84,3 h) fueron significativamente menores que en los pacientes con macroadenoma, aunque no observamos diferencias estadísticamente significativas en las tasas de persistencia, remisión precoz, remisión tardía y recurrencia entre microadenomas y macroadenomas.

Hemos encontrado correlación estadística, entre el valor de nadir de cortisol y el valor de nadir de ACTH, como en otras series publicadas¹⁵². Por ello no es de extrañar que, además de la identificación del adenoma, las variables que han tenido mayor impacto en que se alcance un valor nadir de cortisol < 2 mcg/dL, han sido el valor de ACTH a las 24 y 48 h de la cirugía, el valor y tiempo de nadir de ACTH, así como la velocidad de variación de la ACTH en las primeras 24 horas.

6.6.2 Cortisol plasmático a las 24 y 48 horas tras la cirugía.

En la determinación de cortisol a las 24 h y 48 h, también encontramos diferencias entre los casos de no persistencia y persistencia (14,64 mcg/dL vs 33,42 mcg/dL a las 24 h, y 10,39 mcg/dL vs 28,82 mcg/dL a las 48 h), al igual que para remisión precoz (5,72 mcg/dL vs 30,70 mcg/dL a las 24 h, y 2,72 mcg/dL vs 18,91 mcg/dL a las 48 horas). No obstante, para remisión tardía y recurrencia solo encontramos diferencias significativas en el valor de cortisol a las 24 horas para recurrencia (10,42 vs 23,55 mcg/dL). Por ello solo analizamos las curvas COR del cortisol plasmático a las 24 horas de la cirugía, para analizar su valor pronóstico: Un valor de cortisol < 16,5 mcg/dL, orienta a no persistencia con S 71,4% y E 100%, (área bajo la curva de 0,821). El valor óptimo para remisión precoz, (área bajo la curva de 0,904), es un valor < 8,78 mcg/dL con S 77,8% y E 92,3. Para remisión tardía < 16,5 mcg/dL, con S 72,2% y E 87,5% (área bajo la curva de 0,806). y para no recurrencia < 6,35 mcg/dL con S 71,1% y E 94,4% (área bajo la curva de 0,810).

El valor de cortisol a las 24 h de la cirugía podría ser utilizado como un marcador del pronóstico precoz de la EC, pero no hemos objetivado que contribuya de forma relevante a la predicción de la remisión tardía en el análisis de redes neuronales.

En los pacientes con microadenomas, al igual que sucede con el nadir de cortisol, el valor de cortisol a las 24 y 48 horas es significativamente menor que en los macroadenomas.

6.6.3. Dinámica de cortisol plasmático tras la cirugía.

Al determinar cada 4-6 horas, tanto el cortisol y la ACTH plasmáticos, hemos analizado la dinámica de los cambios de estas variables tras la cirugía, para observar su posible valor pronóstico, dada la escasa literatura encontrada acerca de la dinámica postoperatoria de las mismas¹⁵⁷.

Respecto a las velocidades de variación del cortisol tras la cirugía, entre los distintos tiempos encontramos diferencias, con disminuciones de mayor magnitud en los casos de no persistencia, aunque solo significativas para la velocidad de descenso de cortisol hasta nadir: -0,55 mcg/dL (descenso de cortisol, a un ritmo de 0,55 mcg/dL por hora) vs -0,15 mcg/dL en los pacientes donde persistió la EC. Para remisión precoz, remisión

tardía y recurrencia, observamos también diferencias en las dinámicas de cortisol en el análisis bivalente, pero solo son estadísticamente significativas, y entre todos los tiempos, para la remisión precoz. La velocidad de variación del cortisol hasta alcanzar su valor nadir, así como la velocidad de cambio en las primeras 24 horas, han mostrado un peso importante en el análisis de redes neuronales, para predecir que se consiga la remisión tardía. Para la recurrencia, han tenido impacto, las velocidades de variación de cortisol en las primeras 24 y 48 horas, pero no la velocidad hasta alcanzar el nadir.

Se debe tener en cuenta, que la dinámica del cortisol plasmático es distinta en los pacientes con macroadenomas, dado que la manipulación quirúrgica se puede asociar con un pico de ACTH y el consiguiente ascenso de cortisol inicial, así como un descenso posterior más lento. Por ello observamos, que el cortisol desciende más rápidamente, y de forma significativa, hasta que se alcance el nadir en los pacientes con microadenomas (-0,59 mcg/dl/h vs -0,21 mcg/dL/h en macroadenomas). Esto justificaría las diferencias, no estadísticamente significativas, detectadas en las primeras 24 h, donde se observa que hay un aumento medio del cortisol de 0,04 mcg/dL/h en los pacientes con macroadenomas en comparación con un descenso medio de 0,49 mcg/dL/h en los casos con microadenomas. El cortisol plasmático en los pacientes con macroadenomas, tiene un mayor descenso medio de las 24 a las 48 horas (-0,49 mcg/dl/h), siendo superior en magnitud a la de los microadenomas (-0,37 mcg/dl/h), aunque las diferencias no son significativas estadísticamente. Estas diferencias en las dinámicas de los microadenomas y macroadenomas, así como en función de si se cumple criterio de nadir de cortisol < 2 mcg/dL y remisión tardía, pueden comprobarse visualmente en el apartado de patrones de dinámica de cortisol y ACTH tras la cirugía.

6.6.4. Nadir de ACTH.

Tras la resección transesfenoidal, observamos diferencias significativas, con valores medios de nadir de ACTH más bajos, tanto para los casos donde no hubo persistencia (13,39 pg/mL vs 84,51 pg/mL), como para los de remisión precoz (9,51 pg/mL vs 20,56 pg/mL) y tardía (12,80 pg/mL vs 29,52 pg/mL), y en aquellos que no presentaron recurrencia de la EC (9,49 pg/mL vs 21,82 pg/mL).

Las diferencias observadas en el tiempo medio hasta alcanzar el valor más bajo de ACTH tras la intervención, fueron solo significativas para la remisión precoz (38,86 h vs 78,05 h) y la recurrencia (42,13 h para no recurrencia vs 75,33 horas para recurrencia).

En el análisis de redes neuronales, observamos que el valor nadir de ACTH tiene valor pronóstico para que se alcance un valor nadir de cortisol < 2 mcg/dl, así como para la remisión tardía, mientras que el tiempo en alcanzarlo, la tiene para alcanzar el nadir de cortisol < 2 mcg/dl y para recurrencia.

En el análisis de las curvas COR, observamos que el valor de nadir de ACTH óptimo que orienta a no persistencia es $< 15,80$ pg/mL, con una S 63,8% y E 85,7%, con un área bajo la curva de 0,847, IC 95% 0,666-1,000. Para remisión precoz, el valor de nadir de ACTH a alcanzar es más bajo, de 11,85 pg/mL, S 73,7% y E 77,8%, con un área bajo la curva de 0,827 IC 95% 0,730-0,925. Para remisión tardía y la no recurrencia el valor de ACTH debe ser $< 15,31$ pg/mL (S 67,9% y E 88,9%) y $< 14,65$ pg/mL (S 80% y E 77,8%) respectivamente, con áreas bajo la curva e IC también significativos, 0,847 IC 95% 0,697-0,998 y de 0,810 IC 95% 0,686-0,933 respectivamente.

Estos puntos de corte pronósticos del valor de nadir de ACTH, son similares a los descritos en la literatura previa, entre 10-20 pg/mL¹⁵⁰, y son claramente inferiores al valor de ACTH < 34 pg/mL comunicado por otros autores¹²⁶. Dados nuestros resultados, proponemos un valor nadir de ACTH inferior a 15 pg/mL como factor de buen pronóstico.

En la literatura previa, se ha descrito que, alcanzar un valor de nadir de ACTH indetectable, junto con un valor nadir de cortisol < 2 mcg/dL, se asocia a mayor probabilidad de remisión a largo plazo¹⁵⁵. En nuestra serie, encontramos que un valor de nadir de ACTH $< 6,86$ pg/mL tiene una especificidad del 100% para no persistencia, $< 6,85$ pg/mL un 100% de especificidad para remisión precoz y tardía. Para no recurrencia, el valor de nadir de ACTH ha de ser $< 2,2$ pg/mL, con una especificidad del 100%.

Estos datos, junto con la alta correlación descrita con el nadir de cortisol, apoyan la utilización del nadir de ACTH, como marcador pronóstico de la remisión precoz y recurrencia, al igual que en otras series ^{126, 150, 153-157}.

Respecto al análisis COR de los tiempos en que tarda en alcanzarse el nadir de ACTH, las áreas bajo la curva para persistencia y remisión tardía son menores de 0,600 por lo que no se puede considerar el test válido. Un tiempo de nadir de ACTH menor de 46 horas orienta a remisión precoz con S 75,7% y E 74,1% (área bajo la curva de 0,751) y menor de 39 horas a no recurrencia, con S 69,2% y E 83,3% (área bajo la curva de 0,773).

6.6.5. ACTH a las 24 y 48 horas tras la cirugía.

Al igual que para el cortisol plasmático postoperatorio, hemos analizado el valor pronóstico de la determinación de ACTH a las 24 y 48 horas, observando diferencias en los valores de ambos tiempos, para persistencia, remisión precoz y recurrencia, pero que no alcanzan significación estadística para la remisión tardía.

Analizamos también, curvas COR para puntos de corte de ACTH a las 24 horas que pronostiquen mejores resultados en el pronóstico de la EC. Un valor de ACTH a las 24 horas la cirugía $< 37,6$ pg/mL orienta a no persistencia con S 75,9%, y E 83,3% (área bajo la curva de 0,813); $< 19,61$ pg/mL a remisión precoz con S 73,7% y E 88,5%, (área bajo la curva de 0,844); $< 32,15$ pg/mL a remisión tardía con S 73,25% y E 75%, (área bajo la curva de 0,804); y $< 20,14$ pg/mL a no recurrencia con S 72,5% y E 88,9%, en curva COR con área bajo la curva de 0,841)

6.6.6. Dinámica de ACTH tras la cirugía.

Cuando analizamos la dinámica de la ACTH tras la cirugía, observamos diferencias en la velocidad de cambio hasta nadir, estadísticamente significativas para no persistencia (-1,6 pg/ml/h vs 0,33 pg/ml/h) y remisión precoz (-2,03 pg/ml/h vs -0,82 pg/ml/h), al igual que en las primeras 24 horas de la cirugía, para no persistencia (-1,86 pg/ml/h vs -0,26 pg/ml/h) y remisión precoz (-2,37 pg/ml/h vs -0,96 pg/ml/h). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en las velocidades de cambio entre las 24 y 48 horas, y de las primeras 48 horas.

En el análisis de redes neuronales, la velocidad de variación de la ACTH durante las primeras 24 horas, ha tenido importancia para predecir que se alcance un nadir de cortisol < 2 mcg/dl, sin ser relevante para remisión tardía o recurrencia. El resto de velocidades de cambio de ACTH, no han mostrado una importancia normalizada significativa.

Aunque observamos diferencias en la dinámica de ACTH entre microadenomas y macroadenomas, especialmente en los patrones visuales, no son estadísticamente significativas. En los microadenomas, hay un descenso más rápido hasta alcanzar el valor nadir (-1,58 pg/ml/h vs -0,94 pg/ml/24 h en macroadenomas), y más precoz, con una mayor caída en las primeras 24 h (-1,95 pg/ml/h vs -1,19 pg/ml/h en los macroadenomas). En los macroadenomas, la velocidad de cambio de ACTH es más intensa, aunque tampoco hay diferencias significativas, entre las 24 y las 48 horas tras la cirugía (-0,54 pg/ml/h vs -0,10 pg/ml/h en microadenomas).

Dada la vida media de la ACTH, unos 10 minutos, se explica que encontremos diferencias significativas, además de en la dinámica de ACTH hasta el nadir, en la velocidad de cambio de ACTH, durante las primeras 24 horas de los pacientes que cumplen criterios de remisión precoz.

Nuestros datos con 65 pacientes, apoyan con mayor solidez, la información publicada en dos artículos: el primero con tan solo 12 pacientes¹⁵⁷, donde la ACTH descendió a un ritmo de 0,9 pg/ml/h (velocidad 48 h = -0,9 pg/ml/h) en los que presentaron insuficiencia suprarrenal secundaria, y por tanto remisión precoz, a diferencia de los casos donde persistió la EC tras la cirugía, con un descenso medio de 0,2 pg/ml/h (velocidad 48 h = -0,2 pg/ml/h); en la segunda publicación¹⁵², los autores ampliaron el tamaño muestral, a 28 casos, con unas velocidades de cambio de ACTH en las primeras 48 horas de -1,1 pg/mL/h para remisión, y de -0,5 pg/ml/h para persistencia.

6.6.7. Última determinación de ACTH.

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

hospitalaria, realizándose la extracción en un tiempo medio de 137 horas tras la intervención (5,7 días). Aunque podría haber interferencias en aquellos pacientes que precisan tratamiento para la insuficiencia suprarrenal secundaria, analizamos el valor pronóstico de esta última medición de ACTH durante el ingreso.

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 (13,91 pg/ml vs 43,47 pg/mL), sin diferencias significativas en el tiempo de extracción.

Respecto al valor pronóstico de la última determinación de ACTH en las 48 h previa al alta, no analizada en la literatura previa, hemos observado valores medios significativamente más bajos en casos de no persistencia (13,34 pg/mL vs 84,51 pg/mL), al igual que para los que cumplían criterios de remisión precoz (9,55 pg/mL vs 20,56 pg/mL). A largo plazo, también objetivamos diferencias significativas, con valores más bajos de la última ACTH para los que cumplen criterios de remisión tardía frente a los que no (12,77 pg/mL vs 29,52 pg/mL), y de forma muy significativa, para los casos donde no recurrió la EC (9,53 pg/mL), frente a los que hubo recurrencia tras la cirugía (21,82 pg/mL). En todos los casos anteriores, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en el tiempo en realizar la última analítica para la determinación de ACTH.

En el análisis de redes neuronales, la última determinación de ACTH, tuvo importancia normalizada significativa en la predicción de remisión tardía, y de la recurrencia.

Analizamos las curvas COR para la última determinación de ACTH, dado el potencial de esta variable como factor pronóstico de la EC tras la resección transesfenoidal. Tanto para el pronóstico de persistencia (área bajo la curva 0,847), remisión precoz (área bajo la curva 0,827), remisión tardía (área bajo la curva 0,847) y recurrencia (área bajo la curva 0,810), la última determinación de ACTH se puede considerar un buen indicador del pronóstico de la EC. Un valor de la última determinación de ACTH, < 15,8 pg/mL orienta a no persistencia (S 63,8% E 85,7%); para remisión precoz < 11,85 pg/mL (S 73,7% E 77,8%); para remisión tardía < 15,315 (S 67,9% E 88,9%); y por último un valor < 14,65 pg/mL orienta a no recurrencia de la EC tras la cirugía (S 80% E 77,8%).

Al igual que para el valor nadir, para la última determinación de ACTH, planteamos que un valor < 15 pg/mL orienta a buen pronóstico a largo plazo tras la cirugía.

6.7. Tiempo de tratamiento con glucocorticoides.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes que cumplen los criterios de remisión de la serie, es de 45,47 meses (DT=34,75), y para aquellos con insuficiencia suprarrenal secundaria, un tiempo de tratamiento con glucocorticoides durante 16,35 meses (DT=19,73).

En nuestra serie, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre macroadenomas, microadenomas y pacientes sin imagen en RM. Respecto al valor pronóstico del tiempo de tratamiento con glucocorticoides, observamos diferencias para remisión tardía (2 meses para no remisión, y 15,67 meses para remisión) y recurrencia (8,61 meses para recurrencia y 18,29 meses para no recurrencia), pero sin llegar a alcanzar significación estadística.

En el análisis de redes neuronales, el tiempo de tratamiento con glucocorticoides, tuvo una importancia significativa en la predicción de recurrencia.

Por ello, analizamos la curva COR del tiempo de tratamiento con glucocorticoides para pronosticar recurrencia. Encontramos, un área bajo la curva de 0,662 con IC 95% 0,515-0,809, con el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad de 7,5 meses para la no recurrencia (S 65,8% E 61%)

En la literatura previa, el tiempo prolongado en la recuperación del eje hipofisario-adrenal, no solo se ha asociado a menor recurrencia, sino que incluso ha sido el único predictor de recurrencia encontrado en dos series^{130,145}. En la última, aquellos que recurrieron, lo hicieron dentro de los 3 primeros años, y la recuperación del eje a los 6 meses, 1 año y 2 años, tuvo un valor predictivo positivo para recurrencia del 64, 61 y 50% respectivamente¹⁴⁵.

6.8. Tasa de remisión tardía y recurrencia.

En nuestra serie un 86,2% de los pacientes (93,02% de los microadenomas, 75% de los macroadenomas y 66,7% de los casos sin imagen), alcanzó la remisión tardía tras la cirugía, en comparación con la media de 73,14% de los estudios revisados de la literatura en la tabla 10 (71,03% en microadenomas y 16,21% en macroadenomas)

Nuestra tasa de recurrencia global ha sido de un 31% (18 los 58 casos que cumplieron criterios de remisión tardía), con un tiempo medio de recurrencia de 22,8 meses (rango de 1 a 72 meses), menor que el descrito en la literatura, con una media de 67 meses (ver tabla 10). 8 de los 18 casos de recurrencia, sucedieron en pacientes reintervenidos por recurrencia de la EC tras una primera intervención en nuestro centro. Por ello, si excluimos las 8 recurrencias tras reintervención, la tasa de recurrencia tras una primera cirugía en nuestro centro es de un 20% (10 de 50 primeras cirugías en nuestro hospital) siendo ligeramente superior a la media observada en estudios previos, de 17,74% (ver tabla 10).

6.9. Reintervenciones de nuestro hospital.

Un total de 8 casos precisaron reintervención por recurrencia, tras una primera cirugía en nuestro centro. 6 eran microadenomas y 2 macroadenomas.

Tras la segunda cirugía, estos 8 pacientes cumplieron criterios de remisión tardía, pero la EC recurrió nuevamente en todos ellos.

6.10. Limitaciones.

Una de las limitaciones más importantes de nuestro estudio, es el tiempo medio de seguimiento de los pacientes en remisión (45,47 meses), dado que la recurrencia de la EC puede aparecer incluso 10 años después de la cirugía⁹¹. Por ello, será necesario analizar más adelante a nuestros pacientes, extendiendo el tiempo de seguimiento.

Para aquellos pacientes remitidos desde otros centros, la falta de acceso a la historia clínica de su hospital de origen dificulta el registro y análisis adecuado de las variables clínicas prequirúrgicas, así como al seguimiento a largo plazo. Los posibles sesgos derivados, se mitigaron por el contacto periódico directo con el paciente, al menos anual, así como por la remisión de informes periódicos de los endocrinólogos de sus hospitales de referencia.

A pesar que el Hospital Universitario de la Ribera, participa en el Registro Molecular de Adenomas Hipofisarios, no contamos con suficiente número de casos en EC, para analizar las posibles diferencias en la expresión de marcadores moleculares en el adenoma, que pudieran servir como factor pronóstico tras la cirugía.

Dado el tamaño muestral, no hemos podido realizar análisis de redes neuronales por separado para microadenomas, macroadenomas y pacientes sin imagen.

7 (七)

Conclusiones

7. Conclusiones.

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

- 1.- La identificación del adenoma en la RM es relevante para alcanzar la remisión a largo plazo y la no recurrencia en la EC.
- 2.- El índice de masa corporal se correlaciona marcadamente con la recurrencia, de forma inesperada y no explicada.
- 3.- Las demás variables clínicas previas a la cirugía no tienen valor pronóstico en las tasas de persistencia, remisión y recurrencia.
- 4.- Las variables analíticas prequirúrgicas, no influyen en las tasas de persistencia o remisión. Sin embargo, observamos que el grado de cortisoluria y el valor de cortisol plasmático previos a la cirugía, son determinantes para la recurrencia de la EC, lo que podría ser simplemente reflejo de casos con otras características de peor pronóstico que expliquen estas diferencias.
- 5.- El tratamiento previo con ketoconazol podría proteger de la recurrencia de la EC, aunque se debería investigar la influencia tanto de la respuesta como del tiempo de tratamiento, o si por el contrario pudiera tratarse de un epifenómeno, dada la ausencia de randomización para la prescripción de este tratamiento.

En lo que concierne a los parámetros quirúrgicos, concluimos que en la cirugía transesfenoidal por EC, realizada por un único neurocirujano experto:

- 1.- La identificación del adenoma durante la cirugía, incluso en casos sin imagen, y su resección completa, son determinantes tanto en el pronóstico a corto plazo, no persistencia y remisión precoz, como en la remisión tardía.
- 2.- La experiencia del neurocirujano es también determinante en una menor tasa de complicaciones derivadas de la cirugía.

Respecto a las variables tras la cirugía de la EC, concluimos que:

- 1.- El criterio de valor nadir de cortisol < 2 mcg/dL, es determinante para que se alcance la remisión tardía, con una especificidad del 100%.
- 2.- Valores de nadir de cortisol plasmático tras la cirugía, $< 11,3$ mcg/dL, $< 1,95$ mcg/dL, $< 2,78$ mcg/dL y $< 1,33$ mcg/dL predicen, respectivamente, la no persistencia, remisión precoz, remisión tardía y no recurrencia.
- 3.- Alcanzar el nadir de cortisol antes de las 44,5 y 46,5 horas tras la cirugía, se asocia con mayores tasas de remisión precoz y menor riesgo de recurrencia respectivamente.
- 4.- El valor nadir de ACTH tiene valor pronóstico para que se alcance un valor nadir de cortisol < 2 mcg/dl y para la remisión tardía.
- 5.- Proponemos un valor nadir de ACTH < 15 pg/mL, como factor de buen pronóstico a largo plazo en la EC tras la cirugía transefenoidal, tanto la para remisión tardía como para la prevención de la recurrencia.
- 6.- Alcanzar el valor nadir de ACTH en menor tiempo, se asocia a menores tasas de recurrencia.
- 7.- La determinación de cortisol y ACTH plasmáticos, a las 24 h de la cirugía, puede orientar precozmente sobre el pronóstico de la EC, a corto y largo plazo.
- 8.- Las dinámicas de cortisol y ACTH tras la cirugía, pueden orientar a un mejor pronóstico de la EC, a corto y largo plazo.
- 9.- En los 8 pacientes reintervenidos por recurrencia, tras una primera cirugía en nuestro centro, se alcanzó la remisión tardía, pero la EC recurrió nuevamente en todos ellos.
- 10.- Objetivamos patrones, claramente diferenciados, de la dinámica de cortisol y ACTH entre microadenomas y macroadenomas, así como en función de si los pacientes alcanzan un nadir de cortisol < 2 mcg/dL, y también en caso de que cumplan o no los criterios de remisión tardía.
- 11.- Hemos descrito por primera vez la importancia pronóstica de la determinación de ACTH en las 48 horas previas al alta hospitalaria. Un valor < 15 pg/mL, predice remisión tardía y ausencia de recurrencia tras la resección transefenoidal.

(Ĥ ʌ)

Bibliografía

Bibliografía.

- 1.- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9222): 1605–1617.
- 2.- Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332(12):791-803.
- 3.- 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.
- 4.- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's Syndrome: an Endocrine Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-1540
- 5.- Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's disease. *Am J Med*. 1952 13:597–614
- 6.- Abellán Galiana P1, Fajardo Montañana C, Riesgo Suárez PA, Gómez Vela J, Escrivá CM, Lillo VR. [Predictors of long-term remission after transsphenoidal surgery in Cushing's disease]. *Endocrinol Nutr*. 2013 Oct;60(8):475-82.
- 7.- Daniel E, Newell-Price JD. Diagnosis of Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(2):206-210.
- 8.- Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).1935. *Obes Res*.1994;2(5):486-508.
- 9.- Shastri BR, Nanda A, Fowler M, Levine SN. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary carcinoma with intracranial metastases. *World Neurosurg*. 2013;79(2):404.e11-16.
- 10.- Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:479-484.
- 11.- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-382.
- 12.- Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16(4):545-553.
- 13.- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-4775.
- 14.- Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-

- 2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):655-664.
- 15.- Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):607-623.
- 16.- Tjönstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):519-526.
- 17.- Storr HL, Savage MO. Management of endocrine disease: paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(1):R35-45.
- 18.- Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;(4):167-174.
- 19.- Storr HL, Alexandraki KI, Martin L, Isidori AM, Kaltsas GA, Monson JP, et al. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):667-674.
- 20.- Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23(3):539-546.
- 21.- Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(6):717-722..
- 22.- Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5808-5013.
- 23.- Baid SK, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3857-3864.
- 24.- Mullan K, Black N, Thiraviaraj A, Bell PM, Burgess C, Hunter SJ, et al. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2262-2265.
- 25.- Alhambra Expósito MR, Tenorio Jiménez C, Molina Puerta MJ, Manzano García G, Prior Sánchez I, Muñoz Jiménez C, et al. Despistaje rutinario de Síndrome de Cushing en pacientes con obesidad mórbida; ¿es realmente necesario? *Nutr Hosp.* 2014;29(5):1020-1023.
- 26.- Budyal S, Jadhav SS, Kasaliwal R, Patt H, Khare S, Shivane V, et al. Is it worthwhile to screen patients with type 2 diabetes mellitus for subclinical Cushing's syndrome? *Endocr Connect.* 2015;4(4):242-248.
- 27.- Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens.* 1994;12(5):609-615.
- 28.- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;27(3):193-202.

