

## Calidad de vida en los pacientes con hipercortisolismo endógeno antes y después de la cirugía

### Quality of Life in Patients with Endogenous Hypercortisolism before and after Surgery

Maite Cabrera Gámez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8095-8574>

Emma Domínguez Alonso<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2289-0345>

Loraine Ledón Llanes<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6051-030X>

Alina Acosta Cedeño<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0100-8907>

Silvia Elena Turcios Tristán<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7539-8282>

Jairo Ramos Tabora<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4900-4542>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Ciudad de México.

\*Autor para la correspondencia: [maite.gamez@infomed.sld.cu](mailto:maite.gamez@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La exposición crónica al exceso de cortisol tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida.

**Objetivos:** Describir la calidad de vida general relacionada con la salud, si existe relación entre esta y las variables clínicas y hormonales en pacientes con hipercortisolismo endógeno antes y después de la cirugía.

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo de 25 pacientes con hipercortisolismo endógeno en el Instituto Nacional de Endocrinología. Se evaluaron antes y seis meses después del tratamiento quirúrgico. Se aplicaron los cuestionarios CushingQoL, Tuebingen CD-25 y *WHOO QOL BREF*. Se determinaron la media y la desviación estándar y la prueba de Mc Nemar para la significación estadística. Se compararon las medianas de variables

cuantitativas (clínicas, hormonales y los puntajes de los cuestionarios de calidad de vida) antes y después de la cirugía mediante la prueba de Wilcoxon.

**Resultados:** En la investigación el 64 % de los pacientes presentaban la enfermedad de Cushing. La mediana de edad fue 46 años. La mediana de la suma de todos los dominios del Tuebingen CD-25 antes de la cirugía fue de 49 (peor calidad de vida) y después 27 puntos; del CushingQoL fue 41,6 (peor calidad de vida) y el 62,5 después y del *WHO QOL BREF* antes 72 (peor calidad de vida) y después 78. La circunferencia de cintura y el cortisol presentaron correlación positiva con el IMC ( $r = 0,834$ ;  $p = 0,000$ ) y ( $r = 0,614$ ;  $p = 0,001$ ) respectivamente. El cortisol se correlacionó de forma negativa con la salud psicológica ( $r = -0,472$ ,  $p = 0,017$ ) y las relaciones sociales ( $r = -0,401$ ;  $p = 0,042$ ).

**Conclusiones:** La calidad de vida fue percibida como afectada antes de la cirugía y mejoró de forma considerable después de la misma. Existe relación entre la calidad de vida con algunos parámetros clínicos y hormonales.

**Palabras clave:** calidad de vida; hipercortisolismo endógeno; CushingQoL; Tuebingen CD-25.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic exposure to excess cortisol has a negative impact on quality of life.

**Objectives:** To determine the quality of life in patients with endogenous hypercortisolism to identify whether there is a relationship between this and clinical and hormonal variables in patients before and after surgery.

**Methods:** A prospective study of 25 patients with endogenous hypercortisolism was conducted. They were evaluated before and six months after surgical treatment. The CushingQoL, Tuebingen CD-25 and WHOQOL BRIF questionnaires were applied. For statistical significance, the mean, standard deviation and McNemar test were determined. Median quantitative clinical and hormonal variables and quality of life questionnaire scores before and after surgery were compared using Wilcoxon testing.

**Results:** 64 % had Cushing's disease. The median age was 46 years. The median sum of all domains of Tuebingen CD – 25 before surgery was 49 and then 27 points; of CushingQoL

was 41.6 and 62.5 after, and WHOQOL BREF before was 72 and after it was 78. Waist circumference and cortisol were positively correlated with BMI ( $r = 0.834$ ;  $p = 0.000$ ) and ( $r = 0.614$ ;  $p = 0.001$ ), respectively. Cortisol was negatively correlated with psychological health ( $r = -0.472$ ,  $p = 0.017$ ) and social relationships ( $r = -0.401$ ,  $p = 0.042$ ).