- 29.- Martins LC, Conceição FL, Muxfeldt ES, Salles GF. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30(5):967-973.
- 30.- Trifanescu R, Carsote M, Caragheorgheopol A, Hortopan D, Dumitrascu A, Dobrescu M, et al. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients. *Maedica (Buchar)* 2013; 8(2):108–115.
- 31.- Contreras L, Cardoso E, Lozano MP, Pozzo J, Pagano P, Claus-Hermbeg H. Detección de síndrome de Cushing preclínico en pacientes con sobrepeso y DM2. *Medicina (Buenos Aires).* 2000;60(3):326-330.
- 32.- Tabarin A, Perez P. Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(8):445-455.
- 33.- Shimon I. Screening for Cushing's syndrome: Is it a worthwhile? *Pituitary.* 2015;18(2):201-205.
- 34.- Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary.* 2004;7(4):249-252.
- 35.- Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):541-548.
- 36.- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):894-904.
- 37.- Torpy DJ. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients with pituitary incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):C1-4.
- 38.- Toini A, Dolci A, Ferrante E, Verrua E, Malchiodi E, Sala E, et al. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients affected with pituitary incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2015;172(4):363-369.
- 39.- 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):4963-4969.
- 40.- Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary.* 2015;18(2):225-231.
- 41.- Newell-Price J, Perry L, Medbak S, Monson J, Savage M, Besser M, et al. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):176-181.
- 42.- Raff H. Cushing syndrome: update on testing. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):43-50.
- 43.- Fukuoka H. New potential targets for treatment of Cushing's disease: epithelial growth factor receptor and cyclin-dependent kinases. *Pituitary.* 2015; 18(2):274-278.
- 44.- Perez-Rivas LG, Reincke M. Genetics of Cushing's disease: an update. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(1):29-35.
- 45.- Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):257-266.

- 46.- Occhi G, Regazzo D, Trivellin G, Boaretto F, Ciato D, Bobisse S, et al. A novel mutation in the upstream open reading frame of the CDKN1B gene causes a MEN4 phenotype. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003350.
- 47.- Tichomirowa MA, Lee M, Barlier A, Daly AF, Marinoni I, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B) gene variants in AIP mutation-negative familial isolated pituitary adenoma kindreds. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(3):233–241.
- 48.- Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing’s syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):383–392.
- 49.- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing’s disease. *Pituitary.* 2015;18(2):188-194.
- 50.- Geer EB, Shen W, Gallagher D, Punyanitya M, Looker HC, Post KD, Freda PU. MRI assessment of lean and adipose tissue distribution in female patients with Cushing’s disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(4):469–475.
- 51.- Castro M, Leico Elias L, Conde Lamparelli Elias P, Custodio Moreno A. Physiology and Pathophysiology of the HPA axis. En: Bronstein MD, editor. *Cushing’s Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment.* 5^a ed. New York: Humana Press; 2011.p.1-20.
- 52.- Kola B, Christ-Crain M, Lolli F, Arnaldi G, Giacchetti G, Boscaro M, et al. Changes in adenosine 50-monophosphate-activated protein kinase as a mechanism of visceral obesity in Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4969–4973.
- 53.- Geer EB, Shen W, Strohmayer E, Post KD, Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing’s disease: a prospective study using whole-body MRI. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5):1702–1711.
- 54.- Valassi E, Biller BM, Klibanski A, Misra M. Adipokines and cardiovascular risk in Cushing’s syndrome. *Neuroendocrinology.* 2012;95(3):187–206.
- 55.- Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernández-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, et al. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3365–3371.
- 56.- Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing’s syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(6):768–777.
- 57.- Giordano R, Picu A, Marinazzo E, D’Angelo V, Berardelli R, Karamouzis I, et al. Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing’s syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(3):354–360.
- 58.- Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filipella M, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing’s disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(8):2664-2672.

- 59.- Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl. 1):86–90.
- 60.- Gylling H, Vanhanen H, Miettinen TA: Hypolipidemic effect and mechanism of ketoconazole without and with cholestyramine in familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 1991;40(1):35-41.
- 61.- Greenman Y. Management of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl 1):91-95.
- 62.- Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(2):327-339.
- 63.- Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Ciresi A, et al. Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *Eur J Endocrinol*. 2013;170(2):311-319.
- 64.- Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):311–326.
- 65.- Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol*. 2009;46(2):85–95.
- 66.- Ferrà F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M133-M157.
- 67.- Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3121–3131.
- 68.- Munir A, Newell-Price J. Management of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010; 92(Suppl 1):82-85.
- 69.- Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1022–1030.
- 70.- Ntali G, Grossman A, Karavitaki N. Clinical and biochemical manifestations of Cushing's. *Pituitary*. 2015; 18(2):181–187.
- 71.- Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2743–2750.
- 72.- Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, et al. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):783–791.
- 73.- Van der Pas R, de Bruin C, Leebeek FW, de Maat MP, Rijken DC, Pereira AM, et al. The hypercoagulable state in Cushing's disease is associated with increased levels of procoagulant factors and impaired fibrinolysis, but is not reversible after short-term biochemical remission induced by medical therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4):1303–1310.

- 74.- Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jorgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandembroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2277-2284.
- 75.- 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):632-642.
- 76.- Yiu KH, Marsan NA, Delgado V, Biermasz NR, Holman ER, Smit JW, et al. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):27-34.
- 77.- Barahona MJ, Resmini E, Viladés D, Pons-Lladó G, Leta R, Puig T, et al. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1093-1099.
- 78.- Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev.* 2015;36(4):385-486.
- 79.- Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, Trischitta V, Scillitani A. Skeletal involvement in adult patients with endogenous hypercortisolism. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(3):267-276.
- 80.- Resmini E, Santos A, Gómez-Anson B, Vives Y, Pires P, Crespo I, et al. Verbal and visual memory performance and hippocampal volumes, measured by 3-Tesla magnetic resonance imaging, in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):663-671.
- 81.- Keil MF. Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2667-2678.
- 82.- Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M33-M38
- 83.- Santos A, Crespo I, Aulinas A, Resmini E, Valassi E, Webb SM. Quality of life in Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2015;18(2):195-200.
- 84.- Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998;19(5):647-672.
- 85.- Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(2):71-84.
- 86.- Page-Wilson G, Freda PU, Jacobs TP, Khandji AG, Bruce JN, Foo ST, et al. Clinical utility of plasma POMC and AgRP measurements in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):E1838-E1845.
- 87.- 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):2285-2293.
- 88.- Potts MB, Shah JK, Molinaro AM, Blevins LS, Tyrrell JB, Kunwar S, et al. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling and dynamic magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of Cushing's disease. *J Neurooncol.* 2011;116(3):593-600.

- 89.- De Rotte AA, Van der Kolk AG, Rutgers D, Zelissen PM, Visser F, Luijten PR, et al. Feasibility of high-resolution pituitary MRI at 7.0 tesla. *Eur Radiol.* 2014;24(8):2005–2011.
- 90.- Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing's disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:505-516.
- 91.- 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(7):2454-2462.
- 92.- Petersenn S, Beckers A, Ferone D, Van der Lely A, Bollerslev J, Boscaro M, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):R227-R239.
- 93.- Steffensen C, Back AM, Rubeck KZ, Jorgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(Suppl 1):1-5.
- 94.- Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):358-362.
- 95.- Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2647-2652.
- 96.- Newell-Price J. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):19-21.
- 97.- 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(8):2807-2831.
- 98.- Perico Giraldi F, Toja PM, De Martin M, Maronati A, Scacchi M, Omboni S, et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. *Horm Metab Res.* 2007;39(12):908-914.
- 99.- Lodish MB, Sinaii N, Patronas N, Batista DL, Keil M, Samuel J, et al. Blood pressure in pediatric patients with Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2002-2008.
- 100.- Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser BJ, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, et al. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2699-2714.
- 101.- Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(5):623-630.
- 102.- Barahona MJ, Resmini E, Sucunza N, Webb SM. Diagnosis of cure in Cushing's syndrome: lessons from long-term follow-up. *Front Horm Res.* 2010;38:152-157.
- 103.- Van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, Van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, et al. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3279-3286.
- 104.- Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee *. American Association of

- Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in Cushing disease. *Endocr Pract.* 2016 Dec;22(12):1436-1448.
- 105.- Czepielewski MA, Rollin GA, Casagrande A, Ferreira NP. Criteria of cure and remission in Cushing's disease: an update. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1362-1372.
- 106.- Costenaro F, Rodrigues TC, Rollin GA, Czepielewski MA. [Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Cushing's disease diagnosis and remission]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(3):159-167.
- 107.- Valassi E, Biller BM, Swearingen B, Pecori Giraldi F, Losa M, Mortini P, et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):601-610.
- 108.- Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Lancet.* 1994;344(8936):1547-1551.
- 109.- Bratzler DW, Houck PM; Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup; American Academy of Orthopaedic Surgeons; American Association of Critical Care Nurses; American Association of Nurse Anesthetists; et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Inf Dis.* 2004;38(12):1706-1715.
- 110.- Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3752-3763.
- 111.- Wiggam MI, Heaney AP, McIlrath EM, McCance DR, Sheridan B, Hadden DR, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison with the other diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1525-1532.
- 112.- 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.
- 113.- Hardy J, McCutcheon IE. Pituitary microadenomas. En: Apuzzo MLJ, editor. *Brain surgery: complication avoidance and management.* Vol 2. New York: Churchill Livingstone; 1993.p.276-295.
- 114.- Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2001;54(2):121-127.
- 115.- 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(3):1131-1139.
- 116.- Pereira AM, Van Aken MO, Van Dulken H, Schutte PJ, Biermasz NR, Smit JW, et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5858-5864.
- 117.- Barker FG 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in United States, 1996-2000: mortality, morbidity and the

- effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4709-4719.
- 118.- Guillaume B, Bertagna X, Thomsen M, Bricaire C, Vila-Porcile E, Olivier L, et al. Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(5):1056-1064.
- 119.- George DH, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Young WF Jr, Lloyd RV, et al. Crooke's cell adenoma of the pituitary: an aggressive variant of corticotroph adenoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(10):1330-1336.
- 120.- Fomekong E, Maiter D, Grandin C, Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(5):442-449.
- 121.- Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, et al. Preoperative lateralization of ACTH secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med.* 1985;312(2):100-103.
- 122.- Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(4):541-551.
- 123.- Abu Dabrh AM, Singh Ospina NM, Al Nofal A, Farah WH, Barrionuevo P, Sarigianni M, et al. Predictors of biochemical remission and recurrence after surgical and radiation treatments of Cushing disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2016;22(4):466-75
- 124.- Dehdashti A, Gentili F. Current stage of the art in the diagnosis and surgical treatment of Cushing disease: early experience with a purely endoscopic endonasal technique. *Neurosurg Focus.* 2007;23(3):E9.
- 125.- Zada G, Governale L, Laws ER Jr. Intraoperative conversion from endoscopic to microscopic approach for the management of sellar pathology: incidence and rationale in a contemporary series. *World Neurosurg.* 2010; 73(4):334-337.
- 126.- 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.
- 127.- Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the 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.* 1995;80(11):3114-3120.
- 128.- Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):25-31.
- 129.- Berr CM, Di Dalmazi G, Osswald A, Ritzel K, Bidlingmaier M, Geyer LL, et al. Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1300-1308.
- 130.- Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of

- Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in Cushing disease. *Endocr Pract.* 2016;22(12):1436-1448.
- 131.- 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.
- 132.- Acebes JJ, Martino J, Masuet C, Montanya E, Soler J. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(5):471-477.
- 133.- Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6348-6357.
- 134.- Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1355-1361.
- 135.- Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(1):73-78.
- 136.- Estrada J, García-Uría J, Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Diez S, et al. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5695-5699.
- 137.- Simmons NE, Alden TD, Thorner MO, Laws ER Jr. Serum cortisol response to transsphenoidal surgery for Cushing disease. *J Neurosurg.* 2001;95(1):1-8.
- 138.- Esposito F, Dusick JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C, et al. Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):7-13.
- 139.- Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):440-448.
- 140.- Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):549-559.
- 141.- Krikorian A, Abdelmannan D, Selman WR, Arafah BM. Cushing disease: use of perioperative serum cortisol measurements in early determination of success following pituitary surgery. *Neurosurg Focus.* 2007;23(3):E6.
- 142.- Sughrue ME, Shah JK, Devin JK, Kunwar S, Blevins LS Jr. Utility of the immediate postoperative cortisol concentrations in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2010;67(3):688-695; discussion 695.
- 143.- Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WM, Chew SL, et al. The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):1011-1018.

- 144.- Lamas-Oliveira C, Estrada-García J. Tratamiento de la enfermedad de Cushing. Cirugía transesfenoidal y radioterapia hipofisaria. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(3):123-131.
- 145.- 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.
- 146.- Van den Bosch OF, Stades AM, Zelissen PM. Increased long-term remission after adequate medical cortisol suppression therapy as presurgical treatment in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(2):184-190.
- 147.- McDonald SD, Von Hofe SE, Dorfman SG, Jordan RM, LaMorgese JR, Young RL. Delayed cure of Cushing's disease after transsphenoidal surgery of pituitary microadenomas. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1978;49(4):593–596.
- 148.- Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3647–3655.
- 149.- Carrasco CA, Coste J, Guignat L, Groussin L, Dugué MA, Gaillard S, et al. Midnight salivary cortisol determination for assessing the outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4728-4734.
- 150.- 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.
- 151.- Graham KE, Samuels MH, Raff H, Barnwell SL, Cook DM. Intraoperative adrenocorticotropin levels during transsphenoidal surgery for Cushing's disease do not predict cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1776–1779.
- 152.- Salmon PM, Loftus PD, Dodd RL, Harsh G, Chu OS, Katznelson L. Utility of Adrenocorticotropic Hormone in assessing the response to transsphenoidal surgery for Cushing's Disease. *Endocr Pract.* 2014;20(11):1159-1164.
- 153.- Pimentel-Filho FR, Cukiert A, Miyashita F, Huayllas MK, Knoepfelmacher M, Salgado LR, et al. Adrenocorticotropin levels do not change during early recovery of transsphenoidal surgery for ACTH-secreting pituitary tumors. *J Endocrinol Invest.* 2001;24(2):83–87.
- 154.- Czirják S, Bezzegh A, Gál A, Rácz K. Intra and postoperative plasma ACTH concentrations in patients with Cushing's disease cured by transsphenoidal pituitary surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144(10):971–977; discussion 977.
- 155.- Hameed N, Yedinak CG, Brzana J, Gultekin SH, Coppa ND, Dogan A, et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary.* 2013;16(4):452–458.
- 156.- Fahlbusch R, Buchfelder M, Müller OA. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J R Soc Med.* 1986;79(5):262–269.
- 157.- Srinivasan L, Laws ER, Dodd RL, Monita MM, Tannenbaum CE, Kirkeby KM, et al. The dynamics of post-operative plasma ACTH values following transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Pituitary.* 2011;14(4):312–317.

- 158.- Barbetta L, Dall'Asta C, Tomei G, Locatelli M, Giovanelli M, Ambrosi B. Assessment of cure and recurrence after pituitary surgery for Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(5):477-481; discussion 481-482.
- 159.- Van der Pas R, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, et al. Cortisol diurnal rhythm and quality of life after successful medical treatment of Cushing's disease. *Pituitary*. 2013;16(4):536-544.
- 160.- Fleseriu M, Petersenn S. Medical therapy for Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors and glucocorticoid receptor blockers. *Pituitary*. 2015;18(2):245-252.
- 161.- Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary*. 2012;15(3):330-341.
- 162.- Avgerinos PC, Chrousos GP, Nieman LK, Oldfield EH, Loriaux DL, Cutler GB Jr. The corticotrophin-releasing hormone test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(5):906-913.
- 163.- Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2057-2064.
- 164.- Colombo P, Dall'Asta C, Barbetta L, Re T, Passini E, Faglia G, Ambrosi B. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(2):227-234.
- 165.- Losa M, Mortini P, Dylgjeri S, Barzaghi R, Franzin A, Mandelli C, Giovanelli M. Desmopressin stimulation test before and after pituitary surgery in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(1):61-68.
- 166.- Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MA, Cescato VA, et al. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(1):117-122.
- 167.- Valéro R, Vallette-Kasic S, Conte-Devolx B, Jaquet P, Brue T. The desmopressin test as a predictive factor of outcome after pituitary surgery for Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(6):727-733.
- 168.- 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(9):3322-3328.
- 169.- Van Aken MO, de Herder WW, Van der Lely AJ, de Jong FH, Lamberts SW. Postoperative metyrapone test in the early assessment of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(2):145-149.
- 170.- Alwani RA, de Herder WW, Van Aken MO, Van den Berge JH, Delwel EJ, Dallenga AH, et al. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;91(2):169-178.
- 171.- Ammini AC, Bhattacharya S, Sahoo JP, Philip J, Tandon N, Goswami R, et al. Cushing's disease: results of treatment and factors affecting outcome. *Hormones (Athens)*. 2011;10(3):222-229.

- 172.- Aranda G, Enseñat J, Mora M, Puig-Domingo M, Martínez de Osaba MJ, Casals G, et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary*. 2015;18(1):142-149.
- 173.- Bakiri F, Tatai S, Aouali R, Semrouni M, Derome P, Chitour F, et al. Treatment of Cushing's disease by transsphenoidal, pituitary microsurgery: prognosis factors and long-term follow-up. *J Endocrinol Invest*. 1996;19(9):572-580.
- 174.- Berker M, Işıkay I, Berker D, Bayraktar M, Gürlek A. Early promising results for the endoscopic surgical treatment of Cushing's disease. *Neurosurg Rev*. 2013 Nov 15. [Epub ahead of print]
- 175.- Boggan JE, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. Report of 100 cases. *J Neurosurg*. 1983;59(2):195-200.
- 176.- Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, et al. Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):729-737.
- 177.- Cavagnini F, Pecori Giraldi F. Epidemiology and follow-up of Cushing's disease. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2001;62(2):168-172.
- 178.- Ciric I, Zhao JC, Du H, Findling JW, Molitch ME, Weiss RE, et al. Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: Experience With 136 Patients. *Neurosurgery*. 2012;70(1):70-81.
- 179.- Chen JC, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *J Neurosurg*. 2003;98(5):967-973.
- 180.- 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*. 2013;170(2):283-292.
- 181.- Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1194-1201.
- 182.- Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Müller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg*. 2008;108(1):9-18.
- 183.- Hofmann BM1, Fahlbusch R. Treatment of Cushing's disease: a retrospective clinical study of the latest 100 cases. *Front Horm Res*. 2006;34:158-84.
- 184.- Honegger J, Schmalisch K, Beuschlein F, Kaufmann S, Schnauder G, Naegele T, et al. T. Contemporary microsurgical concept for the treatment of Cushing's disease: endocrine outcome in 83 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Apr;76(4):560-567.
- 185.- Jagannathan J, Smith R, DeVroom HL, Vortmeyer AO, Stratakis CA, Nieman LK, et al. Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(3):531-539.
- 186.- Jehle S, Walsh JE, Freda PU, Post KD. Selective Use of Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling in Patients with Adrenocorticotropin-Dependent

- Cushing's Syndrome Prior to Transsphenoidal Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(12):4624-4632.
- 187.- Kakade HR, Kasaliwal R, Khadilkar KS, Jadhav S, Bukan A, Khare S, et al. Clinical, biochemical and imaging characteristics of Cushing's macroadenomas and their long-term treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(3):336-342
- 188.- Kim JH, Shin CS, Paek SH, Jung HW, Kim SW, Kim SY. Recurrence of Cushing's disease after primary transsphenoidal surgery in a university hospital in Korea. *Endocr J*. 2012;59(10):881-888.
- 189.- Knappe UJ, Lüdecke DK. Persistent and recurrent hypercortisolism after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Acta Neurochir Suppl*. 1996;65:31-34.
- 190.- Nakane T, Kuwayama A, Watanabe M, Takahashi T, Kato T, Ichihara K, et al. Long term results of transsphenoidal adenomectomy in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery*. 1987;21(2):218-222.
- 191.- Prevedello DM, Pouratian N, Sherman J, Jane JA Jr, Vance ML, Lopes MB, et al. Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2008;109(4):751-759.
- 192.- Ramm-Petersen J, Halvorsen H, Evang JA, Rønning P, Hol PK, Bollerslev J, et al. Low immediate postoperative serum-cortisol nadir predicts the short-term, but not long-term, remission after pituitary surgery for Cushing's disease. *BMC Endocrine Disorders*. 2015;15:62.
- 193.- Salenave S, Gatta B, Pecheur S, San-Galli F, Visot A, Lasjaunias P, et al. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3371-3376.
- 194.- Sarkar S, Rajaratnam S, Chacko G, Mani S, Hesargatta AS, Chacko AG. Pure endoscopic transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas: outcomes with Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(1):77-86; discussion 86.
- 195.- Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery*. 2002;51(1):57-61; discussion 61-2.
- 196.- Swearingen B, Biller BM, Barker FG^{2nd}, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med*. 1999;130(10):821-824.
- 197.- Tindall GT, Herring CJ, Clark RV, Adams DA, Watts NB. Cushing's disease: results of transsphenoidal microsurgery with emphasis on surgical failures. *J Neurosurg*. 1990;72(3):363-369.
- 198.- Witek P, Zieliński G, Szamotulska K, Zgliczyński W. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: the role of early post-operative serum cortisol measurements as a predictor of success--a prospective study. *Endokrynol Pol*. 2013;64(1):30-39.

[ĕ ʌ]

Anexos

Anexo 1



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

Dña. 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 ha evaluado la propuesta de los investigadores **D. Pablo Abellán Galiana** y **Doña Carmina Fajardo Montañana** para que se realice el Proyecto de Investigación titulado: **“Valoración de Cortisol y ACTH postoperatorios en enfermedad de Cushing y su correlación con características clínicas a largo plazo”**.

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad del investigador principal.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por **D. Pablo Abellán Galiana** y **Doña Carmina Fajardo Montañana** como investigadores.

Lo que firmo en Alzira, a 17 de Abril de 2012


 HOSPITAL UNIVERSITARIO
 DE LA RIBERA
 Comisión de Investigación
 Pdo.: María Cuenca Torres

Anexo 2.

Sexo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Hombre	12	18,5	18,5	18,5
	Mujer	53	81,5	81,5	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 1

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
Edad	Media		43,58	1,589
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	40,41	
		Límite superior	46,76	
	Media recortada al 5%		43,21	
	Mediana		43,00	
	Varianza		164,028	
	Desv. típ.		12,807	
	Mínimo		17	
	Máximo		87	
	Rango		70	
	Amplitud intercuartil		15	
	Asimetría		,540	,297
	Curtosis		1,131	,586

Tabla 2

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	,087	65	,200 [*]	,974	65	,188

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 3

Estadísticos de prueba ^a	
	Edad
U de Mann-Whitney	292,000
W de Wilcoxon	370,000
Z	-,440
Sig. asintótica (bilateral)	,660

a. Variable de agrupación: Sexo

Tabla 3A.