**Conclusions:** Quality of life was perceived as affected before surgery and improved considerably after surgery. There is a relationship between quality of life and some clinical and hormonal parameters.

**Keywords:** quality of life; endogenous hypercortisolism; CushingQoL, Tuebingen CD-25.

Recibido: 11/05/2022

Aceptado: 07/12/2022

## Introducción

El hipercortisolismo endógeno (HE) es un trastorno endocrino caracterizado por la sintomatología derivada de la exposición prolongada al exceso de glucocorticoides en los tejidos<sup>(1,2,3)</sup> y puede tener un impacto negativo en la calidad de vida (CV) de los pacientes.<sup>(4)</sup> La incidencia depende de la población estudiada y, se han estimado de 2 a 3 casos por millón de habitantes al año.<sup>(4,5,6)</sup>

El HE trae consigo una elevada morbimortalidad<sup>(7,8)</sup> porque las complicaciones sistémicas tienen gran impacto en la supervivencia y CV de estos enfermos.<sup>(7)</sup> El HE promueve el aumento de factores de riesgo cardiovascular como obesidad central, intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia e hipercoagulabilidad y mayor incidencia de aterosclerosis.<sup>(8,9)</sup>

La OMS define la calidad de vida (CV) como: “la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de los valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses”,<sup>(10)</sup> pero existe la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que determina la percepción de la persona sobre su propia

salud y el valor del tiempo de su vida asociado a limitaciones o discapacidades de diferentes índoles y disminución de oportunidades a causa de la enfermedad.<sup>(11)</sup>

En pacientes con HE, se han utilizado varios cuestionarios<sup>(12,13,14,15,16)</sup> para evaluar la CV, tanto generales como específicos, y todos han servido para mostrar baja CV. *Lindholm* y otros<sup>(17)</sup> reportaron que, en pacientes en remisión por más de 5 años, después de la primera cirugía el puntaje de CV fue significativamente bajo en todas las sub escalas del SF- 36 con excepción de la salud mental y los dolores corporales. Por otro lado, *Van Aken* y otros<sup>(18)</sup> evaluaron pacientes curados por espacio de 13,6 años y mostraron que la salud en general no fue bien percibida y que no disminuía en comparación con controles aparentemente sanos en todas las subescalas del SF- 36 y el *Nottingham Health Profile* (NHP, por sus siglas en inglés).

Existen dos cuestionarios específicos para medir CVRS en el HE: el *CushingQoL*<sup>(19)</sup> y el *Tuebingen CD-25*<sup>(20)</sup>. Los resultados utilizados con el *CushingQoL* por *Webb* y otros.<sup>(21)</sup> En un estudio multicéntrico europeo mostró que la enfermedad de Cushing (EC) activa se asoció con una peor puntuación. *Santos* y otros<sup>(22)</sup> evidenciaron que los pacientes con EC tuvieron peores calificaciones según la aplicación del cuestionario *CushingQoL* comparado con sujetos curados. *Wagenmakers* y otros<sup>(23)</sup> en su estudio encontraron que los pacientes con EC en remisión, sin deficiencias hormonales tenían mejor CVRS que aquellos con deficiencias, pero significativamente peor que el grupo de control.

En Cuba existe una investigación de CV de corte transversal en pacientes con HE operados,<sup>(24)</sup> donde por primera vez se exploró esta temática, y demostró afectación de esta; a partir de este antecedente, se diseñó el estudio, que además de utilizar un cuestionario general de CV compara dos momentos importantes en la atención al paciente, lo que resulta un nivel de evidencia mayor para sugerir modificaciones al protocolo de actuación de esta entidad, que incluyan la CV como parte de la atención integral al paciente.

Esta investigación tuvo el objetivo de describir la calidad de vida general, relacionada con la salud de los pacientes con hipercortisolismo endógeno antes y después de la cirugía.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Endocrinología (INEN) con diagnóstico de hipercortisolismo endógeno de reciente diagnóstico previo al tratamiento quirúrgico, los cuales se les volvió a evaluar posterior a la cirugía. La investigación se desarrolló en el período comprendido entre enero de 2017 y enero de 2021. La muestra incluyó 25 pacientes se tuvo en cuenta las estadísticas del INEN, de acuerdo a los casos nuevos ingresados por año, que son de forma aproximada entre 6- 8 casos.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de enfermedad y síndrome de Cushing que no hayan sido tratados, con edad  $\geq 20$  y  $\leq 60$  años.

Se excluyeron las personas que mostraron dificultades o limitaciones para la lectura y/o comprensión de la información a explorar (ej: personas con retraso mental, enfermedad psiquiátrica o discapacidad visual). Además de las enfermedades crónicas y agudas no relacionadas directamente con el hipercortisolismo endógeno y que pueden afectar la calidad de vida: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, cardíaca, hepática, y enfermedades neurológicas.

Una vez localizados los instrumentos o cuestionarios encontramos que el Tuebingen CD-25 estaba en idioma inglés por lo que transitó por el proceso de adaptación lingüístico-transcultural: fue traducido al castellano hablado en Cuba por traductores dedicado a la esfera biomédica (Infomed), fue revisado por dos investigadores autores del proyecto y posteriormente fue evaluado por el grupo multidisciplinario de expertos profesionales de las áreas biomédicas, endocrinólogos y especialistas psicosociales. El CushingQoL fue desarrollado originalmente en castellano, solicitamos al autor de la versión original, la cual fue adaptada al contexto cubano por el grupo de expertos antes descrito.

Se realizó un estudio piloto para terminar de adecuar ambos instrumentos, en términos de comprensión de los elementos explorados, a un grupo de pacientes con hipercortisolismo endógeno (n = 10), esto garantizó una suficiente revisión teórica y empírica de los instrumentos que se utilizaron. Sobre la base de los resultados del pilotaje se les hizo las correcciones necesarias a los cuestionarios.

A los pacientes con HE que ingresaban en el servicio de hospitalización y que cumplían con los criterios de inclusión se les pidió el consentimiento para la realizar la investigación, se les llenó la planilla de recolección de datos que contenía variables relacionadas con el interrogatorio, examen físico y finalmente se les aplicó los cuestionarios de (anexos I, II y III) antes de la cirugía y seis meses después de la misma.

### **CushingQoL (anexo I)**

Es un instrumento unidimensional y está conformado por 12 *items* que abarcan los dominios relacionados con la vida diaria, emociones y funcionamiento físico. Las respuestas están basadas en escalas de Likert con cinco respuesta o categorías, calificadas del 1- 5: (siempre = 1), (a menudo = 2), (a veces = 3), (rara vez = 4), y (nunca = 5). La puntuación es la suma de todas las respuestas y puede variar desde 12 (el peor CVRS) a 60 puntos (mejor CVRS). La puntuación puede ser interpretada si el número de elementos sin respuesta no excede de 3 (25 % de las preguntas). Para facilitar la interpretación del cuestionario los autores lo estandarizaron a una escala en base a 100 puntos, desde 0 (peor calidad de vida) hasta 100 (mejor calidad de vida) basada en la siguiente fórmula:

$$Y = \frac{(X) - \text{min}}{(\text{max} - \text{min})} \times 100$$

Y = resultado de la escala recalculada

X = suma de las respuestas de todos los *ítems*

Min = valor mínimo de la escala original (12)

Máx = valor máximo de la escala original (60)

### **Tuebingen CD- 25 (anexo II)**

Es un instrumento confeccionado en la universidad alemana de Tuebingen en idioma inglés, hasta nuestro alcance no existen versiones en castellano. Finalmente se ajustó al nombre de

“cuestionario sobre calidad de vida de personas con síndrome de Cushing” en el instrumento que se les aplicó a los sujetos. Este cuestionario ha sido aplicado a pacientes con enfermedad de Cushing, pero en esta investigación se aplicó al síndrome de Cushing bajo el criterio que pudiera ser útil en otras formas de presentación del Cushing endógeno.