Descriptivos				
		Estadístico	Error típ.	
IMC	Media	31,919	,7277	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	30,464	
		Límite superior	33,375	
	Media recortada al 5%	31,788		
	Mediana	32,000		
	Varianza	32,834		
	Desv. típ.	5,7301		
	Mínimo	21,0		
	Máximo	49,0		
	Rango	28,0		
	Amplitud intercuartil	8,0		
	Asimetría	,388	,304	
Curtosis	,088	,599		

Tabla 4

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
IMC	,070	62	,200*	,980	62	,396

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 5

Grado de Peso					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Normopeso	4	6,3	6,3	6,3
	Sobrepeso grado 1	10	15,9	15,9	22,2
	Sobrepeso grado 2	7	11,1	11,1	33,3
	Obesidad grado 1	27	42,9	42,9	76,2
	Obesidad grado 2	10	15,9	15,9	92,1
	Obesidad mórbida	5	7,9	7,9	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Tabla 6

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	Media		31,24	4,303
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	22,61	
		Límite superior	39,86	
	Media recortada al 5%		27,87	
	Mediana		14,00	
	Varianza		1018,332	
	Desv. típ.		31,911	
	Mínimo		2	
	Máximo		120	
	Rango		118	
	Amplitud intercuartil		38	
	Asimetría		1,549	,322
Curtosis		1,583	,634	

Tabla 7

Estadísticos de contraste ^a	
	Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)
U de Mann-Whitney	228,000
W de Wilcoxon	306,000
Z	-1,372
Sig. asintót. (bilateral)	,170

a. Variable de agrupación: Sexo

Tabla 8

Correlaciones				
			Edad	Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	-,162
		Sig. (bilateral)	.	,204
		N	65	63
	Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	Coefficiente de correlación	-,162	1,000
		Sig. (bilateral)	,204	.
		N	63	63

Tabla 9

Diabetes					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	42	64,6	64,6	64,6
	Si	23	35,4	35,4	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 10

Tabla de contingencia Sexo * Diabetes				
Recuento				
		Diabetes		Total
		No	Si	
Sexo	Hombre	9	3	12
	Mujer	33	20	53
Total		42	23	65

Tabla 11

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,694 ^a	1	,405		
Corrección de continuidad ^b	,249	1	,618		
Razón de verosimilitud	,725	1	,394		
Prueba exacta de Fisher				,515	,316
Asociación lineal por lineal	,683	1	,408		
N de casos válidos	65				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,25.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 12

Prueba T para la igualdad de medias							
t		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
Edad	-1,935	63	,057	-6,295	3,253	-12,796	,206

Tabla 13

HTA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	23	35,9	35,9	35,9
	Si	41	64,1	64,1	100,0
	Total	64	100,0	100,0	

Tabla 14

Tabla de contingencia Sexo * HTA				
Recuento				
		HTA		Total
		No	Si	
Sexo	Hombre	1	11	12
	Mujer	22	30	52
Total		23	41	64

Tabla 15

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,888 ^a	1	,027		
Corrección de continuidad ^b	3,524	1	,060		
Razón de verosimilitud	5,856	1	,016		
Prueba exacta de Fisher				,043	,025
Asociación lineal por lineal	4,812	1	,028		
N de casos válidos	64				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,31.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 16

	Prueba T para la igualdad de medias						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
Edad	-2,723	62	,008	-8,699	3,195	-15,085	-2,312

Tabla 17

Osteoporosis					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Se desconoce	41	63,1	63,1	63,1
	No	13	20,0	20,0	83,1
	Si	10	15,4	15,4	98,5
	Fractura	1	1,5	1,5	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 18

Tabla de contingencia Sexo * Osteoporosis						
Recuento						
		Osteoporosis				Total
		Se desconoce	No	Si	Fractura	
Sexo	Hombre	8	1	2	1	12
	Mujer	33	12	8	0	53
Total		41	13	10	1	65

Tabla 19

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	5,464 ^a	3	,141
Razón de verosimilitud	4,650	3	,199
Asociación lineal por lineal	,285	1	,593
N de casos válidos	65		

a. 4 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,18.

Tabla 20

ANOVA de un factor					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	520,626	3	173,542	1,061	,372
Intra-grupos	9977,159	61	163,560		
Total	10497,785	64			

Tabla 21

Depresión					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Se desconoce	4	6,2	6,2	6,2
	No	45	69,2	69,2	75,4
	Si	16	24,6	24,6	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 22

Tabla de contingencia Sexo * Depresión					
Recuento					
		Depresión			Total
		Se desconoce	No	Si	
Sexo	Hombre	1	10	1	12
	Mujer	3	35	15	53
Total		4	45	16	65

Tabla 23

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,121 ^a	2	,346
Razón de verosimilitud	2,528	2	,283
Asociación lineal por lineal	1,805	1	,179
N de casos válidos	65		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,74.

Tabla 24

ANOVA de un factor					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1029,540	2	514,770	3,371	,041
Intra-grupos	9468,244	62	152,714		
Total	10497,785	64			

Tabla 25

Trombosis Venosa Profunda					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	60	92,3	92,3	92,3
	Si	4	6,2	6,2	98,5
	Si tras cirugía	1	1,5	1,5	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 26

Tabla de contingencia Sexo * Trombosis Venosa Profunda					
Recuento					
		Trombosis Venosa Profunda			Total
		No	Si	Si tras cirugía	
Sexo	Hombre	8	3	1	12
	Mujer	52	1	0	53
Total		60	4	1	65

Tabla 27

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	13,959 ^a	2	,001
Razón de verosimilitud	10,562	2	,005
Asociación lineal por lineal	13,308	1	,000
N de casos válidos	65		

a. 4 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,18.

Tabla 28

ANOVA de un factor					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	608,185	2	304,092	1,906	,157
Intra-grupos	9889,600	62	159,510		
Total	10497,785	64			

Tabla 29

Ketoconazol previo a cirugía					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Se desconoce	5	7,7	7,7	7,7
	No	27	41,5	41,5	49,2
	Si	33	50,8	50,8	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 30

Tabla de contingencia Sexo * Ketoconazol previo a cirugía					
Recuento					
		Ketoconazol previo a cirugía			Total
		Se desconoce	No	Si	
Sexo	Hombre	3	6	3	12
	Mujer	2	21	30	53
Total		5	27	33	65

Tabla 31

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,910 ^a	2	,019
Razón de verosimilitudes	6,741	2	,034
Asociación lineal por lineal	6,738	1	,009
N de casos válidos	65		

Tabla 32

ANOVA de un factor					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	27,052	2	13,526	,080	,923
Intra-grupos	10470,733	62	168,883		
Total	10497,785	64			

Tabla 33

intervención previa en otro centro					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	61	93,8	93,8	93,8
	Sí	4	6,2	6,2	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 34

Sexo*intervención previa en otro centro tabulación cruzada				
Recuento				
		intervención previa en otro centro		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	12	0	12
	Mujer	49	4	53
Total		61	4	65

Tabla 35

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,965 ^a	1	,326		
Corrección de continuidad ^b	,101	1	,751		
Razón de verosimilitud	1,691	1	,193		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,433
Asociación lineal por lineal	,950	1	,330		
N de casos válidos	65				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,74.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 36

Prueba de Mann-Whitney				
Rangos				
	intervención previa en otro centro	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad	No	61	32,83	2002,50
	Sí	4	35,63	142,50
	Total	65		
Estadísticos de prueba ^a				
				Edad
U de Mann-Whitney				111,500
W de Wilcoxon				2002,500
Z				-,287
Sig. asintótica (bilateral)				,774
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]				,782 ^b

a. Variable de agrupación: intervención previa en otro centro

b. No corregido para empates.

Tabla 37

RM (Categorías)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Micro	43	66,2	66,2	66,2
	Macro	16	24,6	24,6	90,8
	Sin imagen	6	9,2	9,2	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 37

Tabla de contingencia Sexo * RM (Categorías)					
Recuento					
		RM (Categorías)			Total
		Micro	Macro	Sin imagen	
Sexo	Hombre	6	2	4	12
	Mujer	37	14	2	53
Total		43	16	6	65

Tabla 38

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,220 ^a	2	,006
Razón de verosimilitudes	7,733	2	,021
Asociación lineal por lineal	5,463	1	,019
N de casos válidos	65		

Tabla 39

ANOVA de un factor					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	130,161	2	65,080	,389	,679
Intra-grupos	10367,624	62	167,220		
Total	10497,785	64			

Tabla 40

Descriptivos				
			Estadístico	Error tít.
RM (tamaño en mm)	Media		8,29	,821
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	6,65	
		Límite superior	9,93	
	Media recortada al 5%		7,50	
	Mediana		6,00	
	Varianza		39,726	
	Desv. tít.		6,303	
	Mínimo		2	
	Máximo		35	
	Rango		33	
	Amplitud intercuartil		5	
	Asimetría		2,226	,311
	Curtosis		5,616	,613

Tabla 41

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
RM (tamaño en mm)	,247	59	,000	,743	59	,000

Tabla 42

Cateterismo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	46	70,8	70,8	70,8
	Izda	19	29,2	29,2	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 43

Tabla de contingencia Sexo * Cateterismo				
Recuento				
		Cateterismo		Total
		No	Izda	
Sexo	Hombre	6	6	12
	Mujer	40	13	53
Total		46	19	65

Tabla 44

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,069 ^a	1	,080		
Corrección por continuidad ^b	1,961	1	,161		
Razón de verosimilitudes	2,859	1	,091		
Estadístico exacto de Fisher				,156	,084
Asociación lineal por lineal	3,022	1	,082		
N de casos válidos	65				

Tabla 45

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Edad	4,698	,034	-,146	63	,885	-,513	3,520	-7,546	6,521

Tabla 46

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
CLU precirugía	Media		391,94	43,015
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	305,63	
		Límite superior	478,26	
	Media recortada al 5%		352,80	
	Mediana		260,00	
	Varianza		98065,208	
	Desv. típ.		313,154	
	Mínimo		104	
	Máximo		1425	
	Rango		1321	
	Amplitud intercuartil		320	
	Asimetría		1,952	,327
Curtosis		3,640	,644	

Tabla 47

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
CLU precirugía	,238	53	,000	,754	53	,000

Tabla 48

Correlaciones				
			Edad	CLU precirugía
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación	1,000	,102
		Sig. (bilateral)	.	,467
		N	53	53
	CLU precirugía	Coeficiente de correlación	,102	1,000
		Sig. (bilateral)	,467	.
		N	53	53

Tabla 49

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CLU precirugía	,254	,616	-,105	51	,917	-12,111	115,669	-244,327	220,104

Tabla 50

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
CLU x VR	Media		3,51940	,386799
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	2,74323	
		Límite superior	4,29557	
	Media recortada al 5%		3,11154	
	Mediana		2,86667	
	Varianza		7,930	
	Desv. típ.		2,815937	
	Mínimo		,862	
	Máximo		18,998	
	Rango		18,136	
	Amplitud intercuartil		1,516	
	Asimetría		3,808	,327
Curtosis		18,223	,644	

Tabla 51

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
Cortisol previo	Media		24,6636	1,07347
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	22,5148	
		Límite superior	26,8124	
	Media recortada al 5%		23,7768	
	Mediana		22,5000	
	Varianza		67,988	
	Desv. típ.		8,24551	
	Mínimo		14,30	
	Máximo		54,60	
	Rango		40,30	
	Amplitud intercuartil		7,90	
	Asimetría		1,820	,311
Curtosis		3,864	,613	

Tabla 52

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Cortisol previo	,188	59	,000	,827	59	,000

Tabla 53

Correlaciones				
			Edad	Cortisol previo
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación	1,000	-,262*
		Sig. (bilateral)	.	,045
		N	65	59
	Cortisol previo	Coeficiente de correlación	-,262*	1,000
		Sig. (bilateral)	,045	.
		N	59	59

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 54

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Cortisol previo	3,781	,057	,645	57	,521	1,787	2,770	-3,759	7,335

Tabla 55

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
ACTH previo	Media		74,1325	7,23783
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	59,6445	
		Límite superior	88,6206	
	Media recortada al 5%		66,7772	
	Mediana		59,8000	
	Varianza		3090,781	
	Desv. típ.		55,59480	
	Mínimo		18,40	
	Máximo		311,00	
	Rango		292,60	
	Amplitud intercuartil		38,46	
	Asimetría		2,409	,311
Curtosis		6,620	,613	

Tabla 56

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
ACTH previo	,219	59	,000	,739	59	,000

Tabla 57

Correlaciones				
			Edad	ACTH previo
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación	1,000	-,160
		Sig. (bilateral)	.	,227
		N	65	59
	ACTH previo	Coeficiente de correlación	-,160	1,000
		Sig. (bilateral)	,227	.
		N	59	59

Tabla 58

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
ACTH previo	,672	,416	,348	57	,729	6,510	18,726	-30,99	44,01

Tabla 59

Identificación del adenoma en la cirugía					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	3		6,2	6,2
	Si	62			100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 60

Sexo*Identificación del adenoma en la cirugía tabulación cruzada				
Recuento				
		Identificación del adenoma en la cirugía		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	2	10	12
	Mujer	1	52	53
Total		3	62	65

Tabla 61

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,855 ^a	1	,028		
Corrección de continuidad ^b	2,078	1	,149		
Razón de verosimilitud	3,579	1	,059		
Prueba exacta de Fisher				,085	,085
Asociación lineal por lineal	4,780	1	,029		
N de casos válidos	65				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,55.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 62

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tít. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Edad	,220	,641	,467	63	,642	3,107	6,651	-10,184	16,398

Tabla 63

Resección del adenoma					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Incompleta con resto en seno	6	6,1	9,2	9,2
	Completa	56	56,6	86,2	95,4
	Hemihipofisectomía	2	2,0	3,1	98,5
	identificación de tejido de mínima cantidad y resección	1	1,0	1,5	100,0
	Total	65	65,7	100,0	
Perdidos	Sistema	34	34,3		
Total		99	100,0		

Tabla 64

Sexo*Resección del adenoma tabulación cruzada						
Recuento						
		Resección del adenoma				Total
		Incompleta con resto en seno	Completa	Hemihipofisectomía	identificación de tejido de mínima cantidad y resección	
Sexo	Hombre	2	9	1	0	12
	Mujer	4	47	1	1	53
Total		6	56	2	1	65

Tabla 65

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,642 ^a	3	,450
Razón de verosimilitud	2,395	3	,494
Asociación lineal por lineal	,218	1	,641
N de casos válidos	65		

a. 6 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,18.

Tabla 66

ANOVA					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	329,697	2	164,848	1,001	,374
Dentro de grupos	9885,287	60	164,755		
Total	10214,984	62			

Tabla 67

Resto en RM tras cirugía					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	58	58,6	92,1	92,1
	Si en silla turca	2	2,0	3,2	95,2
	No resecable seno cavernoso	3	3,0	4,8	100,0
	Total	63	63,6	100,0	
Perdidos	Sistema	36	36,4		
Total		99	100,0		

Tabla 68

Sexo*Resto en RM tras cirugía tabulación cruzada					
Recuento					
		Resto en RM tras cirugía			Total
		No	Si en silla turca	No resecable seno cavernoso	
Sexo	Hombre	12	0	0	12
	Mujer	46	2	3	51
Total		58	2	3	63

Tabla 69

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,278 ^a	2	,528
Razón de verosimilitud	2,212	2	,331
Asociación lineal por lineal	1,141	1	,285
N de casos válidos	63		

a. 4 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,38.

Tabla 70

ANOVA					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	267,945	3	89,315	,533	,662
Dentro de grupos	10229,839	61	167,702		
Total	10497,785	64			

Tabla 71

Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ACTH negativa	9	14,5	14,5	14,5
	ACTH Positiva	48	77,4	77,4	91,9
	ACTH positivo muy débil	1	1,6	1,6	93,5
	No valorable/No realizada	2	3,2	3,2	96,8
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	2	3,2	3,2	100,0
	Total	62	100,0	100,0	

Tabla 72

Tabla de contingencia Sexo * Anatomía patológica (Inmunohistoquimia)							
Recuento							
		Anatomía patológica (Inmunohistoquimia)					Total
		ACTH negativa	ACTH Positiva	ACTH positivo muy débil	No valorable/No realizada	GH y FSH positivos con ACTH negativa	
Sexo	Hombre	3	7	0	0	2	12
	Mujer	6	41	1	2	0	50
Total		9	48	1	2	2	62

Tabla 73

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,880 ^a	4	,028
Razón de verosimilitudes	9,588	4	,048
Asociación lineal por lineal	1,198	1	,274
N de casos válidos	62		

Tabla 74

ANOVA de un factor					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2670,470	4	667,618	5,380	,001
Intra-grupos	7073,917	57	124,104		
Total	9744,387	61			

Tabla 75

Complicaciones postoperatorio inmediato					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	39	61,9	61,9	61,9
	DI transitoria	14	22,2	22,2	84,1
	Fístula LCR	1	1,6	1,6	85,7
	Atelectasia	1	1,6	1,6	87,3
	FRA + GA	1	1,6	1,6	88,9
	Edema y quemosis ocular	2	3,2	3,2	92,1
	HSA + FLCR	1	1,6	1,6	93,7
	Crisis convulsiva	1	1,6	1,6	95,2
	Fiebre	1	1,6	1,6	96,8
	Hiponatremia corregida con corticoides	1	1,6	1,6	98,4
	DI definitiva	1	1,6	1,6	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Tabla 76

Tabla de contingencia Sexo * Complicaciones postoperatorio inmediato													
Recuento													
		Complicaciones postoperatorio inmediato											Total
		No	DI transitoria	Fístula LCR	Atelectasia	FRA + GA	Edema y quemosis ocular	HSA + FLCR	Crisis convulsiva	Fiebre	Hiponatremia corregida con corticoides	DI definitiva	
Sexo	Hombre	8	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0	12
	Mujer	31	12	1	0	1	2	1	1	0	1	1	51
Total		39	14	1	1	1	2	1	1	1	1	1	63

Tabla 77

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,643 ^a	10	,386
Razón de verosimilitudes	10,288	10	,416
Asociación lineal por lineal	,015	1	,901
N de casos válidos	63		

Tabla 78

ANOVA de un factor					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1753,013	10	175,301	1,127	,361
Intra-grupos	8086,637	52	155,512		
Total	9839,651	62			

Tabla 79

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
Nadir cortisol (mcg/dL)	Media		4,83352	,961109
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	2,91349	
		Límite superior	6,75356	
	Media recortada al 5%		3,65434	
	Mediana		1,40000	
	Varianza		60,042	
	Desv. típ.		7,748709	
	Mínimo		,300	
	Máximo		39,700	
	Rango		39,400	
	Amplitud intercuartil		2,750	
	Asimetría		2,646	,297
	Curtosis		7,599	,586

Tabla 80

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Nadir cortisol (mcg/dL)	,328	65	,000	,601	65	,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 81

Correlaciones				
			Edad	Nadir cortisol (mcg/dL)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,278*
		Sig. (bilateral)	.	,027
		N	65	65
	Nadir cortisol (mcg/dL)	Coefficiente de correlación	,278*	1,000
		Sig. (bilateral)	,027	.
		N	65	65

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 82

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Nadir cortisol (mcg/dL)	,000	,998	,074	63	,942	,1872	2,5409	-4,893	5,267

Tabla 83

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
Nadir cortisol (tiempo horas)	Media		56,74	4,297
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	48,15	
		Límite superior	65,32	
	Media recortada al 5%		53,95	
	Mediana		45,00	
	Varianza		1199,977	
	Desv. típ.		34,641	
	Mínimo		16	
	Máximo		170	
	Rango		154	
	Amplitud intercuartil		42	
	Asimetría		1,213	,297
Curtosis		1,013	,586	

Tabla 84

Correlaciones				
			Nadir cortisol (mcg/dL)	Nadir cortisol (tiempo horas)
Rho de Spearman	Nadir cortisol (mcg/dL)	Coeficiente de correlación	1,000	,575**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	65	65
	Nadir cortisol (tiempo horas)	Coeficiente de correlación	,575**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	65	65

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 85

Resumen del modelo				
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,456 ^a	,208	,195	31,074

a. Variables predictoras: (Constante), Nadir cortisol (mcg/dL)

Tabla 86

ANOVA ^a						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	15967,446	1	15967,446	16,537	,000 ^b
	Residual	60831,108	63	965,573		
	Total	76798,554	64			

a. Variable dependiente: Nadir cortisol (tiempo horas)

b. Variables predictoras: (Constante), Nadir cortisol (mcg/dL)

Tabla 87

Coeficientes ^a								
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	46,886	4,553		10,299	,000	37,788	55,983
	Nadir cortisol (mcg/dL)	2,038	,501	,456	4,067	,000	1,037	3,040

a. Variable dependiente: Nadir cortisol (tiempo horas)

Tabla 88

Descriptivos					
			Estadístico	Error típ.	
Nadir ACTH (valor)	Media		21,71	4,506	
	Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	12,70	
			Límite superior	30,72	
	Media recortada al 5%		15,82		
	Mediana		12,00		
	Varianza		1258,832		
	Desv. típ.		35,480		
	Mínimo		1		
	Máximo		241		
	Rango		240		
	Amplitud intercuartil		14		
	Asimetría		4,532	,304	
Curtosis		24,687	,599		

Tabla 89

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Nadir ACTH (valor)	,284	62	,000	,494	62	,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 90

Correlaciones				
			Nadir ACTH (valor)	Edad
Rho de Spearman	Nadir ACTH (valor)	Coeficiente de correlación	1,000	,134
		Sig. (bilateral)	.	,298
		N	62	62
	Edad	Coeficiente de correlación	,134	1,000
		Sig. (bilateral)	,298	.
		N	62	65

Tabla 91

Prueba de muestras independientes									
Nadir ACTH (valor)	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
	1,416	,239	-,736	60	,465	-8,423	11,448	-31,323	14,477

Tabla 92

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
Nadir ACTH (tiempo horas)	Media		53,56	4,532
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	44,51	
		Límite superior	62,62	
	Media recortada al 5%		50,27	
	Mediana		39,00	
	Varianza		1314,409	
	Desv. típ.		36,255	
	Mínimo		10	
	Máximo		162	
	Rango		152	
	Amplitud intercuartil		42	
	Asimetría		1,391	,299
	Curtosis		1,550	,590

Tabla 93

Correlaciones				
			Nadir ACTH (valor)	Nadir ACTH (tiempo horas)
Rho de Spearman	Nadir ACTH (valor)	Coefficiente de correlación	1,000	,249
		Sig. (bilateral)	.	,051
		N	62	62
	Nadir ACTH (tiempo horas)	Coefficiente de correlación	,249	1,000
		Sig. (bilateral)	,051	.
		N	62	64

Tabla 94

			Nadir cortisol (mcg/dL)	Nadir ACTH (valor)
Rho de Spearman	Nadir cortisol (mcg/dL)	Coefficiente de correlación	1,000	,574**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	56	53
	Nadir ACTH (valor)	Coefficiente de correlación	,574**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	53	53

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 95

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
Cortisol 24 horas postcirugía	Media		22,9173	3,05603
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	16,7252	
		Límite superior	29,1094	
	Media recortada al 5%		21,7068	
	Mediana		17,7500	
	Varianza		354,895	
	Desviación estándar		18,83866	
	Mínimo		,70	
	Máximo		68,00	
	Rango		67,30	
	Rango intercuartil		23,06	
	Asimetría		,962	,383
	Curtosis		,221	,750
	Curtosis		2,940	,750

Tabla 96

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
Cortisol 48 horas postcirugía	Media		12,9976	2,27563
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	8,3867	
		Límite superior	17,6084	
	Media recortada al 5%		11,3724	
	Mediana		6,7500	
	Varianza		196,782	
	Desviación estándar		14,02790	
	Mínimo		,30	
	Máximo		61,50	
	Rango		61,20	
	Rango intercuartil		18,17	
	Asimetría		1,634	,383
	Curtosis		2,940	,750

Tabla 97

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Cortisol 24 horas	,134	38	,082	,900	38	,003
Cortisol 48 horas	,214	38	,000	,812	38	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 98

Correlaciones				
			Edad	Cortisol 24 horas (ventana 20-28 h)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,240
		Sig. (bilateral)	.	,061
		N	65	62
	Cortisol 24 horas	Coefficiente de correlación	,240	1,000
		Sig. (bilateral)	,061	.
		N	62	62

Tabla 99

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Cortisol 24 horas	Se asumen varianzas iguales	,148	,702	,461	60	,646	2,78218	6,02918	-9,27798	14,84234
	No se asumen varianzas iguales			,477	17,384	,639	2,78218	5,83143	-9,50040	15,06475

Tabla 100.

Correlaciones					
			Edad	Cortisol 48 horas (ventana 40-52h)	
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		1,000	,184
		Sig. (bilateral)		.	,232
		N		65	44
	Cortisol 48 horas	Coeficiente de correlación		,184	1,000
		Sig. (bilateral)		,232	.
		N		44	44

Tabla 101.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Cortisol 48 horas	Se asumen varianzas iguales	,103	,750	-,034	42	,973	-,19244	5,58940	-11,47231	11,08742
	No se asumen varianzas iguales			-,037	11,420	,971	-,19244	5,14003	-11,45503	11,07014

Tabla 102

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
ACTH 24 horas	Media		44,7650	8,57991
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	27,3805	
		Límite superior	62,1495	
	Media recortada al 5%		37,0158	
	Mediana		30,8000	
	Varianza		2797,363	
	Desviación estándar		52,89010	
	Mínimo		3,10	
	Máximo		305,50	
	Rango		302,40	
	Rango intercuartil		37,98	
	Asimetría		3,556	,383
	Curtosis		16,005	,750

Tabla 103

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
ACTH 48 horas	Media		38,4000	8,07110
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	22,0464	
		Límite superior	54,7536	
	Media recortada al 5%		29,8997	
	Mediana		23,6250	
	Varianza		2475,419	
	Desviación estándar		49,75358	
	Mínimo		2,99	
	Máximo		264,80	
	Rango		261,81	
	Rango intercuartil		29,25	
	Asimetría		3,388	,383
	Curtosis		12,730	,750
	Mínimo		,30	
	Máximo		61,50	
	Rango		61,20	
	Rango intercuartil		18,17	
	Asimetría		1,634	,383
	Curtosis		2,940	,750

Tabla 104

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
ACTH 24 horas	,217	38	,000	,635	38	,000
ACTH 48 horas	,261	38	,000	,578	38	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 105

Correlaciones				
			Edad	ACTH 24 horas (ventana 20-28h)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,172
		Sig. (bilateral)	.	,174
		N	65	64
	ACTH 24 horas	Coefficiente de correlación	,172	1,000
		Sig. (bilateral)	,174	.
		N	64	64

Tabla 106

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
ACTH 24 horas	Se asumen varianzas iguales	1,188	,280	-,538	62	,592	-7,55192	14,03174	-35,60097	20,49712
	No se asumen varianzas iguales			-,897	47,710	,374	-7,55192	8,42185	-24,48785	9,38401
	No se asumen varianzas iguales			-1,571	30,370	,126	-18,43352	11,73068	-42,37853	5,51149

Tabla 107

Correlaciones				
			Edad	ACTH 48 horas (ventana 44-52h)
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación	1,000	,172
		Sig. (bilateral)	.	,283
		N	65	41
	ACTH 48 horas	Coeficiente de correlación	,172	1,000
		Sig. (bilateral)	,283	.
		N	41	41

Tabla 108

Prueba de muestras independientes											
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
										Inferior	Superior
ACTH 48 horas	Se asumen varianzas iguales	1,165	,287	-,961	39	,343	-18,43352	19,18884	-57,24661	20,37956	
	No se asumen varianzas iguales			-1,571	30,370	,126	-18,43352	11,73068	-42,37853	5,51149	

Tabla 109

Descriptivos					
			Estadístico	Error estándar	
Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	Media		-,5093	,05144	
	95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	-,6123	
			Límite superior	-,4064	
	Media recortada al 5%		-,4839		
	Mediana		-,4400		
	Varianza		,156		
	Desviación estándar		,39512		
	Mínimo		-1,97		
	Máximo		,33		
	Rango		2,30		
	Rango intercuartil		,44		
	Asimetría		-1,145	,311	
	Curtosis		2,382	,613	

Tabla 110

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	,111	59	,069	,925	59	,001

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 111

Correlaciones				
			Edad	Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,312*
		Sig. (bilateral)	.	,016
		N	65	59
	Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	Coefficiente de correlación	,312*	1,000
		Sig. (bilateral)	,016	.
		N	59	59

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Tabla 112

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	,206	,652	,229	57	,820	,03045	,13317	-,23622	,29713
	No se asumen varianzas iguales			,206	13,475	,840	,03045	,14807	-,28829	,34920

Tabla 113

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	Media		-,3597	,10600
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-,5719	
		Límite superior	-,1474	
	Media recortada al 5%		-,4242	
	Mediana		-,6250	
	Varianza		,652	
	Desviación estándar		,80730	
	Mínimo		-1,50	
	Máximo		2,73	
	Rango		4,23	
	Rango intercuartil		,84	
	Asimetría		1,483	,314
	Curtosis		2,884	,618

Tabla 114

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	,157	58	,001	,884	58	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 115

Correlaciones				
			Edad	Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,292*
		Sig. (bilateral)	.	,026
		N	65	58
	Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	Coefficiente de correlación	,292*	1,000
		Sig. (bilateral)	,026	.
		N	58	58

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Tabla 116

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	1,931	,170	,609	56	,545	,16561	,27190	-,37908	,71030
	No se asumen varianzas iguales			,540	13,376	,598	,16561	,30659	-,49485	,82607

Tabla 117

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	Media		-,3905	,06917
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-,5301	
		Límite superior	-,2509	
	Media recortada al 5%		-,3506	
	Mediana		-,2000	
	Varianza		,206	
	Desviación estándar		,45357	
	Mínimo		-1,65	
	Máximo		,08	
	Rango		1,73	
	Rango intercuartil		,52	
	Asimetría		-1,357	,361
Curtosis		1,035	,709	

Tabla 118

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	,183	43	,001	,827	43	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 119

Correlaciones				
			Edad	Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación	1,000	-,293
		Sig. (bilateral)	.	,056
		N	65	43
	Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	Coeficiente de correlación	-,293	1,000
		Sig. (bilateral)	,056	.
		N	43	43

Tabla 120

Prueba de muestras independientes											
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
										Inferior	Superior
Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	,402	,530	-1,141	41	,260	-,19333	,16942	-,53548	,14882	
	No se asumen varianzas iguales			-1,092	11,918	,296	-,19333	,17707	-,57943	,19276	

Tabla 121.

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	Media		-,2927	,05239
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-,3990	
		Límite superior	-,1865	
	Media recortada al 5%		-,3052	
	Mediana		-,3500	
	Varianza		,102	
	Desviación estándar		,31867	
	Mínimo		-,95	
	Máximo		,70	
	Rango		1,65	
	Rango intercuartil		,33	
	Asimetría		,836	,388
Curtosis		1,784	,759	

Tabla 122.

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	,129	37	,126	,949	37	,089

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 123

Correlaciones				
			Edad	Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,162
		Sig. (bilateral)	.	,337
		N	65	37
	Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	Coefficiente de correlación	,162	1,000
		Sig. (bilateral)	,337	.
		N	37	37

Tabla 124

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	,621	,436	,150	35	,881	,01940	,12902	-,24254	,28133
	No se asumen varianzas iguales			,130	9,435	,900	,01940	,14969	-,31686	,35565

Tabla 125.

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL(h))	Media		-1,4014	,24876
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-1,8993	
		Límite superior	-,9034	
	Media recortada al 5%		-1,3069	
	Mediana		-,9200	
	Varianza		3,651	
	Desviación estándar		1,91074	
	Mínimo		-9,46	
	Máximo		3,74	
	Rango		13,20	
	Rango intercuartil		1,64	
	Asimetría		-1,172	,311
	Curtosis		6,309	,613

Tabla 126

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL(h))	,194	59	,000	,828	59	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 127

Correlaciones				
			Edad	Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL(h))
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,201
		Sig. (bilateral)	.	,126
		N	65	59
	Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL(h))	Coefficiente de correlación	,201	1,000
		Sig. (bilateral)	,126	.
		N	59	59

Tabla 128

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	2,362	,130	-1,182	57	,242	-,75259	,63654	-2,02724	,52205
	No se asumen varianzas iguales			-,872	11,747	,401	-,75259	,86300	-2,63742	1,13223

Tabla 129

Descriptivos					
				Estadístico	Error estándar
Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL(h)	Media			-1,6997	,24080
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior		-2,1817	
		Límite superior		-1,2176	
	Media recortada al 5%			-1,5171	
	Mediana			-1,2700	
	Varianza			3,421	
	Desviación estándar			1,84966	
	Mínimo			-8,68	
	Máximo			1,03	
	Rango			9,71	
	Rango intercuartil			1,78	
	Asimetría			-1,619	,311
	Curtosis			3,846	,613

Tabla 130

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL(h)	,144	59	,004	,870	59	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 131

Correlaciones				
			Edad	Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL(h)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,244
		Sig. (bilateral)	.	,062
		N	65	59
	Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL(h)	Coefficiente de correlación	,244	1,000
		Sig. (bilateral)	,062	.
		N	59	59

Tabla 132

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	4,610	,036	-,868	57	,389	-,53790	,61962	-1,77866	,70287
	No se asumen varianzas iguales			-,624	11,584	,545	-,53790	,86231	-2,42422	1,34843

Tabla 133

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	Media		-,2411	,12281
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-,4907	
		Límite superior	,0084	
	Media recortada al 5%		-,2593	
	Mediana		-,1600	
	Varianza		,528	
	Desviación estándar		,72655	
	Mínimo		-1,70	
	Máximo		1,84	
	Rango		3,54	
	Rango intercuartil		,77	
	Asimetría		,132	,398
	Curtosis		1,306	,778

Tabla 134

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	,164	35	,018	,943	35	,069

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 135

Correlaciones				
			Edad	Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	-,211
		Sig. (bilateral)	.	,225
		N	65	35
	Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	Coefficiente de correlación	-,211	1,000
		Sig. (bilateral)	,225	.
		N	35	35

Tabla 136

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH	Se asumen varianzas iguales	,184	,671	-,713	33	,481	-,23397	,32824	-,90177	,43384
	No se asumen varianzas iguales			-,853	8,974	,416	-,23397	,27442	-,85502	,38709

Tabla 137

Descriptivos				
			Estadístico	Error estándar
Velocidad descenso ACTH 0-48 h (pg/mL(h))	Media		-,7406	,15760
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-1,0609	
		Límite superior	-,4203	
	Media recortada al 5%		-,6629	
	Mediana		-,5200	
	Varianza		,869	
	Desviación estándar		,93240	
	Mínimo		-3,98	
	Máximo		,95	
	Rango		4,93	
	Rango intercuartil		,72	
	Asimetría		-1,701	,398
Curtosis		4,366	,778	

Tabla 138

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Velocidad descenso ACTH 0-48 h (pg/mL(h))	,186	35	,003	,847	35	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 139

Correlaciones				
			Edad	Velocidad descenso ACTH 0-48 h nadir (pg/mL(h))
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,122
		Sig. (bilateral)	.	,483
		N	65	35
	Velocidad descenso ACTH 0-48 h (pg/mL(h))	Coefficiente de correlación	,122	1,000
		Sig. (bilateral)	,483	.
		N	35	35

Tabla 140

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Velocidad descenso ACTH 0-48 h nadir (pg/mL(h))	Se asumen varianzas iguales	,543	,466	-,440	33	,663	-,18638	,42322	-1,04744	,67468
	No se asumen varianzas iguales			-,365	6,236	,727	-,18638	,51071	-1,42465	1,05189

Tabla 141

Descriptivos				
		Estadístico	Error estándar	
Alta (horas)	Media	136,54	6,686	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	123,17	
		Límite superior	149,91	
	Media recortada al 5%	132,77		
	Mediana	136,00		
	Varianza	2816,414		
	Desviación estándar	53,070		
	Mínimo	39		
	Máximo	352		
	Rango	313		
	Rango intercuartil	48		
	Asimetría	1,345	,302	
	Curtosis	4,607	,595	
ACTH al alta (pg/mL)	Media	19,9784	4,29023	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	11,4024	
		Límite superior	28,5545	
	Media recortada al 5%	14,1834		
	Mediana	11,6000		
	Varianza	1159,581		
	Desviación estándar	34,05262		
	Mínimo	1,10		
	Máximo	241,40		
	Rango	240,30		
	Rango intercuartil	12,60		
	Asimetría	5,043	,302	
	Curtosis	29,972	,595	

Tabla 142

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Alta (horas)	,144	63	,002	,880	63	,000
ACTH al alta (pg/mL)	,290	63	,000	,457	63	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 143

Correlaciones				
			Edad	ACTH al alta (pg/mL)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	,142
		Sig. (bilateral)	.	,258
		N	65	65
	ACTH al alta (pg/mL)	Coefficiente de correlación	,142	1,000
		Sig. (bilateral)	,258	.
		N	65	65

Tabla 144

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Alta (horas)	Se asumen varianzas iguales	1,982	,164	-,057	61	,955	-,975	17,166	-35,300	33,350
	No se asumen varianzas iguales			-,087	37,421	,931	-,975	11,265	-23,791	21,840
ATCH al alta (pg/mL)	Se asumen varianzas iguales	1,286	,261	-,656	63	,514	-7,34108	11,18800	-29,69852	15,01635
	No se asumen varianzas iguales			-1,157	54,970	,252	-7,34108	6,34413	-20,05516	5,37299

Tabla 145

Correlaciones				
			Edad	Alta (horas)
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación	1,000	,084
		Sig. (bilateral)	.	,515
		N	65	63
	Alta (horas)	Coeficiente de correlación	,084	1,000
		Sig. (bilateral)	,515	.
		N	63	63

Tabla 146

Descriptivos				
		Estadístico	Error estándar	
Tiempo de seguimiento	Media	64,18	4,035	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	56,12	
		Límite superior	72,24	
	Media recortada al 5%	64,21		
	Mediana	64,00		
	Varianza	1058,059		
	Desviación estándar	32,528		
	Mínimo	4		
	Máximo	127		
	Rango	123		
	Rango intercuartil	50		
	Asimetría	,022	,297	
	Curtosis	-,839	,586	

Tabla 147

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Tiempo de seguimiento	,066	65	,200*	,974	65	,197

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 148

Correlaciones				
			Edad	Tiempo de seguimiento
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	-,067
		Sig. (bilateral)	.	,598
		N	65	65
	Tiempo de seguimiento	Coefficiente de correlación	-,067	1,000
		Sig. (bilateral)	,598	.
		N	65	65

Tabla 149

Prueba de muestras independientes										
Tiempo de seguimiento		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales		,733	,395	-,500	63	,619	-5,234	10,460	-26,137	15,669
No se asumen varianzas iguales				-,460	15,050	,652	-5,234	11,391	-29,507	19,038

Tabla 150

Persistencia tras la cirugía					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	58	89,2	89,2	89,2
	Sí	7	10,8	10,8	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 151

Sexo*Persistencia tras la cirugía tabulación cruzada				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	11	1	12
	Mujer	47	6	53
Total		58	7	65

Tabla 152

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,091 ^a	1	,763		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,096	1	,756		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,617
Asociación lineal por lineal	,089	1	,765		
N de casos válidos	65				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,29.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 153

ANOVA					
Edad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	230,060	1	230,060	1,412	,239
Dentro de grupos	10267,724	63	162,980		
Total	10497,785	64			

Tabla 154

Criterios de remisión precoz					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	27	41,5	41,5	41,5
	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	38	58,5	58,5	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 155

Sexo*Criterios de remisión precoz tabulación cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Sexo	Hombre	6	6	12
	Mujer	21	32	53
Total		27	38	65

Tabla 156

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,434 ^a	1	,510		
Corrección de continuidad ^b	,112	1	,738		
Razón de verosimilitud	,429	1	,512		
Prueba exacta de Fisher				,534	,366
Asociación lineal por lineal	,427	1	,513		
N de casos válidos	65				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,98.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 157

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	3,429	,069	1,268	63	,209	4,068	3,208	-2,343	10,480
	No se asumen varianzas iguales			1,199	44,146	,237	4,068	3,393	-2,770	10,907

Tabla 158

Tratamiento GCS al alta					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	12	18,5	18,5	18,5
	Sí	53	81,5	81,5	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 159

Sexo*Tratamiento GCS al alta tabulación cruzada				
Recuento				
		Tratamiento GCS al alta		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	2	10	12
	Mujer	10	43	53
Total		12	53	65

Tabla 160

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,031 ^a	1	,859		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,032	1	,858		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,613
Asociación lineal por lineal	,031	1	,860		
N de casos válidos	65				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,22.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 161

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	9,441	,003	2,870	63	,006	11,138	3,881	3,383	18,894
	No se asumen varianzas iguales			2,030	12,627	,064	11,138	5,488	-,754	23,030

Tabla 162

Descriptivos						
				Estadístico	Error estándar	
Tiempo tratamiento GCS (meses)		Media		16,35	2,736	
		95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	10,85	
				Límite superior	21,84	
		Media recortada al 5%		13,65		
		Mediana		9,00		
		Varianza		389,250		
		Desviación estándar		19,729		
		Mínimo		1		
		Máximo		117		
		Rango		116		
		Rango intercuartil		18		
		Asimetría		3,122	,330	
		Curtosis		12,883	,650	

Tabla 163

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Tiempo tratamiento GCS (meses)	,260	52	,000	,661	52	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 164

Correlaciones				
			Edad	Tiempo tratamiento GCS (meses)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	-,074
		Sig. (bilateral)	.	,604
		N	53	52
	Tiempo tratamiento GCS (meses)	Coefficiente de correlación	-,074	1,000
		Sig. (bilateral)	,604	.
		N	52	52

Tabla 165

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tiempo tratamiento GCS (meses)	Se asumen varianzas iguales	3,746	,058	-1,153	60	,254	-7,273	6,310	-19,894	5,349
	No se asumen varianzas iguales			-2,060	49,909	,045	-7,273	3,530	-14,364	-,182

Tabla 166

Criterios de remisión tardía					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	9	9,1	13,8	13,8
	Sí	56	56,6	86,2	100,0
	Total	65	65,7	100,0	
Perdidos	Sistema	34	34,3		
Total		99	100,0		

Tabla 167

Sexo*Criterios de remisión tardía tabulación cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	3	9	12
	Mujer	6	47	53
Total		9	56	65

Tabla 168

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,535 ^a	1	,215		
Corrección de continuidad ^b	,602	1	,438		
Razón de verosimilitud	1,349	1	,245		
Prueba exacta de Fisher				,349	,210
Asociación lineal por lineal	1,511	1	,219		
N de casos válidos	65				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,66.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 169

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	1,335	,252	,188	63	,852	,869	4,634	-8,392	10,130
	No se asumen varianzas iguales			,157	9,647	,878	,869	5,533	-11,521	13,259

Tabla 170

Descriptivos				
		Estadístico	Error típ.	
Tiempo de seguimiento en remisión (meses)	Media	45,47	4,563	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	36,33	
		Límite superior	54,60	
	Media recortada al 5%	43,72		
	Mediana	39,50		
	Varianza	1207,762		
	Desv. típ.	34,753		
	Mínimo	1		
	Máximo	127		
	Rango	126		
	Amplitud intercuartil	58		
	Asimetría	,690	,314	
	Curtosis	-,527	,618	

Tabla 171

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Tiempo de seguimiento en remisión (meses)	,156	58	,001	,909	58	,000

Tabla 172

Correlaciones				
			Edad	Tiempo de seguimiento en remisión (meses)
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	-,069
		Sig. (bilateral)	.	,609
		N	58	58
	Tiempo de seguimiento en remisión (meses)	Coefficiente de correlación	-,069	1,000
		Sig. (bilateral)	,609	.
		N	58	58

Tabla 173

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Tiempo de seguimiento en remisión (meses)	,147	,703	-1,231	56	,224	-14,261	11,588	-37,475	8,952

Tabla 174

Recurrencia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	40	40,4	69,0	69,0
	Sí	18	18,2	31,0	100,0
	Total	58	58,6	100,0	
Perdidos	Sistema	41	41,4		
Total		99	100,0		

Tabla 175

Sexo*Recurrencia tabulación cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	6	5	11
	Mujer	34	13	47
Total		40	18	58

Tabla 176

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,319 ^a	1	,251		
Corrección de continuidad ^b	,618	1	,432		
Razón de verosimilitud	1,257	1	,262		
Prueba exacta de Fisher				,290	,213
Asociación lineal por lineal	1,296	1	,255		
N de casos válidos	58				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,41.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 177

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	,263	,610	-,095	56	,925	-,342	3,602	-7,557	6,874
	No se asumen varianzas iguales			-,086	26,428	,932	-,342	3,980	-8,516	7,832

Tabla 178

Descriptivos					
			Estadístico	Error estándar	
Tiempo de recurrencia	Media		22,89	5,092	
	95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	12,15	
			Límite superior	33,63	
	Media recortada al 5%		21,38		
	Mediana		15,00		
	Varianza		466,693		
	Desviación estándar		21,603		
	Mínimo		1		
	Máximo		72		
	Rango		71		
	Rango intercuartil		30		
	Asimetría		1,267	,536	
Curtosis		,814	1,038		

Tabla 179

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Tiempo de recurrencia	,236	18	,009	,841	18	,006

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 180

Correlaciones				
			Edad	Tiempo de recurrencia
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación	1,000	,395
		Sig. (bilateral)	.	,105
		N	58	18
	Tiempo de recurrencia	Coeficiente de correlación	,395	1,000
		Sig. (bilateral)	,105	.
		N	18	18

Tabla 181

Prueba de muestras independientes											
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
										Inferior	Superior
Tiempo de	Se asumen varianzas iguales	1,409	,252	-1,415	16	,176	-15,631	11,047	-39,050	7,789	
	No se asumen varianzas iguales			-1,682	10,896	,121	-15,631	9,291	-36,103	4,842	

Tabla 182

Reintervención					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	57	85,7	85,7	85,7
	Sí	8	14,3	14,2	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 183

Sexo*Reintervención tabulación cruzada				
Recuento				
		Reintervención		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	9	3	12
	Mujer	48	5	53
Total		57	8	65

Tabla 184

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2,197 ^a	1	,138		
Corrección de continuidad ^b	,991	1	,319		
Razón de verosimilitud	1,874	1	,171		
Prueba exacta de Fisher				,158	,158
Asociación lineal por lineal	2,163	1	,141		
N de casos válidos	65				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,48.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 185

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	,986	,325	,577	63	,566	2,805	4,861	-6,909	12,518
	No se asumen varianzas iguales			,743	11,268	,473	2,805	3,777	-5,485	11,095

Tabla 186

Éxitus					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	61	93,8	93,8	93,8
	Sí	4	6,2	6,2	100,0
	Total	65	100,0	100,0	

Tabla 187

Sexo*Éxito tabulación cruzada				
Recuento				
		Éxito		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	11	1	12
	Mujer	50	3	53
Total		61	4	65

Tabla 188

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,121 ^a	1	,728		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,112	1	,737		
Prueba exacta de Fisher				,567	,567
Asociación lineal por lineal	,119	1	,730		
N de casos válidos	65				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,74.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 189

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	,056	,814	-1,449	63	,152	-9,500	6,554	-22,597	3,597
	No se asumen varianzas iguales			-1,233	3,280	,298	-9,500	7,703	-32,874	13,874

Tabla 190

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Sexo	Hombre	6	2	4	12
	Mujer	37	14	2	53
Total		43	16	6	65

Tabla 191

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. Asintótica(2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	10,220 ^a	2	,006
Razón de verosimilitud	7,733	2	,021
Asociación lineal por lineal	5,463	1	,019
N de casos válidos	65		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,11.

Tabla 192

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
intervención previa en otro centro	No	40	15	6	61
	Sí	3	1	0	4
Total		43	16	6	65

Tabla 193

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. Asintótica(2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,444 ^a	2	,801
Razón de verosimilitud	,811	2	,667
Asociación lineal por lineal	,319	1	,572
N de casos válidos	65		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,37.

Tabla 194

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	4	0	1	5
	No	18	5	4	27
	Sí	21	11	1	33
Total		43	16	6	65

Tabla 195

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	5,750 ^a	4	,219
Razón de verosimilitud	7,096	4	,131
Asociación lineal por lineal	,100	1	,752
N de casos válidos	65		

a. 5 casillas (55,6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,46.

Tabla 196

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Identificación del adenoma en la cirugía	No	0	0	3	3
	Sí	43	16	3	62
Total		43	16	6	65

Tabla 197

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	30,927 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	15,996	2	,000
Asociación lineal por lineal	17,742	1	,000
N de casos válidos	65		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,28.

Tabla 198

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	0	5	1	6
	Completa	42	11	3	56
	Hemihipofisectomía	0	0	2	2
	identificación de tejido de mínima cantidad y resección	1	0	0	1
Total		43	16	6	65

Tabla 199

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	35,046 ^a	6	,000
Razón de verosimilitud	26,047	6	,000
Asociación lineal por lineal	,877	1	,349
N de casos válidos	65		

a. 9 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,09.

Tabla 200

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Resto en RM tras cirugía	No	40	12	6	58
	Si en silla turca	0	2	0	2
	No resecable seno cavernoso	1	2	0	3
Total		41	16	6	63

Tabla 201

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	9,319 ^a	4	,054
Razón de verosimilitud	8,717	4	,069
Asociación lineal por lineal	1,035	1	,309
N de casos válidos	63		

a. 6 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,19.

Tabla 202

Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)*Identificación del adenoma en la RM tabulación cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	6	1	2	9
	ACTH positiva	32	13	3	48
	ACTH positivo muy débil	1	0	0	1
	No valorable/No realizada	1	1	0	2
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	1	0	1	2
Total		41	15	6	62

Tabla 203

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	8,109 ^a	8	,423
Razón de verosimilitud	7,140	8	,522
Asociación lineal por lineal	,282	1	,595
N de casos válidos	62		

a. 12 casillas (80,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,10.

Tabla 204

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	12	10	3	25
	Sí	31	6	3	40
Total		43	16	6	65

Tabla 205

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	6,268 ^a	2	,044
Razón de verosimilitud	6,210	2	,045
Asociación lineal por lineal	4,074	1	,044
N de casos válidos	65		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,31.