Es un cuestionario auto administrado que consta de 25 ítems y abarca seis dimensiones, depresión, actividad sexual, ambiente, hábitos alimentarios, restricciones corporales y cognición.

Las opciones de respuesta van de cero a cuatro puntos de acuerdo a la escala Likert de 0 (nunca), 1 (rara vez), 2 (a veces), 3 (a menudo) y 4 (siempre).

La puntuación total tiene un valor mínimo de 0 y máximo de 100, la puntuación más alta representa la calidad de vida inferior.

### **Cuestionario WHOQOL-BREF (anexo III)**

Es un instrumento abreviado, multidimensional, autoadministrado, que explora la satisfacción percibida por los sujetos en diferentes áreas de la vida. Tiene cuatro dimensiones: CV general, salud física, psicológica, de las relaciones sociales y con el ambiente. Fue diseñado por la OMS y se empleó su versión en español. Su aplicación es universal, cuenta con 26 ítems y se centra en la percepción del sujeto sobre su calidad de vida. Las posibilidades de respuesta se puntúan del 1 al 5 en cada ítem, de izquierda a derecha.

Para la calificación se suma la puntuación alcanzada por cada *ítem* y se clasifica:

- Calidad de vida en general: baja (< 69), media (70-99) y alta (100-130).
- Salud física: baja (7- 17), media (18-26) y alta (27-35).
- Salud psicológica: baja (6-14), media (15-22) y alta (23-30).
- Relaciones sociales: deficientes (4-7), regulares (8-11) y excelentes (12-15).
- Relaciones con el ambiente: deficiente (8-20), regular (21-30) y excelente (31-40).

Operacionalización de variables:

- Edad: edad actual, razón, años cumplidos.
- Sexo: según sexo biológico, nominal, femenino/masculino.

- Estado civil: según lo referido en el interrogatorio, nominal, casado/acompañado/soltero/viudo/divorciado.
- Nivel de escolaridad: según el nivel de escolaridad vencido referido por el paciente, nominal, ninguno/primario/secundaria/preuniversitario/técnico medio/universitario.
- Estado laboral: según lo referido en el interrogatorio, nominal, con vínculo laboral/sin vínculo laboral.
- Edad al diagnóstico: años cumplidos cuando se diagnosticó la enfermedad, razón, años.
- Tiempo de evolución del HE: tiempo en años desde el diagnóstico y hasta la actualidad, razón, años.
- Diagnóstico del hipercortisolismo endógeno: causas del HE, nominal, enfermedad de Cushing/ síndrome de Cushing.
- Índice de masa corporal (IMC): ordinal, bajo peso (menos de 18,5 kg/m<sup>2</sup>), normopeso (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad (más de 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Circunferencia de la cintura (CC): razón, normal para la mujer (menor e igual que 88 cm) alterada (mayor de 88 cm).
- Cortisol basal: cortisol sérico, valor registrado en la reevaluación actual, razón, nmol/L.
- Cortisol posinhibición con 2 mg de dexametasona: valor registrado durante la reevaluación, nominal, inhibidos: cortisol menor e igual de 50 nmol/L/ No inhibidos: cortisol mayor de 50 nmol/L.
- Niveles de hormona corticotropina (ACTH): ACTH sérica, según lo recogido en la historia clínica, razón, pmol/L, alto:  $\geq 22,0$ , normal: 12-22, bajo:  $\leq 12$ .
- Cuestionario Tuebingen CD-25: multidimensional, dimensiones: Estado psicoemocional, 6 ítems, razón, 0- 24 puntos, sexualidad, 5 ítems, razón, 0- 16 puntos, área social, 6 ítems, razón, 0- 24 puntos, conducta alimentaria, 4



*items*, 0- 16 puntos, área cognitiva, 3 ítems 0- 12 puntos, área corporal, 2 ítems, 0- 8 puntos.