Tabla 206

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Tratamiento GCS al alta	No	5	4	1	10
	Sí	37	12	4	53
Total		42	16	5	63

Tabla 207

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,557 ^a	2	,459
Razón de verosimilitud	1,472	2	,479
Asociación lineal por lineal	1,023	1	,312
N de casos válidos	63		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,79.

Tabla 208

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Persistencia tras la cirugía	No	40	13	5	58
	Sí	3	3	1	7
Total		43	16	6	65

Tabla 209

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,921 ^a	2	,383
Razón de verosimilitud	1,806	2	,405
Asociación lineal por lineal	1,444	1	,229
N de casos válidos	65		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,65.

Tabla 210

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Criterios de remisión precoz	NO	14	10	3	27
	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	29	6	3	38
Total		43	16	6	65

Tabla 211

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	4,500 ^a	2	,105
Razón de verosimilitud	4,484	2	,106
Asociación lineal por lineal	2,770	1	,096
N de casos válidos	65		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,49.

Tabla 212

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Criterios de remisión tardía	No	3	4	2	9
	Sí	40	12	4	56
Total		43	16	6	65

Tabla 213

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	5,280 ^a	2	,071
Razón de verosimilitud	4,887	2	,087
Asociación lineal por lineal	5,022	1	,025
N de casos válidos	65		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,83.

Tabla 214

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Recurrencia	No	29	7	4	40
	Sí	11	6	1	18
Total		40	13	5	58

Tabla 215

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,906 ^a	2	,386
Razón de verosimilitud	1,845	2	,397
Asociación lineal por lineal	,143	1	,705
N de casos válidos	58		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,55.

Tabla 216

Reintervención*Identificación del adenoma en la RM tabulación cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Reintervención	No	37	14	6	57
	Sí	6	2	0	8
Total		43	16	6	65

Tabla 217

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,951 ^a	2	,622
Razón de verosimilitud	1,681	2	,432
Asociación lineal por lineal	,683	1	,409
N de casos válidos	65		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,74.

Tabla 218

Tabla cruzada					
Recuento					
		Identificación del adenoma en la RM			Total
		Microadenoma	Macroadenoma	Sin imagen	
Éxitus	No	41	14	6	61
	Sí	2	2	0	4
Total		43	16	6	65

Tabla 219

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,677 ^a	2	,432
Razón de verosimilitud	1,819	2	,403
Asociación lineal por lineal	,047	1	,829
N de casos válidos	65		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,37.

Tabla 220

Descriptivos		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente
						Límite inferior	Límite superior			
Edad	Microadenoma	43	42,93	13,447	2,051	38,79	47,07	17	87	
	Macroadenoma	16	46,00	11,776	2,944	39,73	52,27	22	68	
	Sin imagen	6	41,83	11,771	4,806	29,48	54,19	30	63	
	Total	65	43,58	12,807	1,589	40,41	46,76	17	87	
	Modelo	Efectos fijos			12,931	1,604	40,38	46,79		
	Efectos aleatorios				1,604 ^a	36,68 ^a	50,49 ^a			-6,371
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	Microadenoma	41	27,98	31,057	4,850	18,17	37,78	0	120	
	Macroadenoma	16	27,00	33,178	8,295	9,32	44,68	0	120	
	Sin imagen	6	23,17	36,301	14,820	-14,93	61,26	0	96	
	Total	63	27,27	31,573	3,978	19,32	35,22	0	120	
	Modelo	Efectos fijos			32,063	4,040	19,19	35,35		
	Efectos aleatorios				4,040 ^a	9,89 ^a	44,65 ^a			-61,026

a. Advertencia: la varianza entre componente es negativa. Fue sustituida por 0,0 en el cálculo de esta medida de efectos aleatorios.

Tabla 221

Descriptivos	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente		
					Límite inferior	Límite superior					
IMC	Microadenoma	42	31,671	5,6003	,8641	29,926	33,417	23,0	49,0		
	Macroadenoma	15	32,900	6,1999	1,6008	29,467	36,333	21,0	40,0		
	Sin imagen	5	31,060	6,2879	2,8120	23,253	38,867	22,4	40,0		
	Total	62	31,919	5,7301	,7277	30,464	33,375	21,0	49,0		
	Modelo	Efectos fijos			5,7962	,7361	30,446	33,392			
		Efectos aleatorios				,7361a	28,752a	35,087a			- 1,5752
Tiempo de seguimiento	Microadenoma	43	59,26	32,854	5,010	49,14	69,37	4	127		
	Macroadenoma	16	78,25	29,447	7,362	62,56	93,94	4	118		
	Sin imagen	6	62,00	32,050	13,084	28,37	95,63	29	110		
	Total	65	64,18	32,528	4,035	56,12	72,24	4	127		
	Modelo	Efectos fijos			31,997	3,969	56,25	72,12			
		Efectos aleatorios				7,098	33,64	94,72			68,336

a. Advertencia: la varianza entre componente es negativa. Fue sustituida por 0,0 en el cálculo de esta medida de efectos aleatorios.

Tabla 222

Descriptivos	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente	
					Límite inferior	Límite superior				
CLU x VR	Microadenoma	36	3,78115	3,262874	,543812	2,67715	4,88515	,862	18,998	
	Macroadenoma	13	2,95176	1,358232	,376706	2,13099	3,77253	1,404	6,333	
	Sin imagen	4	3,00846	1,814280	,907140	,12153	5,89538	1,013	5,352	
	Total	53	3,51940	2,815937	,386799	2,74323	4,29557	,862	18,998	
	Modelo	Efectos fijos			2,844766	,390759	2,73454	4,30426		
	Efectos aleatorios				,390759 ^a	1,83810 ^a	5,20070 ^a			-,338671
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	Microadenoma	40	22,1750	4,66487	,73758	20,6831	23,6669	14,30	32,60	
	Macroadenoma	13	31,3885	12,60281	3,49539	23,7727	39,0043	19,30	54,60	
	Sin imagen	6	26,6833	8,10641	3,30943	18,1762	35,1905	15,00	36,78	
	Total	59	24,6636	8,24551	1,07347	22,5148	26,8124	14,30	54,60	
	Modelo	Efectos fijos			7,42007	,96601	22,7284	26,5987		
	Efectos aleatorios				3,82405	8,2100	41,1171			26,40198

a. Advertencia: la varianza entre componente es negativa. Fue sustituida por 0,0 en el cálculo de esta medida de efectos aleatorios.

Tabla 223

Descriptivos	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente	
					Límite inferior	Límite superior				
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	Microadenoma	39	66,3303	41,67492	6,67333	52,8208	79,8397	18,40	226,00	
	Macroadenoma	14	106,0993	82,08845	21,93906	58,7028	153,4957	37,70	311,00	
	Sin imagen	6	50,2583	33,36480	13,62112	15,2441	85,2725	18,60	92,36	
	Total	59	74,1325	55,59480	7,23783	59,6445	88,6206	18,40	311,00	
Modelo	Efectos fijos			53,31260	6,94071	60,2286	88,0365			
	Efectos aleatorios				17,20591	,1015	148,1636			492,20505

a. Advertencia: la varianza entre componente es negativa. Fue sustituida por 0,0 en el cálculo de esta medida de efectos aleatorios.

Tabla 224

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Entre grupos	130,161	2	65,080	,389	,679
	Dentro de grupos	10367,624	62	167,220		
	Total	10497,785	64			
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	Entre grupos	122,604	2	61,302	,060	,942
	Dentro de grupos	61681,809	60	1028,030		
	Total	61804,413	62			
IMC	Entre grupos	20,699	2	10,350	,308	,736
	Dentro de grupos	1982,178	59	33,596		
	Total	2002,877	61			
Tiempo de seguimiento	Entre grupos	4238,599	2	2119,299	2,070	,135
	Dentro de grupos	63477,186	62	1023,826		
	Total	67715,785	64			
CLU x VR	Entre grupos	7,699	2	3,850	,476	,624
	Dentro de grupos	404,635	50	8,093		
	Total	412,334	52			
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	Entre grupos	860,110	2	430,055	7,811	,001
	Dentro de grupos	3083,219	56	55,057		
	Total	3943,329	58			
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	Entre grupos	20100,236	2	10050,118	3,536	,036
	Dentro de grupos	159165,085	56	2842,234		
	Total	179265,321	58			

Tabla 225

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente	(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza		
						Límite inferior	Límite superior	
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-9,21346*	2,36889	,001	-15,1705	-3,2564
			Sin imagen	-4,50833	3,24849	,388	-12,6773	3,6606
		Macroadenoma	Microadenoma	9,21346*	2,36889	,001	3,2564	15,1705
			Sin imagen	4,70513	3,66216	,443	-4,5041	13,9144
		Sin imagen	Microadenoma	4,50833	3,24849	,388	-3,6606	12,6773
			Macroadenoma	-4,70513	3,66216	,443	-13,9144	4,5041
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-9,21346*	2,36889	,001	-15,0599	-3,3670
			Sin imagen	-4,50833	3,24849	,512	-12,5257	3,5090
		Macroadenoma	Microadenoma	9,21346*	2,36889	,001	3,3670	15,0599
			Sin imagen	4,70513	3,66216	,612	-4,3332	13,7434
		Sin imagen	Microadenoma	4,50833	3,24849	,512	-3,5090	12,5257
			Macroadenoma	-4,70513	3,66216	,612	-13,7434	4,3332

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 226

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente	(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza		
						Límite inferior	Límite superior	
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-39,76903	16,61007	,065	-81,5384	2,0003
			Sin imagen	16,07192	23,37912	,790	-42,7196	74,8634
		Macroadenoma	Microadenoma	39,76903	16,61007	,065	-2,0003	81,5384
			Sin imagen	55,84095	26,01389	,109	-9,5762	121,2581
		Sin imagen	Microadenoma	-16,07192	23,37912	,790	-74,8634	42,7196
			Macroadenoma	-55,84095	26,01389	,109	-121,2581	9,5762
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-39,76903	16,61007	,060	-80,7631	1,2250
			Sin imagen	16,07192	23,37912	1,000	-41,6283	73,7721
		Macroadenoma	Microadenoma	39,76903	16,61007	,060	-1,2250	80,7631
			Sin imagen	55,84095	26,01389	,109	-8,3619	120,0438
		Sin imagen	Microadenoma	-16,07192	23,37912	1,000	-73,7721	41,6283
			Macroadenoma	-55,84095	26,01389	,109	-120,0438	8,3619

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 227

Descriptivos		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente
						Límite inferior	Límite superior			
Nadir cortisol (mcg/dL)	Microadenoma	43	2,9388	4,23636	,64604	1,6351	4,2426	,30	17,20	
	Macroadenoma	16	9,2069	11,06904	2,76726	3,3086	15,1052	,50	39,70	
	Sin imagen	6	6,7500	12,39902	5,06188	-6,2620	19,7620	,83	32,00	
	Total	65	4,8335	7,74871	,96111	2,9135	6,7536	,30	39,70	
	Modelo	Efectos fijos			7,36195	,91314	3,0082	6,6589		
	Efectos aleatorios				2,59720	-6,3413	16,0084			11,66590
Nadir cortisol (tiempo horas)	Microadenoma	43	46,581	28,1689	4,2957	37,912	55,251	16,0	144,0	
	Macroadenoma	16	84,313	38,6811	9,6703	63,701	104,924	30,0	170,0	
	Sin imagen	6	56,000	29,7456	12,1436	24,784	87,216	26,0	110,0	
	Total	65	56,738	34,6407	4,2966	48,155	65,322	16,0	170,0	
	Modelo	Efectos fijos			31,1588	3,8648	49,013	64,464		
	Efectos aleatorios				15,7064	-10,841	124,317			457,3365

Tabla 228

Descriptivos		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente
						Límite inferior	Límite superior			
Nadir ACTH (pg/mL)	Microadenoma	42	13,9786	16,13543	2,48975	8,9504	19,0067	1,10	96,00	
	Macroadenoma	16	43,4731	61,02353	15,25588	10,9560	75,9903	2,50	241,40	
	Sin imagen	6	11,9950	9,10431	3,71682	2,4406	21,5494	1,94	28,20	
	Total	64	21,1663	35,09240	4,38655	12,4004	29,9321	1,10	241,40	
	Modelo	Efectos fijos			33,12840	4,14105	12,8857	29,4468		
	Efectos aleatorios				12,25049	-31,5433	73,8758			264,81789
Nadir ACTH (tiempo horas)	Microadenoma	42	46,595	32,9997	5,0920	36,312	56,879	10,0	162,0	
	Macroadenoma	16	77,688	38,8874	9,7218	56,966	98,409	30,0	160,0	
	Sin imagen	6	38,000	23,1171	9,4375	13,740	62,260	18,0	80,0	
	Total	64	53,563	36,2548	4,5318	44,506	62,619	10,0	162,0	
	Modelo	Efectos fijos			33,8762	4,2345	45,095	62,030		
	Efectos aleatorios				13,5433	-4,710	111,835			329,6940

Tabla 229

Descriptivos											
		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente	
						Límite inferior	Límite superior				
ATCH al alta (pg/mL)	Microadenoma	43	13,9070	15,94910	2,43221	8,9986	18,8154	1,10	96,00		
	Macroadenoma	16	43,4731	61,02353	15,25588	10,9560	75,9903	2,50	241,40		
	Sin imagen	6	11,9950	9,10431	3,71682	2,4406	21,5494	1,94	28,20		
	Total	65	21,0083	34,84043	4,32142	12,3753	29,6413	1,10	241,40		
	Modelo	Efectos fijos			32,86242	4,07608	12,8603	29,1563			
	Modelo	Efectos aleatorios				12,33198	-32,0519	74,0685			267,32004
Alta (horas)	Microadenoma	41	130,44	52,155	8,145	113,98	146,90	39	352		
	Macroadenoma	16	161,69	53,767	13,442	133,04	190,34	70	282		
	Sin imagen	6	111,17	37,258	15,211	72,07	150,27	60	160		
	Total	63	136,54	53,070	6,686	123,17	149,91	39	352		
	Modelo	Efectos fijos			51,496	6,488	123,56	149,52			
	Modelo	Efectos aleatorios				14,219	75,36	197,72			322,058

Tabla 230

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Nadir cortisol (mcg/dL)	Entre grupos	482,423	2	241,212	4,451	,016
	Dentro de grupos	3360,296	62	54,198		
	Total	3842,719	64			
Nadir cortisol (tiempo horas)	Entre grupos	16604,651	2	8302,326	8,551	,001
	Dentro de grupos	60193,903	62	970,869		
	Total	76798,554	64			
Nadir ACTH (pg/mL)	Entre grupos	10636,052	2	5318,026	4,846	,011
	Dentro de grupos	66946,948	61	1097,491		
	Total	77583,000	63			
Nadir ACTH (tiempo horas)	Entre grupos	12804,193	2	6402,097	5,579	,006
	Dentro de grupos	70003,557	61	1147,599		
	Total	82807,750	63			
ATCH al alta (pg/mL)	Entre grupos	10730,569	2	5365,285	4,968	,010
	Dentro de grupos	66956,205	62	1079,939		
	Total	77686,775	64			
Alta (horas)	Entre grupos	15507,282	2	7753,641	2,924	,061
	Dentro de grupos	159110,368	60	2651,839		
	Total	174617,651	62			

Tabla 231

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente		(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
							Límite inferior	Límite superior
Nadir cortisol (mcg/dL)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-6,26806*	2,15588	,019	-11,6752	-,8609
			Sin imagen	-3,81119	3,20835	,498	-11,8580	4,2356
		Macroadenoma	Microadenoma	6,26806*	2,15588	,019	,8609	11,6752
			Sin imagen	2,45688	3,52427	,785	-6,3823	11,2961
		Sin imagen	Microadenoma	3,81119	3,20835	,498	-4,2356	11,8580
			Macroadenoma	-2,45688	3,52427	,785	-11,2961	6,3823
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-6,26806*	2,15588	,015	-11,5730	-,9632
			Sin imagen	-3,81119	3,20835	,718	-11,7059	4,0835
		Macroadenoma	Microadenoma	6,26806*	2,15588	,015	,9632	11,5730
			Sin imagen	2,45688	3,52427	1,000	-6,2152	11,1289
		Sin imagen	Microadenoma	3,81119	3,20835	,718	-4,0835	11,7059
			Macroadenoma	-2,45688	3,52427	1,000	-11,1289	6,2152

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 232

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente		(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
							Límite inferior	Límite superior
Nadir cortisol (tiempo horas)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-37,7311*	9,1246	,001	-60,616	-14,846
			Sin imagen	-9,4186	13,5790	,787	-43,476	24,639
		Macroadenoma	Microadenoma	37,7311*	9,1246	,001	14,846	60,616
			Sin imagen	28,3125	14,9161	,174	-9,098	65,723
		Sin imagen	Microadenoma	9,4186	13,5790	,787	-24,639	43,476
			Macroadenoma	-28,3125	14,9161	,174	-65,723	9,098
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-37,7311*	9,1246	,000	-60,184	-15,279
			Sin imagen	-9,4186	13,5790	1,000	-42,832	23,995
		Macroadenoma	Microadenoma	37,7311*	9,1246	,000	15,279	60,184
			Sin imagen	28,3125	14,9161	,187	-8,391	65,016
		Sin imagen	Microadenoma	9,4186	13,5790	1,000	-23,995	42,832
			Macroadenoma	-28,3125	14,9161	,187	-65,016	8,391

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 233

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente		(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
							Límite inferior	Límite superior
Nadir ACTH (pg/mL)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-29,49455*	9,73262	,014	-53,9147	-5,0744
			Sin imagen	1,98357	14,45842	,991	-34,2940	38,2612
		Macroadenoma	Microadenoma	29,49455*	9,73262	,014	5,0744	53,9147
			Sin imagen	31,47813	15,85901	,148	-8,3137	71,2700
		Sin imagen	Microadenoma	-1,98357	14,45842	,991	-38,2612	34,2940
			Macroadenoma	-31,47813	15,85901	,148	-71,2700	8,3137
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-29,49455*	9,73262	,011	-53,4542	-5,5349
			Sin imagen	1,98357	14,45842	1,000	-33,6101	37,5772
		Macroadenoma	Microadenoma	29,49455*	9,73262	,011	5,5349	53,4542
			Sin imagen	31,47813	15,85901	,155	-7,5635	70,5197
		Sin imagen	Microadenoma	-1,98357	14,45842	1,000	-37,5772	33,6101
			Macroadenoma	-31,47813	15,85901	,155	-70,5197	7,5635

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 234

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente		(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
							Límite inferior	Límite superior
Nadir ACTH (tiempo horas)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-31,0923*	9,9523	,011	-56,064	-6,121
			Sin imagen	8,5952	14,7848	,845	-28,501	45,692
		Macroadenoma	Microadenoma	31,0923*	9,9523	,011	6,121	56,064
			Sin imagen	39,6875	16,2170	,057	-1,003	80,378
		Sin imagen	Microadenoma	-8,5952	14,7848	,845	-45,692	28,501
			Macroadenoma	-39,6875	16,2170	,057	-80,378	1,003
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-31,0923*	9,9523	,008	-55,593	-6,592
			Sin imagen	8,5952	14,7848	1,000	-27,802	44,992
		Macroadenoma	Microadenoma	31,0923*	9,9523	,008	6,592	55,593
			Sin imagen	39,6875	16,2170	,052	-,235	79,610
		Sin imagen	Microadenoma	-8,5952	14,7848	1,000	-44,992	27,802
			Macroadenoma	-39,6875	16,2170	,052	-79,610	,235

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 235

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente	ente	(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
							Límite inferior	Límite superior
ACTH al alta (pg/mL)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-29,56615*	9,62346	,012	-53,7027	-5,4296
			Sin imagen	1,91198	14,32148	,991	-34,0076	37,8315
		Macroadenoma	Microadenoma	29,56615*	9,62346	,012	5,4296	53,7027
			Sin imagen	31,47813	15,73169	,144	-7,9784	70,9346
		Sin imagen	Microadenoma	-1,91198	14,32148	,991	-37,8315	34,0076
			Macroadenoma	-31,47813	15,73169	,144	-70,9346	7,9784
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-29,56615*	9,62346	,009	-53,2463	-5,8860
			Sin imagen	1,91198	14,32148	1,000	-33,3284	37,1524
		Macroadenoma	Microadenoma	29,56615*	9,62346	,009	5,8860	53,2463
			Sin imagen	31,47813	15,73169	,149	-7,2324	70,1886
		Sin imagen	Microadenoma	-1,91198	14,32148	1,000	-37,1524	33,3284
			Macroadenoma	-31,47813	15,73169	,149	-70,1886	7,2324

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 236

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ACTH 24 horas (ventana 20-28h)	Entre grupos	33678,939	2	16839,469	11,959	,000
	Dentro de grupos	85896,940	61	1408,147		
	Total	119575,879	63			
ACTH 48 horas (ventana 44-52h)	Entre grupos	15455,663	2	7727,832	3,708	,034
	Dentro de grupos	79198,271	38	2084,165		
	Total	94653,935	40			
Cortisol 24 horas (ventana 20-28 h)	Entre grupos	3790,176	2	1895,088	6,429	,003
	Dentro de grupos	17391,791	59	294,776		
	Total	21181,967	61			
Cortisol 48 horas (ventana 40-52h)	Entre grupos	1343,316	2	671,658	3,801	,031
	Dentro de grupos	7245,462	41	176,719		
	Total	8588,778	43			

Tabla 237

Pruebas post hoc

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente		(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
							Límite inferior	Límite superior
ACTH 24 horas (ventana 20-28h)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-53,03455*	11,02436	,000	-80,6958	-25,3733
			Sin imagen	-,46643	16,37737	1,000	-41,5589	40,6260
		Macroadenoma	Microadenoma	53,03455*	11,02436	,000	25,3733	80,6958
			Sin imagen	52,56812*	17,96386	,018	7,4950	97,6412
		Sin imagen	Microadenoma	,46643	16,37737	1,000	-40,6260	41,5589
			Macroadenoma	-52,56812*	17,96386	,018	-97,6412	-7,4950
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-53,03455*	11,02436	,000	-80,1742	-25,8949
			Sin imagen	-,46643	16,37737	1,000	-40,7841	39,8513
		Macroadenoma	Microadenoma	53,03455*	11,02436	,000	25,8949	80,1742
			Sin imagen	52,56812*	17,96386	,014	8,3448	96,7914
		Sin imagen	Microadenoma	,46643	16,37737	1,000	-39,8513	40,7841
			Macroadenoma	-52,56812*	17,96386	,014	-96,7914	-8,3448
		Macroadenoma	-2,86767	7,48070	1,000	-21,5410	15,8056	

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 238

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente		(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
							Límite inferior	Límite superior
ACTH 48 horas (ventana 44-50h)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-40,07982*	15,14946	,040	-78,6727	-1,4869
			Sin imagen	-1,82607	24,90557	,997	-65,2724	61,6203
		Macroadenoma	Microadenoma	40,07982*	15,14946	,040	1,4869	78,6727
			Sin imagen	38,25375	25,52061	,336	-26,7594	103,2669
		Sin imagen	Microadenoma	1,82607	24,90557	,997	-61,6203	65,2724
			Macroadenoma	-38,25375	25,52061	,336	-103,2669	26,7594
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-40,07982*	15,14946	,035	-78,0234	-2,1363
			Sin imagen	-1,82607	24,90557	1,000	-64,2049	60,5528
		Macroadenoma	Microadenoma	40,07982*	15,14946	,035	2,1363	78,0234
			Sin imagen	38,25375	25,52061	,426	-25,6655	102,1730
		Sin imagen	Microadenoma	1,82607	24,90557	1,000	-60,5528	64,2049
			Macroadenoma	-38,25375	25,52061	,426	-102,1730	25,6655

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 239

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente	ente	(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
							Límite inferior	Límite superior
Cortisol 24 horas (ventana 20-28)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-18,16258*	5,07867	,003	-30,9163	-5,4089
			Sin imagen	-3,26208	7,51657	,910	-22,1379	15,6137
		Macroadenoma	Microadenoma	18,16258*	5,07867	,003	5,4089	30,9163
			Sin imagen	14,90050	8,21905	,202	-5,7394	35,5404
		Sin imagen	Microadenoma	3,26208	7,51657	,910	-15,6137	22,1379
			Macroadenoma	-14,90050	8,21905	,202	-35,5404	5,7394
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-18,16258*	5,07867	,002	-30,6772	-5,6479
			Sin imagen	-3,26208	7,51657	1,000	-21,7841	15,2599
		Macroadenoma	Microadenoma	18,16258*	5,07867	,002	5,6479	30,6772
			Sin imagen	14,90050	8,21905	,225	-5,3525	35,1535
		Sin imagen	Microadenoma	3,26208	7,51657	1,000	-15,2599	21,7841
			Macroadenoma	-14,90050	8,21905	,225	-35,1535	5,3525

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 240

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente	ente	(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
							Límite inferior	Límite superior
Cortisol 48 horas (ventana 40-52h)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-11,65035*	4,34166	,036	-22,6780	-,6227
			Sin imagen	-8,78268	7,15880	,478	-26,9657	9,4003
		Macroadenoma	Microadenoma	11,65035*	4,34166	,036	,6227	22,6780
			Sin imagen	2,86767	7,48070	,929	-16,1330	21,8683
		Sin imagen	Microadenoma	8,78268	7,15880	,478	-9,4003	26,9657
			Macroadenoma	-2,86767	7,48070	,929	-21,8683	16,1330
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-11,65035*	4,34166	,031	-22,4880	-,8127
			Sin imagen	-8,78268	7,15880	,681	-26,6524	9,0871
		Macroadenoma	Microadenoma	11,65035*	4,34166	,031	,8127	22,4880
			Sin imagen	2,86767	7,48070	1,000	-15,8056	21,5410
		Sin imagen	Microadenoma	8,78268	7,15880	,681	-9,0871	26,6524
			Macroadenoma	-2,86767	7,48070	1,000	-21,5410	15,8056

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 241

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL/h)	Entre grupos	4,346	2	2,173	,587	,560
	Dentro de grupos	207,406	56	3,704		
	Total	211,753	58			
Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL/h)	Entre grupos	7,488	2	3,744	1,098	,341
	Dentro de grupos	190,944	56	3,410		
	Total	198,431	58			
Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	Entre grupos	2,105	2	1,052	2,125	,136
	Dentro de grupos	15,843	32	,495		
	Total	17,948	34			
Velocidad descenso ACTH 0-48 h nadir (pg/mL/h)	Entre grupos	,512	2	,256	,282	,756
	Dentro de grupos	29,046	32	,908		
	Total	29,558	34			
Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	Entre grupos	,955	2	,477	3,300	,044
	Dentro de grupos	8,100	56	,145		
	Total	9,055	58			
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	Entre grupos	2,918	2	1,459	2,344	,105
	Dentro de grupos	34,231	55	,622		
	Total	37,149	57			
Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	Entre grupos	,359	2	,179	,866	,428
	Dentro de grupos	8,282	40	,207		
	Total	8,641	42			
Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	Entre grupos	,145	2	,073	,704	,502
	Dentro de grupos	3,510	34	,103		
	Total	3,656	36			

Tabla 242

Comparaciones múltiples								
Variable dependiente	(I) Identificación del adenoma en la RM	(J) Identificación del adenoma en la RM	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza		
						Límite inferior	Límite superior	
Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	Scheffe	Microadenoma	Macroadenoma	-,31188*	,12142	,044	-,6172	-,0066
			Sin imagen	-,08317	,16650	,883	-,5019	,3355
		Macroadenoma	Microadenoma	,31188*	,12142	,044	,0066	,6172
			Sin imagen	,22872	,18771	,481	-,2433	,7007
		Sin imagen	Microadenoma	,08317	,16650	,883	-,3355	,5019
			Macroadenoma	-,22872	,18771	,481	-,7007	,2433
	Bonferroni	Microadenoma	Macroadenoma	-,31188*	,12142	,039	-,6116	-,0122
			Sin imagen	-,08317	,16650	1,000	-,4941	,3278
		Macroadenoma	Microadenoma	,31188*	,12142	,039	,0122	,6116
			Sin imagen	,22872	,18771	,684	-,2345	,6920
		Sin imagen	Microadenoma	,08317	,16650	1,000	-,3278	,4941
			Macroadenoma	-,22872	,18771	,684	-,6920	,2345

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 243

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo de seguimiento en remisión (meses)	Entre grupos	189,121	2	94,561	,072	,931
	Dentro de grupos	81564,817	62	1315,562		
	Total	81753,938	64			
Tiempo tratamiento GCS (meses)	Entre grupos	1979,722	2	989,861	2,904	,063
	Dentro de grupos	20113,052	59	340,899		
	Total	22092,774	61			
Tiempo de recurrencia	Entre grupos	935,717	2	467,859	1,003	,390
	Dentro de grupos	6998,061	15	466,537		
	Total	7933,778	17			

Tabla 244

Tabla de contingencia Sexo * Persistencia tras la cirugía				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	11	1	12
	Mujer	47	6	53
Total		58	7	65

Tabla 245

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,091 ^a	1	,763		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,096	1	,756		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,617
Asociación lineal por lineal	,089	1	,765		
N de casos válidos	65				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,29.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 246

Tabla de Contingencia Ketoconazol previo a cirugía * Persistencia tras la cirugía				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	4	1	5
	No	26	1	27
	Sí	28	5	33
Total		58	7	65

Tabla 247

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,506 ^a	2	,286
Razón de verosimilitud	2,786	2	,248
Asociación lineal por lineal	,383	1	,536
N de casos válidos	65		

a. 4 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,54.

Tabla 248

Intervención previa en otro centro*Persistencia tras la cirugía tabulación cruzada				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Intervención previa en otro centro	No	55	6	61
	Sí	3	1	4
Total		58	7	65

Tabla 149

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,898 ^a	1	,343		
Corrección de continuidad ^b	,013	1	,908		
Razón de verosimilitud	,699	1	,403		
Prueba exacta de Fisher				,373	,373
Asociación lineal por lineal	,884	1	,347		
N de casos válidos	65				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,43.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 250

Tabla de contingencia Identificación del adenoma en la RM * Persistencia tras la cirugía				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Identificación del adenoma en la RM	Microadenoma	40	3	43
	Macroadenoma	13	3	16
	Sin imagen	5	1	6
Total		58	7	65

Tabla 251

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,921 ^a	2	,383
Razón de verosimilitud	1,806	2	,405
Asociación lineal por lineal	1,444	1	,229
N de casos válidos	65		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,65.

Tabla 252

Tabla de contingencia Resección del adenoma * Persistencia tras la cirugía				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	3	3	6
	Completa	53	3	56
	Hemihipofisectomía	2	0	2
	identificación de tejido de mínima cantidad y resección	0	1	1
Total		58	7	65

Tabla 253

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	19,844 ^a	3	,000
Razón de verosimilitud	12,702	3	,005
Asociación lineal por lineal	,528	1	,467
N de casos válidos	65		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,11.

Tabla 254

Tabla de contingencia Resto en RM tras cirugía * Persistencia tras la cirugía				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Resto en RM tras cirugía	No	56	2	58
	Si en silla turca	0	2	2
	No resecable seno cavernoso	1	2	3
Total		57	6	63

Tabla 255

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	32,853 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	18,408	2	,000
Asociación lineal por lineal	24,135	1	,000
N de casos válidos	63		

a. 4 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,19.

Tabla 256

Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)*Persistencia tras la cirugía tabulación cruzada				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	8	1	9
	ACTH positiva	43	5	48
	ACTH positivo muy débil	1	0	1
	No valorable/No realizada	2	0	2
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	1	1	2
Total		55	7	62

Tabla 257

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	3,411 ^a	4	,492
Razón de verosimilitud	2,586	4	,629
Asociación lineal por lineal	,860	1	,354
N de casos válidos	62		

a. 7 casillas (70,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,11.

Tabla 258

Tabla de contingencia Nadir cortisol < 2 mcg/dL * Persistencia tras la cirugía				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	18	7	25
	Sí	40	0	40
Total		58	7	65

Tabla 259

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	12,552 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	9,807	1	,002		
Razón de verosimilitud	14,769	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	12,359	1	,000		
N de casos válidos	65				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,69.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 260

Tabla de contingencia Reintervención * Persistencia tras la cirugía				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Reintervención	No	50	7	57
	Sí	8	0	8
Total		58	7	65

Tabla 261

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,101 ^a	1	,294		
Corrección de continuidad ^b	,194	1	,660		
Razón de verosimilitud	1,953	1	,162		
Prueba exacta de Fisher				,583	,380
Asociación lineal por lineal	1,084	1	,298		
N de casos válidos	65				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,86.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 262

Tabla de contingencia Exitus * Persistencia tras la cirugía				
Recuento				
		Persistencia tras la cirugía		Total
		No	Sí	
Exitus	No	56	5	61
	Sí	2	2	4
Total		58	7	65

Tabla 263

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	6,826 ^a	1	,009		
Corrección de continuidad ^b	3,169	1	,075		
Razón de verosimilitud	4,278	1	,039		
Prueba exacta de Fisher				,054	,054
Asociación lineal por lineal	6,721	1	,010		
N de casos válidos	65				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,43.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 264

Prueba de muestras independientes											
Prueba de Levene de calidad de varianzas						prueba t para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia			
								Inferior	Superior		
Edad	,212	,647	-1,188	63	,239	-6,069	5,108	-16,277	4,139		
Duración síntomas hasta diagnóstico (meses)	1,663	,202	1,105	61	,273	13,964	12,635	-11,300	39,229		
IMC	1,178	,282	-,753	60	,454	-1,8607	2,4702	-6,8019	3,0804		
Tamaño del adenoma en la RM (mm)	1,808	,184	-,451	63	,653	-1,175	2,605	-6,380	4,030		
Nadir cortisol (mcg/dL)	18,012	,000	-9,733	63	,000	-19,22228	1,97491	-23,16883	-15,27574		
Nadir cortisol (tiempo horas)	6,308	,015	-1,587	63	,117	-21,7463	13,6988	-49,1212	5,6286		
			-1,115	6,599	,304	-21,7463	19,5018	-68,4343	24,9417		

Prueba de muestras independientes												
	Prueba de Levene de calidad de varianzas						prueba t para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		Superior		
								Inferior	Superior			
Nadir ACTH (pg/mL)	50,316	,000	-6,517	62	,000	-71,12762	10,91407	-92,94454	-49,31070			
			-2,318	6,026	,059	-71,12762	30,68750	-146,13776	3,88252			
Nadir ACTH (tiempo horas)	,273	,603	-,594	62	,555	-8,6717	14,5952	-37,8471	20,5037			
			-,497	6,972	,634	-8,6717	17,4363	-49,9353	32,5919			
CLU precirugía (mcg/24 horas)	,242	,625	-,531	51	,597	-78,75233	148,17115	-376,21833	218,71366			
			-,726	5,979	,495	-78,75233	108,45990	-344,37224	186,86757			
CLU x VR	,045	,833	,094	51	,925	,126119	1,336084	-2,556182	2,808420			
			,138	6,414	,894	,126119	,911958	-2,070894	2,323132			
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	17,030	,000	-1,885	57	,065	-6,55283	3,47594	-13,51329	,40763			
			-,981	5,201	,370	-6,55283	6,67818	-23,52204	10,41638			
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	7,858	,007	-1,552	57	,126	-36,71818	23,66124	-84,09899	10,66264			
			-,810	5,202	,454	-36,71818	45,35198	-151,94759	78,51124			

Prueba de muestras independientes											
Prueba de Levene de calidad de varianzas						prueba t para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia			
								Inferior	Superior		
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL(h))	,021	,886	-2,442	57	,018	-1,92921	,78991	-3,51098	-,34745		
Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL(h))	1,120	,294	-2,062	57	,044	-1,92921	,75057	-3,74108	-,11734		
Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL(h))	2,950	,095	-2,997	8,299	,016	-1,59893	,53349	-2,82150	-,37636		
Velocidad descenso ACTH 0-48 h nadir (pg/mL(h))	,019	,891	-1,827	33	,077	-,87565	,47915	-1,85049	,09920		
Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	,341	,562	-2,374	57	,021	-,38887	,16377	-,71681	-,06093		
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	,231	,633	-2,790	6,814	,028	-,38887	,13939	-,72030	-,05744		
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)			-2,745	4,872	,491	-2,7102	,36390	-1,21387	,67184		

Prueba de muestras independientes											
		Prueba de Levene de calidad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
										Inferior	Superior
Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	,377	,543	-,992	41	,327	-,19811	,19966	-,60132	,20511	
	No se asumen varianzas iguales			-,129	7,516	,294	-,19811	,17549	-,60737	,21116	
Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	,318	,576	-,801	35	,428	-,12337	,15401	-,43603	,18928	
	No se asumen varianzas iguales			-,705	4,930	,513	-,12337	,17501	-,57517	,32842	
ACTH 24 horas (ventana 20-28h)	Se asumen varianzas iguales	37,971	,000	-,5309	62	,000	-,82,90287	15,61538	-,114,11757	-,51,68818	
	No se asumen varianzas iguales			-,1,887	5,039	,117	-,82,90287	43,93922	-,195,59240	29,78665	
ACTH 48 horas (ventana 44-52h)	Se asumen varianzas iguales	51,799	,000	-,6,710	39	,000	-,118,53378	17,66602	-,154,26668	-,82,80089	
	No se asumen varianzas iguales			-,2,227	3,016	,112	-,118,53378	53,22911	-,287,42524	50,35768	
Cortisol 24 horas (ventana 20-28 h)	Se asumen varianzas iguales	,062	,805	-,2,439	60	,018	-,18,77874	7,69842	-,34,17786	-,3,37961	
	No se asumen varianzas iguales			-,2,733	6,504	,031	-,18,77874	6,87092	-,35,28055	-,2,27693	
Cortisol 48 horas (ventana 40-52h)	Se asumen varianzas iguales	,036	,851	-,3,290	42	,002	-,18,42698	5,60172	-,29,73171	-,7,12225	
	No se asumen varianzas iguales			-,3,500	7,007	,010	-,18,42698	5,26520	-,30,87480	-,5,97917	

Prueba de muestras independientes										
	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
								Inferior	Superior	
Alta (horas)	,448	,506	-1,324	61	,190	-29,982	22,640	-75,254	15,290	
			-1,133	5,743	,302	-29,982	26,467	-95,453	35,488	
ACTH al alta (pg/mL)	51,337	,000	-6,579	63	,000	-71,17049	10,81761	-92,78775	-49,55323	
			-2,319	6,025	,059	-71,17049	30,68638	-146,18054	3,83955	

Tabla: 265

Tabla de Contingencia. Sexo * Criterios de remisión precoz				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Sexo	Hombre	5	6	11
	Mujer	15	32	47
Total		20	38	58

Tabla 266

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,723 ^a	1	,395		
Corrección de continuidad ^b	,248	1	,618		
Razón de verosimilitud	,702	1	,402		
Prueba exacta de Fisher				,487	,304
Asociación lineal por lineal	,711	1	,399		
N de casos válidos	58				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,79.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 267

Tabla de Contingencia Ketoconazol previo a cirugía * Criterios de remisión precoz				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	1	3	4
	No	9	17	26
	Sí	10	18	28
Total		20	38	58

Tabla 268

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,178 ^a	2	,915
Razón de verosimilitud	,187	2	,911
Asociación lineal por lineal	,103	1	,748
N de casos válidos	58		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,38.

Tabla 269

intervención previa en otro centro * Criterios de remisión precoz				
Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
intervención previa en otro centro	No	20	35	55
	Sí	0	3	3
Total		20	38	58

Tabla 270

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,665 ^a	1	,197		
Corrección de continuidad ^b	,444	1	,505		
Razón de verosimilitud	2,623	1	,105		
Prueba exacta de Fisher				,544	,273
Asociación lineal por lineal	1,636	1	,201		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,03.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 271

Identificación del adenoma en la RM * Criterios de remisión precoz				
Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Identificación del adenoma en la RM	Microadenoma	11	29	40
	Macroadenoma	7	6	13
	Sin imagen	2	3	5
Total		20	38	58

Tabla 272

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	3,088 ^a	2	,214
Razón de verosimilitud	2,997	2	,223
Asociación lineal por lineal	1,716	1	,190
N de casos válidos	58		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,72.

Tabla 273

Identificación del adenoma en la cirugía * Criterios de remisión precoz

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Identificación del adenoma en la cirugía	No	2	0	2
	Sí	18	38	56
Total		20	38	58

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	3,936 ^a	1	,047		
Corrección de continuidad ^b	1,505	1	,220		
Razón de verosimilitud	4,396	1	,036		
Prueba exacta de Fisher				,115	,115
Asociación lineal por lineal	3,868	1	,049		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,69.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 274

Resección del adenoma * Criterios de remisión precoz

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	3	0	3
	Completa	15	38	53
	Hemihipofisectomía	2	0	2
Total		20	38	58

Tabla 275

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	10,396a	2	,006
Razón de verosimilitud	11,573	2	,003
Asociación lineal por lineal	,375	1	,540
N de casos válidos	58		

a. 4 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,69.

Tabla 276

Resto en RM tras cirugía * Criterios de remisión precoz

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Resto en RM tras cirugía	No	19	37	56
	No reseca seno cavernoso	0	1	1
Total		19	38	57

Tabla 277

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,509 ^a	1	,476		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,820	1	,365		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,667
Asociación lineal por lineal	,500	1	,480		
N de casos válidos	57				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,33.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 278

Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)*Criterios de remisión precoz tabulación cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	7	1	8
	ACTH positiva	10	33	43
	ACTH positivo muy débil	1	0	1
	No valorable/No realizada	0	2	2
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	0	1	1
Total		18	37	55

Tabla 279

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	16,168 ^a	4	,003
Razón de verosimilitud	16,875	4	,002
Asociación lineal por lineal	6,175	1	,013
N de casos válidos	55		

a. 7 casillas (70,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,33.

Tabla 280

Crterios de remisión tardía * Crterios de remisión precoz

Tabla cruzada				
Recuento				
		Crterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Crterios de remisión tardía	No	2	0	2
	Sí	18	38	56
Total		20	38	58

Tabla 281

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	3,936 ^a	1	,047		
Corrección de continuidad ^b	1,505	1	,220		
Razón de verosimilitud	4,396	1	,036		
Prueba exacta de Fisher				,115	,115
Asociación lineal por lineal	3,868	1	,049		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,69.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 282

Recurrencia * Crterios de remisión precoz

Tabla cruzada				
Recuento				
		Crterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Recurrencia	No	9	31	40
	Sí	11	7	18
Total		20	38	58

Tabla 283

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8,192 ^a	1	,004		
Corrección de continuidad ^b	6,572	1	,010		
Razón de verosimilitud	8,015	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,007	,006
Asociación lineal por lineal	8,050	1	,005		
N de casos válidos	58				

a. 0 casillas (0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,21.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 284

Reintervención * Criterios de remisión precoz

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Reintervención	No	16	34	50
	Sí	4	4	8
Total		20	38	58

Tabla 285

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,989 ^a	1	,320		
Corrección de continuidad ^b	,353	1	,553		
Razón de verosimilitud	,948	1	,330		
Prueba exacta de Fisher				,428	,271
Asociación lineal por lineal	,972	1	,324		
N de casos válidos	58				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,76.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 286

Éxito * Criterios de remisión precoz

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión precoz		Total
		NO	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	
Éxito	No	20	36	56
	Sí	0	2	2
Total		20	38	58

Tabla 287

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,090 ^a	1	,296		
Corrección de continuidad ^b	,082	1	,774		
Razón de verosimilitud	1,729	1	,189		
Prueba exacta de Fisher				,540	,425
Asociación lineal por lineal	1,071	1	,301		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,69.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 288

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	A	2,724	,104	,863	56	,392	3,005	3,483	-3,972	9,982
	B			,772	28,862	,447	3,005	3,895	-4,962	10,972
IMC	A	1,046	,311	,433	54	,667	,7212	1,6668	-2,6205	4,0629
	B			,423	34,188	,675	,7212	1,7065	-2,7461	4,1884
Tamaño del adenoma en la RM (mm)	A	12,394	,001	1,711	56	,093	2,905	1,698	-,496	6,306
	B			1,382	23,120	,180	2,905	2,102	-1,443	7,253
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	A	,156	,695	,193	51	,848	,37935	1,96422	-3,56399	4,32269
	B			,183	31,986	,856	,37935	2,07073	-3,83867	4,59737
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	A	,294	,590	-,834	51	,408	-11,09975	13,30289	-37,80642	15,60692
	B			-,915	47,602	,365	-11,09975	12,13434	-35,50275	13,30325
CLU x VR	A	2,495	,121	-1,051	46	,299	-,971983	,924397	-2,832697	,888731
	B			-1,492	45,040	,143	-,971983	,651575	-2,284290	,340325

A: Se asumen varianzas iguales

B: No se asumen varianzas iguales

Tabla 289

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tiempo de seguimiento	Se asumen varianzas iguales	,128	,722	-,840	56	,404	-7,700	9,162	-26,053	10,653
	No se asumen varianzas iguales			-,852	40,282	,399	-7,700	9,035	-25,957	10,557
Nadir cortisol (mcg/dL)	Se asumen varianzas iguales	75,093	,000	5,624	56	,000	4,94537	,87938	3,18375	6,70699
	No se asumen varianzas iguales			4,064	19,120	,001	4,94537	1,21685	2,39955	7,49118
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	Se asumen varianzas iguales	20,638	,000	-18,172	56	,000	-,900	,050	-,999	-,801
	No se asumen varianzas iguales			-13,077	19,000	,000	-,900	,069	-1,044	-,756
Nadir cortisol (tiempo horas)	Se asumen varianzas iguales	11,090	,002	5,961	56	,000	41,6737	6,9906	27,6699	55,6775
	No se asumen varianzas iguales			4,919	24,131	,000	41,6737	8,4717	24,1940	59,1534

Prueba de muestras independientes										
	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
								Inferior	Superior	
Nadir ACTH (pg/mL)	Se asumen varianzas iguales	3,197	,079	4,177	55	,000	11,04542	2,64429	5,74614	16,34470
	No se asumen varianzas iguales			3,858	31,299	,001	11,04542	2,86280	5,20896	16,88188
Nadir ACTH (tiempo horas)	Se asumen varianzas iguales	20,527	,000	4,657	55	,000	39,1851	8,4151	22,3210	56,0493
	No se asumen varianzas iguales			3,766	22,893	,001	39,1851	10,4052	17,6548	60,7154
Cortisol 24 horas (ventana 20-28 h)	Se asumen varianzas iguales	29,263	,000	6,580	54	,000	24,98078	3,79647	17,36932	32,59224
	No se asumen varianzas iguales			5,209	21,568	,000	24,98078	4,79608	15,02274	34,93882
Cortisol 48 horas (ventana 40-52h)	Se asumen varianzas iguales	19,010	,000	4,953	36	,000	16,19071	3,26915	9,56057	22,82085
	No se asumen varianzas iguales			4,705	17,853	,000	16,19071	3,44115	8,95686	23,42457

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
ACTH 24 horas (ventana 20-28h)	Se asumen varianzas iguales	3,044	,087	4,537	56	,000	22,42189	4,94172	12,52245	32,32134
	No se asumen varianzas iguales			4,122	29,993	,000	22,42189	5,43991	11,31200	33,53179
ACTH 48 horas (ventana 44-52h)	Se asumen varianzas iguales	,998	,325	3,668	35	,001	17,35518	4,73137	7,74999	26,96036
	No se asumen varianzas iguales			3,656	33,981	,001	17,35518	4,74691	7,70810	27,00225
Velocidad cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	,285	,596	3,774	51	,000	,37235	,09866	,17428	,57043
	No se asumen varianzas iguales			3,924	41,808	,000	,37235	,09490	,18081	,56389
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	19,715	,000	5,097	51	,000	,97610	,19152	,59160	1,36060
	No se asumen varianzas iguales			4,027	20,292	,001	,97610	,24237	,47099	1,48121

Prueba de muestras independientes										
	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Velocidad cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	9,316	,004	-2,952	35	,006	-,40722	,13793	-,68723	-,12722
	No se asumen varianzas iguales			-2,903	24,556	,008	-,40722	,14027	-,69638	-,11806
Velocidad cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	Se asumen varianzas iguales	4,892	,035	3,465	30	,002	,33012	,09528	,13553	,52470
	No se asumen varianzas iguales			3,304	17,755	,004	,33012	,09992	,11999	,54024
Velocidad ACTH hasta nadir (pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	4,499	,039	2,391	51	,021	1,20878	,50560	,19374	2,22381
	No se asumen varianzas iguales			2,979	46,333	,005	1,20878	,40580	,39211	2,02544
Velocidad descenso ACTH 0- h(pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	,676	,415	2,819	51	,007	1,40319	,49782	,40378	2,40260
	No se asumen varianzas iguales			3,088	47,530	,003	1,40319	,45443	,48926	2,31712

Prueba de muestras independientes													
		Prueba de Levene de calidad de varianzas						prueba t para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
										Inferior	Superior		
Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	Se asumen varianzas iguales	3,690	,065	-787	29	,438	-17513	,22255	-63030	,28004			
	No se asumen varianzas iguales			-825	26,709	,417	-17513	,21226	-61087	,26061			
Velocidad descenso ACTH 0-48 h nadir (pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	,341	,564	1,595	29	,122	,51202	,32097	-1,4444	1,16848			
	No se asumen varianzas iguales			1,569	25,582	,129	,51202	,32640	-1,5945	1,18349			
Última ATCH (pg/mL)	Se asumen varianzas iguales	3,532	,065	4,220	56	,000	11,00887	2,60894	5,78254	16,23520			
	No se asumen varianzas iguales			3,870	30,715	,001	11,00887	2,84484	5,20460	16,81314			
Tiempo de última ACTH (horas)	Se asumen varianzas iguales	,069	,794	1,651	55	,105	23,364	14,154	-5,002	51,729			
	No se asumen varianzas iguales			1,737	45,040	,089	23,364	13,454	-3,734	50,461			

Tabla: 290

Sexo * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	2	9	11
	Mujer	0	47	47
Total		2	56	58

Tabla 291

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8,851 ^a	1	,003		
Corrección de continuidad ^b	4,232	1	,040		
Razón de verosimilitud	6,968	1	,008		
Prueba exacta de Fisher				,033	,033
Asociación lineal por lineal	8,698	1	,003		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,38.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 292

Ketoconazol previo a cirugía * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	0	4	4
	No	1	25	26
	Sí	1	27	28
Total		2	56	58

Tabla 293

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,156 ^a	2	,925
Razón de verosimilitud	,294	2	,863
Asociación lineal por lineal	,040	1	,842
N de casos válidos	58		

a. 4 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,14.