Cada *ítem* será evaluado según cuestionario: nunca 0 punto, rara vez- 1 punto, a veces- 2 puntos, a menudo- 3 puntos, siempre- 4 puntos, cuestionario CushingQoL, unidimensional, siempre o mucho (1), a menudo o un poco (2), a veces o algo (3), rara vez o muy poco (4), nunca o no (5); mientras mayor el puntaje (0-100) mejor calidad de vida. La puntuación es la suma de todas las respuestas y puede variar desde 12 (el peor CVRS) a 60 puntos (mejor CVRS). La puntuación puede ser interpretada si el número de elementos sin respuesta no excede de 3 (25 % de las preguntas).

Para el análisis estadístico se determinaron media y desviación estándar de las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia (números absolutos y porcentajes) de las cualitativas.

Se llevaron a cabo tabulaciones cruzadas de la presencia (o no) de los síntomas y signos antes y después de la cirugía, se utilizó la prueba de Mc Nemar para explorar la significación estadística de la posible asociación.

Se compararon las medianas de variables cuantitativas (clínicas, hormonales y los puntajes de los cuestionarios de calidad de vida) antes y después de la cirugía mediante la prueba de Wilcoxon.

Se calcularon las diferencias de variables (después- antes) de los puntajes totales y por dimensiones de los distintos instrumentos de calidad de vida, así como de algunas variables clínicas y hormonales.

Se exploró la asociación entre las variables resultantes (antes y después) mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Se consideró una diferencia estadística significativa cuando el valor de  $p$  fue menor que 0,05. En cuanto a las consideraciones éticas la investigación no puso en riesgo aspectos de la salud física o mental de los pacientes. Se le explicó de forma oral y por escrito al paciente los objetivos del estudio. Se les solicitó el consentimiento informado y se garantizó la

confidencialidad y discreción de los datos obtenidos. La participación de los sujetos fue voluntaria y anónima.

## Resultados

La muestra estuvo constituida por 25 pacientes del sexo femenino. El 68 % estaban curadas a los seis meses del tratamiento quirúrgico.

El 64 % presentaba una enfermedad de Cushing y en un 36 % la causa fue un adenoma adrenal (síndrome de Cushing). El promedio de tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía actual fue de 1,09 años.

El 52 % de ellas tenían el color de la piel blanca y solo una paciente (4 %) era negra. Con respecto al estado civil, el 64 % estaban casadas. Según el nivel educacional, todas las pacientes estudiadas tenían algún grado escolar, el 40 % tenían un nivel de secundaria básica, seguido del universitario en el 36 % de la muestra. La mayoría de las pacientes no tenían ningún vínculo laboral (64 %).

La mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad fue de 45 años con un rango entre 19 y 58 años. La mediana de la edad de las pacientes al momento del estudio fue de 46 años con un rango entre 20 y 58 años

En relación con la edad al diagnóstico del HE y al momento del estudio, en ambas predominaron los grupos entre 40- 49 años y de 50- 59 años con un 36 % y un 28 % respectivamente, cifras que fueron similar en los dos grupos de estudio, seguido del grupo de 30- 39 años, pero con un 12 %. En esta serie a una paciente le fue diagnosticada la enfermedad a los 19 años.