Tabla 294

Intervención previa en otro centro * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
intervención previa en otro centro	No	2	53	55
	Sí	0	3	3
Total		2	56	58

Tabla 295

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,113 ^a	1	,737		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,216	1	,642		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,898
Asociación lineal por lineal	,111	1	,739		
N de casos válidos	58				

a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,10.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 296

Identificación del adenoma en la cirugía * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Identificación del adenoma en la cirugía	No	1	1	2
	Sí	1	55	56
Total		2	56	58

Tabla 297

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	13,483 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	2,890	1	,089		
Razón de verosimilitud	4,594	1	,032		
Prueba exacta de Fisher				,068	,068
Asociación lineal por lineal	13,250	1	,000		
N de casos válidos	58				

a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,07.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 298

Resección del adenoma * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	1	2	3
	Completa	0	53	53
	Hemihipofisectomía	1	1	2
Total		2	56	58

Tabla 299

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	22,958 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	10,808	2	,004
Asociación lineal por lineal	,007	1	,933
N de casos válidos	58		

a. 5 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,07.

Tabla 300

Resto en RM tras cirugía * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Resto en RM tras cirugía	No	2	54	56
	No resecaable seno cavernoso	0	1	1
Total		2	55	57

Tabla 301

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,037 ^a	1	,847		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,072	1	,788		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,965
Asociación lineal por lineal	,036	1	,849		
N de casos válidos	57				

a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,04.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 302

Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)*Criterios de remisión tardía tabulación cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	0	8	8
	ACTH positiva	2	41	43
	ACTH positivo muy débil	0	1	1
	No valorable/No realizada	0	2	2
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	0	1	1
Total		2	53	55

Tabla 303

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,579 ^a	4	,965
Razón de verosimilitud	1,005	4	,909
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000
N de casos válidos	55		

a. 8 casillas (80,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,04.

Tabla 304

Nadir cortisol < 2 mcg/dL * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	2	16	18
	Sí	0	40	40
Total		2	56	58

Tabla 305

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,603 ^a	1	,032		
Corrección de continuidad ^b	1,871	1	,171		
Razón de verosimilitud	4,841	1	,028		
Prueba exacta de Fisher				,093	,093
Asociación lineal por lineal	4,524	1	,033		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,62.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 306

Tratamiento GCS al alta * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Tratamiento GCS al alta	No	0	5	5
	Sí	2	51	53
Total		2	56	58

Tabla 307

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,195 ^a	1	,658		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,367	1	,544		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,834
Asociación lineal por lineal	,192	1	,661		
N de casos válidos	58				

a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,17.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 308

Criterios de remisión precoz * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Criterios de remisión precoz	NO	2	18	20
	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	0	38	38
Total		2	56	58

Tabla 309

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	3,936 ^a	1	,047		
Corrección de continuidad ^b	1,505	1	,220		
Razón de verosimilitud	4,396	1	,036		
Prueba exacta de Fisher				,115	,115
Asociación lineal por lineal	3,868	1	,049		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,69.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 310

Recurrencia * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Recurrencia	No	0	40	40
	Sí	2	16	18
Total		2	56	58

Tabla 311

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,603 ^a	1	,032		
Corrección de continuidad ^b	1,871	1	,171		
Razón de verosimilitud	4,841	1	,028		
Prueba exacta de Fisher				,093	,093
Asociación lineal por lineal	4,524	1	,033		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,62.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 312

Reintervención * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Reintervención	No	2	48	50
	Sí	0	8	8
Total		2	56	58

Tabla 313

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,331 ^a	1	,565		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,605	1	,437		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,741
Asociación lineal por lineal	,326	1	,568		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,28.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 314

Éxitus * Criterios de remisión tardía

Tabla cruzada				
Recuento				
		Criterios de remisión tardía		Total
		No	Sí	
Éxitus	No	2	54	56
	Sí	0	2	2
Total		2	56	58

Tabla 315

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,074 ^a	1	,786		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,143	1	,705		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,932
Asociación lineal por lineal	,073	1	,787		
N de casos válidos	58				

a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,07.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 316

Remisión tardía

		Prueba de muestras independientes									
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior	
Edad	Se asumen varianzas iguales	,276	,601	-1,738	56	,088	-15,464	8,896	-33,285	2,357	
	No se asumen varianzas iguales			-2,484	1,159	,215	-15,464	6,225	-73,034	42,106	
IMC	Se asumen varianzas iguales	2,867	,096	-,156	54	,877	-,6630	4,2589	-9,2015	7,8756	
	No se asumen varianzas iguales			-,076	1,016	,952	-,6630	8,7348	-107,5774	106,2515	
Tamaño del adenoma en la RM (mm)	Se asumen varianzas iguales	1,081	,303	,024	56	,981	,107	4,537	-8,981	9,196	
	No se asumen varianzas iguales			,014	1,025	,991	,107	7,546	-90,508	90,723	

Prueba de muestras independientes													
		Prueba de Levene de calidad de varianzas						prueba t para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
									Inferior	Superior			
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	Se asumen varianzas iguales	1,718	,196	1,185	51	,241	5,78098	4,87828	-4,01258	15,57454			
	No se asumen varianzas iguales			5,859	47,161	,000	5,78098	,98668	3,79621	7,76575			
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	Se asumen varianzas iguales	,059	,810	-,594	51	,555	-19,95657	33,58990	-87,39111	47,47797			
	No se asumen varianzas iguales			-,796	1,152	,557	-19,95657	25,07690	-254,58471	214,67158			
CLU x VR	Se asumen varianzas iguales	,807	,374	-,593	46	,556	-1,257931	2,119674	-5,524614	3,008751			
	No se asumen varianzas iguales			-2,808	44,726	,007	-1,257931	,447953	-2,160307	-3,555555			

Tabla: 317

Prueba de muestras independientes												
	Prueba de Levene de igualdad de varianzas						prueba t para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		Superior		
								Inferior	Superior			
Nadir cortisol (mcg/dL)	,477	,493	1,520	56	,134	4,26877	2,80813	-1,35660	9,89413			
			1,109	1,037	,462	4,26877	3,84989	-40,70335	49,24088			
Nadir cortisol (tiempo horas)	7,747	,007	2,890	56	,005	62,7679	21,7185	19,2605	106,2753			
			1,138	1,010	,457	62,7679	55,1325	-622,0944	747,6301			
Nadir ACTH (pg/mL)	1,884	,175	2,216	55	,031	16,71482	7,54200	1,60032	31,82931			
			1,173	1,019	,447	16,71482	14,25172	-156,60445	190,03408			
Nadir ACTH (tiempo horas)	10,010	,003	1,493	55	,141	37,7091	25,2653	-12,9238	88,3420			
			,530	1,008	,689	37,7091	71,1366	-849,9701	925,3883			
Cortisol 24 horas (ventana 20-28 h)	,309	,581	1,082	54	,284	14,09030	13,01741	-12,00804	40,18864			
			,773	1,037	,578	14,09030	18,23851	-199,14911	227,32970			
Cortisol 48 horas (ventana 40-52h)	,313	,579	1,068	36	,293	9,96478	9,33202	-8,96144	28,89099			
			,776	1,056	,574	9,96478	12,84479	-134,05350	153,98306			

Prueba de muestras independientes											
Prueba de Levene de calidad de varianzas						prueba t para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia			
								Inferior	Superior		
ACTH 24 horas (ventana 20-28h)	,556	,459	1,189	56	,240	17,67571	14,86778	-12,10802	47,45945		
ACTH 48 horas (ventana 44-52h)	2,211	,146	1,920	35	,063	22,47357	22,78362	-1,28700	46,23414		
Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	,514	,477	1,024	51	,311	,28461	,27800	-,27349	,84271		
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	,139	,711	,578	51	,566	,34088	,59021	-,84402	1,52579		
Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	,386	,538	,211	35	,834	,07200	,34051	-,61926	,76326		
Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	,068	,796	,504	30	,618	,11667	,23144	-,35600	,58934		
			,438	1,100	,732	,11667	,26629	-2,61901	2,85234		

Prueba de muestras independientes													
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
									Inferior	Superior			
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	1,022	,317	,916	51	,364	1,21853	1,33092	-1,45339	3,89045			
	No se asumen varianzas iguales			3,536	5,311	,015	1,21853	,34462	,34803	2,08903			
Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	1,756	,191	1,183	51	,242	1,57157	1,32877	-1,09605	4,23918			
	No se asumen varianzas iguales			5,822	45,613	,000	1,57157	,26992	1,02813	2,11501			
Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	Se asumen varianzas iguales	2,671	,113	,966	29	,342	,43328	,44845	-,48391	1,35046			
	No se asumen varianzas iguales			3,654	28,914	,001	,43328	,11858	,19072	,67583			
Velocidad descenso ACTH 0-48 h nadir (pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	1,449	,238	1,171	29	,251	,77569	,66264	-,57957	2,13095			
	No se asumen varianzas iguales			4,380	28,232	,000	,77569	,17709	,41307	1,13831			

Tabla: 318

Sexo * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Sexo	Hombre	6	5	11
	Mujer	34	13	47
Total		40	18	58

Tabla 319

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,319 ^a	1	,251		
Corrección de continuidad ^b	,618	1	,432		
Razón de verosimilitud	1,257	1	,262		
Prueba exacta de Fisher				,290	,213
Asociación lineal por lineal	1,296	1	,255		
N de casos válidos	58				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,41.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 320

Ketoconazol previo a cirugía * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Ketoconazol previo a cirugía	Se desconoce	2	2	4
	No	21	5	26
	Sí	17	11	28
Total		40	18	58

Tabla 321

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	3,255 ^a	2	,196
Razón de verosimilitud	3,325	2	,190
Asociación lineal por lineal	,501	1	,479
N de casos válidos	58		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,24.

Tabla 322

Intervención previa en otro centro * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
intervención previa en otro centro	No	37	18	55
	Sí	3	0	3
Total		40	18	58

Tabla 323

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,424 ^a	1	,233		
Corrección de continuidad ^b	,305	1	,581		
Razón de verosimilitud	2,302	1	,129		
Prueba exacta de Fisher				,545	,320
Asociación lineal por lineal	1,399	1	,237		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,93.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 324

Identificación del adenoma en la cirugía * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Identificación del adenoma en la cirugía	No	1	1	2
	Sí	39	17	56
Total		40	18	58

Tabla 325

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,348 ^a	1	,555		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,323	1	,570		
Prueba exacta de Fisher				,528	,528
Asociación lineal por lineal	,342	1	,559		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,62.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 326

Resección del adenoma * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Resección del adenoma	Incompleta con resto en seno	2	1	3
	Completa	37	16	53
	Hemihipofisectomía	1	1	2
Total		40	18	58

Tabla 327

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,361 ^a	2	,835
Razón de verosimilitud	,336	2	,845
Asociación lineal por lineal	,089	1	,766
N de casos válidos	58		

a. 4 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,62.

Tabla 328

Resto en RM tras cirugía * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Resto en RM tras cirugía	No	39	17	56
	No resecable seno cavernoso	0	1	1
Total		39	18	57

Tabla 329

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2,205 ^a	1	,138		
Corrección de continuidad ^b	,160	1	,689		
Razón de verosimilitud	2,344	1	,126		
Prueba exacta de Fisher				,316	,316
Asociación lineal por lineal	2,167	1	,141		
N de casos válidos	57				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,32.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 330

Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)*Recurrencia tabulación cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Anatomía patológica (Inmunohistoquímica)	ACTH negativa	4	4	8
	ACTH positiva	30	13	43
	ACTH positivo muy débil	0	1	1
	No valorable/No realizada	2	0	2
	GH y FSH positivos con ACTH negativa	1	0	1
Total		37	18	55

Tabla 331

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	4,721 ^a	4	,317
Razón de verosimilitud	5,752	4	,218
Asociación lineal por lineal	1,544	1	,214
N de casos válidos	55		

a. 7 casillas (70,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,33.

Tabla 332

Nadir cortisol < 2 mcg/dL * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Nadir cortisol < 2 mcg/dL	No	7	11	18
	Sí	33	7	40
Total		40	18	58

Tabla 333

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	11,031 ^a	1	,001		
Corrección de continuidad ^b	9,088	1	,003		
Razón de verosimilitud	10,693	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,002	,001
Asociación lineal por lineal	10,841	1	,001		
N de casos válidos	58				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,59.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 334

Tratamiento GCS al alta * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Tratamiento GCS al alta	No	3	1	4
	Sí	36	17	53
Total		39	18	57

Tabla 335

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,086 ^a	1	,769		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,090	1	,765		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,625
Asociación lineal por lineal	,085	1	,771		
N de casos válidos	57				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,26.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 336

Criterios de remisión precoz * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Criterios de remisión precoz	No	9	11	20
	Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS)	31	7	38
Total		40	18	58

Tabla 337

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8,192 ^a	1	,004		
Corrección de continuidad ^b	6,572	1	,010		
Razón de verosimilitud	8,015	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,007	,006
Asociación lineal por lineal	8,050	1	,005		
N de casos válidos	58				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,21.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 338

Criterios de remisión tardía * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Criterios de remisión tardía	No	0	2	2
	Sí	40	16	56
Total		40	18	58

Tabla 339

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,603 ^a	1	,032		
Corrección de continuidad ^b	1,871	1	,171		
Razón de verosimilitud	4,841	1	,028		
Prueba exacta de Fisher				,093	,093
Asociación lineal por lineal	4,524	1	,033		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,62.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 340

Reintervención * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Reintervención	No	40	10	50
	Sí	0	8	8
Total		40	18	58

Tabla 341

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	20,622 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	17,054	1	,000		
Razón de verosimilitud	21,807	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	20,267	1	,000		
N de casos válidos	58				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,48.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 342

Éxitus * Recurrencia

Tabla cruzada				
Recuento				
		Recurrencia		Total
		No	Sí	
Éxitus	No	38	18	56
	Sí	2	0	2
Total		40	18	58

Tabla 343

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,932 ^a	1	,334		
Corrección de continuidad ^b	,035	1	,851		
Razón de verosimilitud	1,518	1	,218		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,472
Asociación lineal por lineal	,916	1	,339		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,62.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 344

RECURRENCIA. Prueba de muestras independientes (RECURRENCIA)										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilatera)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	A	,263	,610	-,095	56	,925	-,342	3,602	-7,557	6,874
	B			-,086	26,428	,932	-,342	3,980	-8,516	7,832
IMC	A	,157	,694	-,583	54	,562	-,9994	1,7139	-4,4356	2,4368
	B			-,565	28,479	,576	-,9994	1,7685	-4,6193	2,6205
Tamaño del adenoma en la RM (mm)	A	,092	,763	-,717	56	,476	-1,278	1,781	-4,846	2,290
	B			-,752	36,834	,457	-1,278	1,700	-4,722	2,167
Cortisol previo a cirugía (mcg/dL)	A	4,402	,041	-1,935	51	,059	-3,77046	1,94852	-7,68228	,14136
	B			-1,615	21,378	,121	-3,77046	2,33410	-8,61926	1,07834
ACTH previo a cirugía (pg/mL)	A	6,211	,016	-1,729	51	,090	-23,12131	13,37409	-49,97091	3,72829
	B			-1,438	21,237	,165	-23,12131	16,08125	-56,54141	10,29880
CLU x VR	A	,276	,602	,189	46	,851	,176827	,935076	-1,705383	2,059038
	B			,209	30,595	,836	,176827	,846961	-1,551487	1,905141

A: Se asumen varianzas iguales

B: No se asumen varianzas iguales

Tabla 345

Prueba de muestras independientes											
	Prueba de Levene de calidad de varianzas					prueba t para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia			
								Inferior	Superior		
Nadir cortisol (mcg/dL)	1,852	,179	-1,781	56	,080	-1,95816	1,09945	-4,16063	,24430		
			-1,673	28,516	,105	-1,95816	1,17057	-4,35402	,43769		
Nadir cortisol (tiempo horas)	,095	,759	-3,049	56	,004	-25,9278	8,5038	-42,9629	-8,8927		
			-2,860	28,444	,008	-25,9278	9,0646	-44,4828	-7,3728		
Nadir ACTH (pg/mL)	8,207	,006	-4,678	55	,000	-12,32889	2,63541	-17,61037	-7,04741		
			-3,843	22,166	,001	-12,32889	3,20820	-18,97940	-5,67838		
Nadir ACTH (tiempo horas)	3,527	,066	-3,622	55	,001	-33,2051	9,1667	-51,5756	-14,8346		
			-3,122	24,094	,005	-33,2051	10,6373	-55,1550	-11,2553		
Cortisol 24 horas (ventana 20-28 h)	,072	,790	-2,672	54	,010	-13,12785	4,91373	-22,97929	-3,27641		
			-2,703	34,460	,011	-13,12785	4,85724	-22,99409	-3,26161		
Cortisol 48 horas (ventana 40-52h)	,612	,439	-2,293	36	,771	-1,25498	4,28178	-9,93882	7,42887		
			-3,311	35,891	,758	-1,25498	4,03493	-9,43905	6,92910		

Prueba de muestras independientes												
	Prueba de Levene de calidad de varianzas						prueba t para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
								Inferior	Superior			
ACTH 24 horas (ventana 20-28h)	,578	,450	-4,115	56	,000	-21,41019	5,20268	-31,83242	-10,98797			
										Se asumen varianzas iguales	No se asumen varianzas iguales	
ACTH 48 horas (ventana 44-52h)	,143	,708	-2,615	35	,013	-13,43348	5,13703	-31,99537	-10,82501			
										Se asumen varianzas iguales	No se asumen varianzas iguales	
Velocidad descenso cortisol hasta nadir (mcg/dL/h)	,411	,524	-1,800	51	,078	-,20011	,11117	-,42331	,02308			
										Se asumen varianzas iguales	No se asumen varianzas iguales	
Velocidad descenso cortisol 0-24 h (mcg/dL/h)	2,906	,094	-1,824	51	,074	-,42100	,23085	-,88446	,04246			
										Se asumen varianzas iguales	No se asumen varianzas iguales	
Velocidad descenso cortisol 24 a 48 h (mcg/dL/h)	,216	,645	1,559	35	,128	,23312	,14949	-,07037	,53661			
										Se asumen varianzas iguales	No se asumen varianzas iguales	
Velocidad descenso cortisol 0-48h (mcg/dL/h)	,365	,550	1,673	30	,105	,18143	,10846	-,04009	,40294			
										Se asumen varianzas iguales	No se asumen varianzas iguales	
			1,707	29,702	,098	,18143	,10627	-,03569	,39855			

		Prueba de muestras independientes									
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
								Inferior	Superior		
Velocidad descenso ACTH hasta nadir (pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	,761	,387	-1,061	51	,294	-,57489	,54184	-1,66268	,51291	
	No se asumen varianzas iguales			-1,226	45,193	,227	-,57489	,46910	-1,51959	,36982	
Velocidad descenso ACTH 0-24 h(pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	1,533	,221	,131	51	,896	,07201	,54976	-1,03169	1,17571	
	No se asumen varianzas iguales			,119	25,212	,906	,07201	,60493	-1,17333	1,31735	
Velocidad descenso 24 a 48 h de ACTH (pg/mL/h)	Se asumen varianzas iguales	,103	,751	1,000	29	,325	,22025	,22021	-,23013	,67063	
	No se asumen varianzas iguales			1,001	28,974	,325	,22025	,21994	-,22960	,67010	
Velocidad descenso ACTH 0-48 h nadir (pg/mL(h)	Se asumen varianzas iguales	2,421	,131	1,095	29	,282	,35783	,32667	-,31028	1,02595	
	No se asumen varianzas iguales			1,076	21,299	,294	,35783	,33266	-,33338	1,04905	
Última ATCH (pg/mL)	Se asumen varianzas iguales	8,728	,005	-4,725	56	,000	-12,29372	2,60198	-17,50611	-7,08133	
	No se asumen varianzas iguales			-3,844	21,913	,001	-12,29372	3,19807	-18,92765	-5,65979	
Tiempo de última ACTH (horas)	Se asumen varianzas iguales	1,056	,309	-,578	55	,566	-8,581	14,843	-38,327	21,164	
	No se asumen varianzas iguales			-,675	48,645	,503	-8,581	12,722	-34,151	16,988	

Prueba de muestras independientes												
		Prueba de Levene de calidad de varianzas			prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia			
Tiempo tratamiento GCS (meses)	Se asumen varianzas iguales	5,262	,026	1,771	54	,082	9,678	5,465	Inferior	-1,279	Superior	20,635
	No se asumen varianzas iguales			2,292	53,589	,026	9,678	4,223		1,209		18,147

Tabla: 346

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Persistencia tras la cirugía	N válido (por lista)
Positivo ^a	7
Negativo	58

Los valores más grandes de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.

Tabla 347

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL) para no persistencia				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,975	,018	,000	,941	1,000

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 348

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL)		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,7000	1,000	1,000
,4000	1,000	,966
,5050	1,000	,931
,5855	1,000	,914
,6805	1,000	,897
,7340	1,000	,879
,7840	1,000	,862
,8150	1,000	,776
,8650	1,000	,759
,9500	1,000	,690
1,0500	1,000	,638
1,1300	1,000	,586
1,1800	1,000	,569
1,3000	1,000	,517
1,4500	1,000	,431
1,6000	1,000	,397
1,7500	1,000	,362
1,8400	1,000	,345
1,8900	1,000	,328
1,9500	1,000	,310
2,1500	1,000	,293
2,4000	1,000	,224
2,7850	1,000	,207
3,1350	1,000	,190
3,2500	1,000	,172
3,6500	1,000	,155
4,2000	1,000	,138

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL)		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
4,8500	1,000	,121
6,5500	1,000	,103
9,2500	1,000	,086
11,3000	1,000	,069
12,2500	,857	,069
12,8500	,714	,069
14,2000	,714	,052
15,3500	,714	,034
16,3000	,714	,017
17,4000	,571	,017
17,9500	,429	,017
20,6000	,429	,000
27,4500	,286	,000
35,8500	,143	,000
40,7000	,000	,000

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 349

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión precoz	N válido (por lista)
Positivo ^a	38
Negativo	27

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS).

Tabla 350

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,976	,020	,000	,938	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 351

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,7000	,000	,000
,4000	,053	,000
,5050	,105	,000
,5855	,132	,000
,6805	,158	,000
,7340	,184	,000
,7840	,211	,000
,8150	,342	,000
,8650	,368	,000
,9500	,474	,000
1,0500	,526	,037
1,1300	,605	,037
1,1800	,632	,037
1,3000	,711	,037
1,4500	,842	,037
1,6000	,868	,074
1,7500	,921	,074
1,8400	,947	,074
1,8900	,974	,074
1,9500	1,000	,074
2,1500	1,000	,111
2,4000	1,000	,259
2,7850	1,000	,296
3,1350	1,000	,333
3,2500	1,000	,370
3,6500	1,000	,407
4,2000	1,000	,444
4,8500	1,000	,481
6,5500	1,000	,519
9,2500	1,000	,556
11,3000	1,000	,593
12,2500	1,000	,630
12,8500	1,000	,667
14,2000	1,000	,704
15,3500	1,000	,741
16,3000	1,000	,778
17,4000	1,000	,815
17,9500	1,000	,852
20,6000	1,000	,889
27,4500	1,000	,926
35,8500	1,000	,963
40,7000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 352

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión tardía	N válido (por lista)
Positivo ^a	56
Negativo	9

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.

Tabla 353

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,952	,026	,000	,900	1,000

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 354

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,7000	,000	,000
,4000	,036	,000
,5050	,071	,000
,5855	,089	,000
,6805	,107	,000
,7340	,125	,000
,7840	,143	,000
,8150	,232	,000
,8650	,250	,000
,9500	,321	,000
1,0500	,375	,000
1,1300	,429	,000
1,1800	,446	,000
1,3000	,500	,000
1,4500	,589	,000
1,6000	,625	,000
1,7500	,661	,000
1,8400	,679	,000
1,8900	,696	,000
1,9500	,714	,000
2,1500	,732	,000
2,4000	,804	,000
2,7850	,821	,000
3,1350	,821	,111
3,2500	,839	,111
3,6500	,857	,111
4,2000	,875	,111

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
4,8500	,893	,111
6,5500	,911	,111
9,2500	,929	,111
11,3000	,929	,222
12,2500	,929	,333
12,8500	,929	,444
14,2000	,946	,444
15,3500	,964	,444
16,3000	,982	,444
17,4000	,982	,556
17,9500	,982	,667
20,6000	1,000	,667
27,4500	1,000	,778
35,8500	1,000	,889
40,7000	1,000	1,000

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 355

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Recurrencia	N válido (por lista)
Positivo ^a	40
Negativo	18
Perdidos	7

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es No.

Tabla 356

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,806	,058	,000	,691	,920

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 357

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,7000	,000	,000
,4000	,050	,000
,5050	,100	,000
,5855	,125	,000
,6805	,150	,000
,7340	,175	,000
,7840	,200	,000
,8150	,325	,000
,8650	,350	,000
,9500	,425	,056
1,0500	,475	,111
1,1300	,550	,111
1,1800	,575	,111
1,3000	,650	,111
1,4500	,725	,222
1,6000	,775	,222
1,7500	,800	,278
1,8400	,825	,278
1,8900	,825	,333
1,9500	,825	,389
2,1500	,825	,444
2,4000	,875	,556
2,7850	,875	,611
3,1350	,875	,667
3,2500	,900	,667
3,6500	,900	,722
4,2000	,900	,778
4,8500	,925	,778
6,5500	,925	,833
9,2500	,950	,833
11,9000	,950	,889
14,2000	,950	,944
15,3500	,950	1,000
16,8500	,975	1,000
19,3000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (mcg/dL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 358

Curva COR para no persistencia

Resumen de procesamiento de casos	
Persistencia tras la cirugía	N válido (por lista)
Positivo ^a	58
Negativo	7

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es No.

Tabla 359

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,632	,131	,258	,374	,889

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 360

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
15,000	,000	,000
18,000	,017	,143
21,000	,052	,143
23,000	,069	,143
25,000	,138	,143
27,000	,190	,143
29,000	,224	,143
31,000	,241	,143
33,000	,293	,143
35,000	,379	,143
36,500	,431	,143
38,000	,448	,143
39,500	,448	,286
41,000	,483	,286
43,000	,483	,429
44,500	,500	,429
46,500	,534	,429
50,000	,552	,429
54,000	,586	,571
58,000	,621	,571
62,000	,655	,571
65,000	,672	,571
67,000	,690	,571
69,000	,759	,571

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
74,000	,776	,571
78,500	,793	,571
79,500	,810	,571
82,000	,828	,571
94,500	,879	,571
106,500	,897	,571
109,000	,914	,571
111,000	,931	,571
114,000	,966	,571
120,000	,966	,714
127,000	,966	,857
137,000	,983	,857
157,000	,983	1,000
171,000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 361

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión precoz	N válido (por lista)
Positivo ^a	38
Negativo	27

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS).

Tabla 362

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,823	,056	,000	,714	,933

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 363

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
15,000	,000	,000
18,000	,026	,037
21,000	,079	,037
23,000	,105	,037
25,000	,184	,074
27,000	,263	,074
29,000	,316	,074
31,000	,342	,074
33,000	,421	,074
35,000	,526	,111
36,500	,605	,111
38,000	,632	,111
39,500	,632	,148
41,000	,684	,148
43,000	,684	,185
44,500	,711	,185
46,500	,763	,185
50,000	,763	,222
54,000	,763	,333
58,000	,789	,370
62,000	,816	,407
65,000	,842	,407
67,000	,842	,444
69,000	,921	,481
74,000	,947	,481
78,500	,974	,481
79,500	,974	,519
82,000	,974	,556
94,500	1,000	,630
106,500	1,000	,667
109,000	1,000	,704
111,000	1,000	,741
114,000	1,000	,815
120,000	1,000	,852
127,000	1,000	,889
137,000	1,000	,926
157,000	1,000	,963
171,000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 364

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión tardía	N válido (por lista)
Positivo ^a	56
Negativo	9

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.

Tabla 365

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,687	,111	,074	,469	,904

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 366

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
15,000	,000	,000
18,000	,018	,111
21,000	,054	,111
23,000	,071	,111
25,000	,143	,111
27,000	,196	,111
29,000	,232	,111
31,000	,250	,111
33,000	,304	,111
35,000	,393	,111
36,500	,446	,111
38,000	,464	,111
39,500	,464	,222
41,000	,500	,222
43,000	,500	,333
44,500	,518	,333
46,500	,554	,333
50,000	,571	,333
54,000	,607	,444
58,000	,643	,444
62,000	,661	,556
65,000	,679	,556
67,000	,696	,556
69,000	,768	,556

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
74,000	,786	,556
78,500	,804	,556
79,500	,821	,556
82,000	,839	,556
94,500	,893	,556
106,500	,911	,556
109,000	,929	,556
111,000	,946	,556
114,000	,982	,556
120,000	,982	,667
127,000	,982	,778
137,000	1,000	,778
157,000	1,000	,889
171,000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 367

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Recurrencia	N válido (por lista)
Positivo ^a	40
Negativo	18
Perdidos	7

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es No.

Tabla 368

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,769	,065	,001	,642	,896

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 369

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
15,000	,000	,000
18,000	,025	,000
21,000	,075	,000
23,000	,100	,000
25,000	,175	,056
27,000	,250	,056
29,000	,300	,056
31,000	,325	,056
33,000	,400	,056
35,000	,525	,056
36,500	,575	,111
38,500	,600	,111
42,000	,625	,167
44,500	,650	,167
46,500	,700	,167
50,000	,700	,222
54,000	,725	,278
58,000	,750	,333
62,000	,775	,389
65,000	,775	,444
67,000	,800	,444
69,000	,825	,611
74,000	,850	,611
78,500	,875	,611
79,500	,875	,667
82,000	,875	,722
94,500	,900	,833
106,500	,925	,833
109,000	,925	,889
111,000	,950	,889
121,000	,975	,944
150,000	1,000	,944
171,000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir cortisol (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 370

Resumen de procesamiento de casos	
Persistencia tras la cirugía	N válido (por lista)
Positivo ^a	57
Negativo	7
Perdidos	1

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es No.

Tabla 371

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,847	,092	,003	,666	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 372

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,1000	,000	,000
1,1500	,035	,000
1,2500	,053	,000
1,6200	,070	,000
2,2200	,088	,000
2,7000	,140	,000
3,0000	,158	,000
3,3500	,175	,000
3,7000	,193	,000
4,5000	,211	,000
5,3350	,228	,000
5,6850	,246	,000
6,1000	,263	,000
6,4000	,298	,000
6,8500	,316	,000
7,2500	,333	,143
7,4500	,368	,143
7,6500	,386	,143
8,7500	,404	,143
9,9500	,421	,143
10,2000	,456	,143
10,6150	,474	,143
11,1150	,491	,143
11,4000	,509	,143
11,5500	,526	,143
11,8500	,561	,143
12,3500	,579	,143
13,4500	,596	,143
14,6500	,614	,143
15,1500	,632	,143
15,3150	,649	,143
15,4650	,667	,143
15,8000	,684	,143
16,2350	,702	,286
16,5850	,719	,286
16,9500	,737	,286
17,5000	,772	,286

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
18,3500	,789	,286
19,6500	,807	,286
20,8500	,825	,286
22,4000	,842	,286
24,4500	,860	,286
25,7500	,877	,286
27,0000	,895	,286
28,0500	,912	,286
30,1000	,912	,429
36,1000	,930	,429
41,9500	,965	,429
44,0000	,982	,429
66,6500	1,000	,429
92,5000	1,000	,571
104,9000	1,000	,714
177,6000	1,000	,857
242,4000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 373

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión precoz	N válido (por lista)
Positivo ^a	37
Negativo	27
Perdidos	1

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS).

Tabla 374

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,828	,050	,000	,730	,926

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 375

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,1000	,000	,000
1,1500	,054	,000
1,2500	,081	,000
1,6200	,108	,000
2,2200	,135	,000
2,7000	,216	,000
3,0000	,243	,000
3,3500	,270	,000
3,7000	,297	,000
4,5000	,324	,000
5,3350	,351	,000
5,6850	,378	,000
6,1000	,405	,000
6,4000	,459	,000
6,8500	,486	,000
7,2500	,486	,074
7,4500	,541	,074
7,6500	,568	,074
8,7500	,595	,074
9,9500	,595	,111
10,2000	,622	,148
10,6150	,622	,185
11,1150	,649	,185
11,4000	,649	,222
11,5500	,676	,222
11,8500	,730	,222
12,3500	,730	,259
13,4500	,757	,259
14,6500	,757	,296
15,1500	,757	,333
15,3150	,757	,370
15,4650	,757	,407
15,8000	,757	,444
16,2350	,784	,481
16,5850	,811	,481
16,9500	,838	,481
17,5000	,892	,481
18,3500	,919	,481
19,6500	,919	,519
20,8500	,919	,556
22,4000	,946	,556
24,4500	,973	,556
25,7500	,973	,593
27,0000	,973	,630
28,0500	,973	,667
30,1000	,973	,704
36,1000	,973	,741
41,9500	,973	,815
44,0000	,973	,852
66,6500	1,000	,852
92,5000	1,000	,889

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
104,9000	1,000	,926
177,6000	1,000	,963
242,4000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 376

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión tardía	N válido (por lista)
Positivo ^a	55
Negativo	9
Perdidos	1

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.

Tabla 377

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,846	,077	,001	,696	,997

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 378

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,1000	,000	,000
1,1500	,036	,000
1,2500	,055	,000
1,6200	,073	,000
2,2200	,091	,000
2,7000	,145	,000
3,0000	,164	,000
3,3500	,182	,000
3,7000	,200	,000
4,5000	,218	,000
5,3350	,236	,000
5,6850	,255	,000
6,1000	,273	,000
6,4000	,309	,000
6,8500	,327	,000
7,2500	,345	,111
7,4500	,382	,111
7,6500	,400	,111
8,7500	,418	,111
9,9500	,436	,111
10,2000	,473	,111
10,6150	,491	,111
11,1150	,509	,111
11,4000	,527	,111
11,5500	,545	,111
11,8500	,582	,111
12,3500	,600	,111
13,4500	,618	,111
14,6500	,636	,111
15,1500	,655	,111
15,3150	,673	,111
15,4650	,673	,222
15,8000	,691	,222
16,2350	,709	,333
16,5850	,727	,333
16,9500	,745	,333
17,5000	,782	,333
18,3500	,800	,333
19,6500	,818	,333
20,8500	,836	,333
22,4000	,855	,333
24,4500	,873	,333
25,7500	,891	,333
27,0000	,909	,333
28,0500	,927	,333
30,1000	,927	,444
36,1000	,945	,444
41,9500	,982	,444
44,0000	,982	,556
66,6500	1,000	,556
92,5000	1,000	,667

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
104,9000	1,000	,778
177,6000	1,000	,889
242,4000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 379

Curva COR para no recurrencia

Resumen de procesamiento de casos	
Recurrencia	N válido (por lista)
Positivo ^a	39
Negativo	18
Perdidos	8

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es No.

Tabla 380

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,811	,063	,000	,687	,934

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 381

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,1000	,000	,000
1,1500	,051	,000
1,2500	,077	,000
1,6200	,103	,000
2,2200	,128	,000
2,7000	,179	,056
3,0000	,205	,056
3,3500	,231	,056

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
3,7000	,256	,056
4,5000	,282	,056
5,3350	,308	,056
5,6850	,333	,056
6,1000	,359	,056
6,4000	,410	,056
6,8500	,436	,056
7,2500	,462	,056
7,4500	,487	,111
7,6500	,513	,111
8,7500	,538	,111
9,9500	,538	,167
10,2000	,590	,167
10,6150	,590	,222
11,1150	,615	,222
11,4000	,641	,222
11,5500	,667	,222
11,8500	,718	,222
12,3500	,744	,222
13,4500	,769	,222
14,6500	,795	,222
15,1500	,795	,278
15,3150	,795	,333
15,4650	,795	,389
15,8000	,821	,389
16,2350	,846	,389
16,5850	,846	,444
16,9500	,872	,444
17,5000	,897	,500
18,3500	,923	,500
19,6500	,923	,556
20,8500	,949	,556
22,4000	,949	,611
24,4500	,949	,667
25,7500	,949	,722
27,0000	,949	,778
29,9500	,974	,778
36,1000	1,000	,778
41,9500	1,000	,889
44,0000	1,000	,944
45,3000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 382

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Persistencia tras la cirugía	N válido (por lista)
Positivo ^a	57
Negativo	7
Perdidos	1

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es No.

Tabla 383

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,570	,122	,547	,331	,809

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 384

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
9,000	,000	,000
13,000	,018	,143
17,000	,053	,143
19,000	,070	,143
21,000	,140	,143
23,000	,158	,143
25,000	,175	,143
27,000	,193	,143
29,000	,281	,143
31,000	,316	,286
33,000	,386	,286
34,500	,404	,286
35,500	,421	,286
36,500	,474	,286
37,500	,491	,286
39,000	,526	,286
42,000	,544	,429
46,000	,561	,429
50,500	,596	,429
53,500	,614	,429
55,000	,632	,571
57,000	,649	,571
59,000	,667	,571

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
64,000	,702	,714
69,000	,737	,714
71,000	,772	,714
73,000	,789	,714
75,000	,807	,714
78,000	,825	,714
82,000	,842	,714
87,000	,860	,714
90,500	,877	,714
91,500	,877	,857
98,000	,895	,857
108,000	,912	,857
121,000	,930	,857
133,000	,947	,857
140,000	,965	,857
152,000	,965	1,000
161,000	,982	1,000
163,000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 385

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión precoz	N válido (por lista)
Positivo ^a	37
Negativo	27
Perdidos	1

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS).

Tabla 386

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,751	,067	,001	,619	,882

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 387

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
9,000	,000	,000
13,000	,027	,037
17,000	,054	,074
19,000	,054	,111
21,000	,162	,111
23,000	,189	,111
25,000	,216	,111
27,000	,243	,111
29,000	,351	,148
31,000	,405	,185
33,000	,514	,185
34,500	,541	,185
35,500	,568	,185
36,500	,649	,185
37,500	,676	,185
39,000	,703	,222
42,000	,730	,259
46,000	,757	,259
50,500	,757	,333
53,500	,757	,370
55,000	,757	,444
57,000	,757	,481
59,000	,784	,481
64,000	,811	,556
69,000	,865	,556
71,000	,919	,556
73,000	,946	,556
75,000	,973	,556
78,000	,973	,593
82,000	,973	,630
87,000	1,000	,630
90,500	1,000	,667
91,500	1,000	,704
98,000	1,000	,741
108,000	1,000	,778
121,000	1,000	,815
133,000	1,000	,852
140,000	1,000	,889
152,000	1,000	,926
161,000	1,000	,963
163,000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 388

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión tardía	N válido (por lista)
Positivo ^a	55
Negativo	9
Perdidos	1

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.

Tabla 389

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,563	,122	,549	,324	,801

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 390

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
9,000	,000	,000
13,000	,018	,111
17,000	,055	,111
19,000	,055	,222
21,000	,127	,222
23,000	,145	,222
25,000	,164	,222
27,000	,182	,222
29,000	,273	,222
31,000	,309	,333
33,000	,382	,333
34,500	,400	,333
35,500	,418	,333
36,500	,473	,333
37,500	,491	,333
39,000	,527	,333
42,000	,545	,444
46,000	,564	,444
50,500	,600	,444
53,500	,618	,444
55,000	,636	,556
57,000	,655	,556
59,000	,673	,556

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
64,000	,709	,667
69,000	,745	,667
71,000	,782	,667
73,000	,800	,667
75,000	,818	,667
78,000	,836	,667
82,000	,855	,667
87,000	,873	,667
90,500	,891	,667
91,500	,891	,778
98,000	,909	,778
108,000	,927	,778
121,000	,945	,778
133,000	,964	,778
140,000	,982	,778
152,000	,982	,889
161,000	,982	1,000
163,000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 391

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Recurrencia	N válido (por lista)
Positivo ^a	39
Negativo	18
Perdidos	8

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es No.

Tabla 392

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,773	,073	,001	,629	,917

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 393

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
9,000	,000	,000
13,000	,026	,000
17,000	,077	,000
19,000	,077	,056
21,000	,154	,111
23,000	,179	,111
25,000	,205	,111
27,000	,231	,111
29,000	,359	,111
31,000	,410	,111
33,000	,487	,167
34,500	,513	,167
35,500	,538	,167
36,500	,615	,167
37,500	,641	,167
39,000	,692	,167
42,000	,692	,222
46,000	,718	,222
50,500	,718	,333
53,500	,744	,333
55,000	,769	,333
57,000	,769	,389
59,000	,795	,389
64,000	,846	,389
69,000	,872	,444
71,000	,923	,444
73,000	,923	,500
75,000	,923	,556
78,000	,923	,611
82,000	,949	,611
87,000	,949	,667
91,000	,949	,722
98,000	,949	,778
108,000	,949	,833
121,000	,949	,889
133,000	,974	,889
148,000	1,000	,889
161,000	1,000	,944
163,000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Nadir ACTH (tiempo horas) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 394

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Persistencia tras la cirugía	N válido (por lista)
Positivo ^a	58
Negativo	7

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es No.

Tabla 395

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,847	,093	,003	,666	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 396

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,1000	,000	,000
1,1500	,034	,000
1,2500	,052	,000
1,6200	,069	,000
2,2200	,086	,000
2,7000	,138	,000
3,0000	,155	,000
3,3500	,172	,000
3,7000	,190	,000
4,5000	,207	,000
5,3350	,224	,000
5,6850	,241	,000
6,1000	,259	,000
6,4000	,293	,000
6,8500	,310	,000
7,2500	,328	,143
7,4500	,362	,143
7,6500	,379	,143
8,7500	,397	,143
9,9500	,414	,143
10,2000	,448	,143
10,6000	,466	,143
10,9150	,483	,143
11,1150	,500	,143

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
11,4000	,517	,143
11,5500	,534	,143
11,8500	,569	,143
12,3500	,586	,143
13,4500	,603	,143
14,6500	,621	,143
15,1500	,638	,143
15,3150	,655	,143
15,4650	,672	,143
15,8000	,690	,143
16,2350	,707	,286
16,5850	,724	,286
16,9500	,741	,286
17,5000	,776	,286
18,3500	,793	,286
19,6500	,810	,286
20,8500	,828	,286
22,4000	,845	,286
24,4500	,862	,286
25,7500	,879	,286
27,0000	,897	,286
28,0500	,914	,286
30,1000	,914	,429
36,1000	,931	,429
41,9500	,966	,429
44,0000	,983	,429
66,6500	1,000	,429
92,5000	1,000	,571
104,9000	1,000	,714
177,6000	1,000	,857
242,4000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 397

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión precoz	N válido (por lista)
Positivo ^a	38
Negativo	27

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí (nadir cortisol < 2 mcg/dL y necesidad de tratamiento con GCS).

Tabla 398

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,827	,050	,000	,730	,925

La(s) variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

Tabla 399

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,1000	,000	,000
1,1500	,053	,000
1,2500	,079	,000
1,6200	,105	,000
2,2200	,132	,000
2,7000	,211	,000
3,0000	,237	,000
3,3500	,263	,000
3,7000	,289	,000
4,5000	,316	,000
5,3350	,342	,000
5,6850	,368	,000
6,1000	,395	,000
6,4000	,447	,000
6,8500	,474	,000
7,2500	,474	,074
7,4500	,526	,074
7,6500	,553	,074
8,7500	,579	,074
9,9500	,579	,111
10,2000	,605	,148
10,6000	,605	,185
10,9150	,632	,185
11,1150	,658	,185
11,4000	,658	,222
11,5500	,684	,222
11,8500	,737	,222
12,3500	,737	,259
13,4500	,763	,259
14,6500	,763	,296
15,1500	,763	,333
15,3150	,763	,370
15,4650	,763	,407
15,8000	,763	,444
16,2350	,789	,481
16,5850	,816	,481
16,9500	,842	,481

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
17,5000	,895	,481
18,3500	,921	,481
19,6500	,921	,519
20,8500	,921	,556
22,4000	,947	,556
24,4500	,974	,556
25,7500	,974	,593
27,0000	,974	,630
28,0500	,974	,667
30,1000	,974	,704
36,1000	,974	,741
41,9500	,974	,815
44,0000	,974	,852
66,6500	1,000	,852
92,5000	1,000	,889
104,9000	1,000	,926
177,6000	1,000	,963
242,4000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 400

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Criterios de remisión tardía	N válido (por lista)
Positivo ^a	56
Negativo	9

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.

Tabla 401

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,847	,077	,001	,697	,998

La(s) variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 401

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,1000	,000	,000
1,1500	,036	,000
1,2500	,054	,000
1,6200	,071	,000
2,2200	,089	,000
2,7000	,143	,000
3,0000	,161	,000
3,3500	,179	,000
3,7000	,196	,000
4,5000	,214	,000
5,3350	,232	,000
5,6850	,250	,000
6,1000	,268	,000
6,4000	,304	,000
6,8500	,321	,000
7,2500	,339	,111
7,4500	,375	,111
7,6500	,393	,111
8,7500	,411	,111
9,9500	,429	,111
10,2000	,464	,111
10,6000	,482	,111
10,9150	,500	,111
11,1150	,518	,111
11,4000	,536	,111
11,5500	,554	,111
11,8500	,589	,111
12,3500	,607	,111
13,4500	,625	,111
14,6500	,643	,111
15,1500	,661	,111
15,3150	,679	,111
15,4650	,679	,222
15,8000	,696	,222
16,2350	,714	,333
16,5850	,732	,333
16,9500	,750	,333
17,5000	,786	,333
18,3500	,804	,333
19,6500	,821	,333
20,8500	,839	,333
22,4000	,857	,333
24,4500	,875	,333
25,7500	,893	,333
27,0000	,911	,333
28,0500	,929	,333
30,1000	,929	,444
36,1000	,946	,444
41,9500	,982	,444
44,0000	,982	,556

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
66,6500	1,000	,556
92,5000	1,000	,667
104,9000	1,000	,778
177,6000	1,000	,889
242,4000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 402

Curva COR

Resumen de procesamiento de casos	
Recurrencia	N válido (por lista)
Positivo ^a	40
Negativo	18
Perdidos	7

Los valores más pequeños de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es No.

Tabla 403

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,810	,063	,000	,686	,933

La(s) variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 404

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,1000	,000	,000
1,1500	,050	,000
1,2500	,075	,000
1,6200	,100	,000
2,2200	,125	,000
2,7000	,175	,056
3,0000	,200	,056
3,3500	,225	,056
3,7000	,250	,056
4,5000	,275	,056
5,3350	,300	,056
5,6850	,325	,056
6,1000	,350	,056
6,4000	,400	,056
6,8500	,425	,056
7,2500	,450	,056
7,4500	,475	,111
7,6500	,500	,111
8,7500	,525	,111
9,9500	,525	,167
10,2000	,575	,167
10,6000	,575	,222
10,9150	,600	,222
11,1150	,625	,222
11,4000	,650	,222
11,5500	,675	,222
11,8500	,725	,222
12,3500	,750	,222
13,4500	,775	,222
14,6500	,800	,222
15,1500	,800	,278
15,3150	,800	,333
15,4650	,800	,389
15,8000	,825	,389
16,2350	,850	,389
16,5850	,850	,444
16,9500	,875	,444
17,5000	,900	,500
18,3500	,925	,500
19,6500	,925	,556
20,8500	,950	,556
22,4000	,950	,611
24,4500	,950	,667
25,7500	,950	,722
27,0000	,950	,778

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL)		
Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
29,9500	,975	,778
36,1000	1,000	,778
41,9500	1,000	,889
44,0000	1,000	,944
45,3000	1,000	1,000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: ATCH al alta (pg/mL) tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Tabla 405