En el análisis cualitativo del cuestionario *WHOQOL-BREF* encontramos que predominó la CV media, antes y después del tratamiento quirúrgico en todas las áreas: psicológica (72 % vs 68 %), relaciones sociales (72 % vs 52 %), y la puntuación total (64 % vs 76 %), excepto la salud física (64 %) y el ambiente (80 %) que mantuvieron la misma frecuencia en ambos momentos; sin embargo en todas las áreas aumentó la CV a la categoría alta después del tratamiento quirúrgico: salud física (0 % vs 12 %), psicológica (8 % vs 20 %), relaciones

sociales (24 % vs 44 %), y la puntuación total (0 % vs 8 %), solo el ambiente mantuvo la misma frecuencia de un (16 %).

La tabla 1 muestra la mediana del puntaje de los cuestionarios específicos de CVRS para el HE. Con respecto al Tuebingen CD– 25 observamos que la mediana de la suma de todos los dominios antes de la cirugía (n = 49) fue mayor que después de la misma (n = 27) y la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,005$ ), lo que significa que la CVRS mejoró después del tratamiento quirúrgico. Dentro de este cuestionario los dominios que mostraron mejor CVRS después de la cirugía con significación estadística fueron el área psicoemocional (antes med 12, después med 7,  $p = 0,034$ ), la sexualidad (antes med 7, después med 2,  $p = 0,004$ ) y el área corporal (antes med 10, después med 4,  $p = 0,001$ ).

Con respecto al CushingQol, el cuestionario unidimensional, se observó que la mediana del puntaje antes de la cirugía fue de 41,6 y después de 62,5 con una  $p = 0,001$ , lo que significa que la calidad de vida mejoró después del tratamiento quirúrgico.

Al analizar el cuestionario de CV general, *WHOQOL-BREF*, también se observó mejoría en la calidad de vida global (mediana antes de la cirugía 72 y después 78) aunque no con diferencias estadísticamente significativa ( $p = 0,050$ ). Sin embargo, el dominio relacionado con la salud psicológica dentro de este cuestionario, si mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos momentos (mediana antes de la cirugía 18 y después de 20 con una  $p = 0,044$ ). La CV global fue categorizada como media (de acuerdo al puntaje global) en ambos momentos de la investigación (resultados no mostrados) (tabla 1).

**Tabla 1-** Mediana del puntaje de los cuestionarios sobre calidad de vida antes y después del tratamiento quirúrgico

Cuestionarios	Antes de la cirugía	Después de la cirugía	Prueba de rango de Wilcoxon

	Med	Valor mínimo	Valor máximo	Med	Valor mínimo	Valor máximo	valor de z	valor de p (z)
<b>Tuebingen CD - 25</b>								
Psicoemocional	12	0	23	7	0	30	- 2,119	0,034
Sexualidad	7	0	16	2	0	14	- 2,845	0,004
Área social	8	0	17	8	0	30	- 1,403	0,161
Conducta alimentaria	9	2	16	6	0	20	- 1,949	0,051
Área corporal	10	0	12	4	0	15	- 3,273	0,001
Cognición	4	0	8	2	0	10	- 1,875	0,061
Suma de todos los dominios	49	9	79	27	3	119	- 2,800	0,005
<b>CushingQoL</b>	41,6	4,17	85,4	62,5	18,75	95,83	- 3,176	0,001
<b>WHOQOL-BREF</b>								
Salud física	19	14	26	22	14	27	- 1,752	0,080
Salud psicológica	18	11	23	20	11	26	- 2,012	0,044
Relaciones sociales	10	4	15	11	6	15	- 1,631	0,103
Ambiente	27	17	34	27	17	36	- 1,542	0,588
Total	72	52	89	78	53	101	- 1,966	0,050

Se muestran los resultados de la correlación entre algunas de las variables estudiadas (diferencia después y antes del tratamiento quirúrgico) que fueron estadísticamente significativa, se utilizó la prueba de Rho de Spearman.

En cuanto a las variables clínicas y hormonales se observó que la circunferencia de cintura se correlacionó de forma positiva con el IMC ( $r = 0,834$ ;  $p = 0,000$ ), por lo que al aumentar la CC aumenta el IMC y se correlacionó de forma positiva también con el cortisol ( $r = 0,614$ ;  $p = 0,001$ ). De igual forma el IMC se correlacionó de forma positiva con el cortisol ( $r = 0,399$ ,  $p = 0,048$ ); cuando este aumenta, los niveles de cortisol también aumentan.

Sin embargo, el cortisol se correlacionó de forma negativa con la salud psicológica ( $r = - 0,472$ ;  $p = 0,017$ ) y las relaciones sociales ( $r = - 0,401$ ;  $p = 0,042$ ); a mayores niveles de cortisol disminuye el puntaje de estos dominios del *WHOQOL-BREF* y empeora la CV.

Del cuestionario general *WHOQOL-BREF* la salud física se correlacionó de forma positiva con las relaciones sociales ( $r = 0,569$ ;  $p = 0,003$ ), el ambiente ( $r = 0,515$ ;  $p = 0,008$ ) y *WHOQOL-BREF* total ( $r = 0,786$ ;  $p = 0,000$ ); a un mayor puntaje de este dominio empeora la CV

En el Tuebingen CD-25, el dominio psicoemocional y el de sexualidad se correlacionaron de forma positiva con el resto de los dominios de este cuestionario específico, incluyó la sumatoria de todos, pero no entre ellos. Esto significa que al aumentar los puntajes de estos dominios empeora la CVRS

El CushingQoL se correlacionó de forma positiva con la CC ( $p = 0,400$ ;  $r = 0,047$ ) a mayor puntaje del este cuestionario específico mejora la CV y disminuye la CC. Con el cortisol la correlación fue negativa ( $p = - 0,433$ ;  $r = 0,031$ ) a mayor puntaje mejor CV y menores las cifras de cortisol (tabla 2).

**Tabla 2 -** Correlaciones entre algunas de las variables estudiadas (diferencia después y antes del tratamiento quirúrgico)

Variables		Correlación*	
		r	p
<b>Clínica y hormonal</b>			
CC	IMC	0,834	0,000
	Cortisol	0,614	0,001
IMC	Cortisol	0,399	0,048
Cortisol	Salud psicológica	- 0,472	0,017
	Relaciones sociales	- 0,401	0,042
<b>Whoq Qol Breef</b>			
Salud física	Salud psicológica	0,487	0,014
	Relaciones sociales	0,569	0,003
	Ambiente	0,515	0,008
	Whoq total	0,786	0,000
Salud psicológica	Relaciones sociales	0,557	0,004
	Ambiente	0,654	0,000
	Whoq total	0,823	0,000
Relaciones sociales	Ambiente	- 0,468	0,018
	Whoq total	0,701	0,000
<b>Tuebingen CD- 25</b>			
Dominio psicoemocional	Dominio área social	0,656	0,000
	Conducta alimentaria	0,577	0,003
	Área corporal	0,448	0,025
	Dominio cognición	0,578	0,002
	TuebingenCD-25 total	0,75	0,000
Dominio sexualidad	Dominio social	0,43	0,032
	Dominio conducta alimentaria	0,633	0,001
	Dominio área corporal	0,573	0,003

	Dominio cognición	0,45	0,024
	Tuebingen CD 25 total	0,706	0,000
<b>QoL 100</b>	Circunferencia cintura	0,400	0,047
	Cortisol	- 0,433	0,031

\*Rho de Sperman

## Discusión

Los pacientes con HE reportan percepciones de la enfermedad más negativas en comparación con los pacientes con otras condiciones agudas o crónicas.<sup>(25)</sup> La calidad de vida se ve significativamente afectada en pacientes con HE activo<sup>(26)</sup> y en remisión a largo plazo, independientemente de la etiología, la presencia de deficiencias hormonales o estrategias de tratamiento.<sup>(15)</sup> Además, En particular, los síntomas clínicos y las comorbilidades del HE tienen un claro efecto negativo sobre la CVRS, tanto física como mental.<sup>(27)</sup>

En la presente investigación la media de la edad de las pacientes con HE fue de 41,2 años, similar al estudio de *Methay* y otros<sup>(28)</sup> que fue de 41,4 años (rango, 10-80,6 años) y coincidente con otros autores<sup>(4,28,21,25)</sup> en cuanto a la década de la vida, *Milian* y otros<sup>(29)</sup> con una media de  $46,1 \pm 13,7$  años (rango 18-88), y *Webb* y otros<sup>(21)</sup> 45,3 años con un rango entre 20 y 73 años. En el estudio de *Sawant* y otros<sup>(30)</sup> la edad media del grupo de pacientes fue menor que en nuestro grupo,  $32,9 \pm 10,5$  años con edades comprendidas entre 18 y 55 años. En la investigación que se presenta la mayoría de las pacientes estaban casadas y coincide con la frecuencia del estudio anterior,<sup>(30)</sup> donde 22 pacientes (63 %) presentaba similar estado civil.

De los pacientes del estudio de *Sawant* y otros<sup>(30)</sup> nueve (23 %) completaron la educación secundaria, once se graduaron de preuniversitario y solo cuatro pacientes tenían educación primaria, estos resultados coinciden con el estudio que presentamos donde todos los pacientes tienen algún nivel educacional y un número similar estudiaron hasta secundaria básica, seguido del nivel universitario.

En relación con el vínculo laboral, casi dos tercios (62,6 %) de la muestra del estudio anterior<sup>(21)</sup> estaban desempleados, solo ocho pacientes realizaban trabajos calificados/

administrativos y cinco eran profesionales. En nuestro estudio se comportó de forma diferente, la mayoría de los pacientes, con similar frecuencia tenían vínculo laboral.

Los pacientes en remisión de SC tienen una mejor calidad de vida que los pacientes activos medidos con cuestionarios genéricos y específicos de la enfermedad. Los pacientes activos mostraron peores resultados en comparación con los pacientes en remisión, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.<sup>(22)</sup> En este estudio, la CV medida por cuestionarios específicos y uno general mejoró después del tratamiento quirúrgico, la mejoría evidenciada con los cuestionarios específicos donde las diferencias fueron estadísticamente significativas.

*Webb* y otros<sup>(21)</sup> expresaron que la presencia de hipopituitarismo o radioterapia hipofisaria previa al tratamiento quirúrgico no determina diferencias entre las escalas. *Santos* y otros<sup>(22)</sup> encontraron que la CV se vio afectada según el cuestionario CushingQoL en los pacientes con la enfermedad activa comparado con sujetos curados. Estos resultados coinciden con nuestros hallazgos.

Otro estudio<sup>(20)</sup> de CV, utilizó el Tuebingen CD- 25 también mostró diferencias significativas en todas las dimensiones y en el puntaje total del cuestionario entre pacientes con la enfermedad activa y un grupo de controles sanos.

Los predictores de mejora en la CV después de la cirugía fueron el deterioro de la misma en la etapa preoperatoria (lo que significa que los pacientes con una CV más deficiente antes de la operación tenían más probabilidades de mejorar después de la cirugía) y la edad (lo que significa que los pacientes más jóvenes tenían más probabilidades de mejorar después de la cirugía).<sup>(31)</sup>

Otros estudios<sup>(31,32)</sup> coinciden con el que se presenta en que la CV después del tratamiento quirúrgico mejora en pacientes que previo al mismo se ha constatado una percepción disminuida. Estos estudios además encontraron que los pacientes sin deficiencias hipofisarias posquirúrgicas tienen una mejoría significativa en la esfera cognitiva.

Otros autores<sup>(33,34)</sup> expresan que la percepción de la CV no tiene cambios sustanciales después de la remisión inducida por tratamientos médicos, sin embargo, si se observan cambios significativos cuando el control del hipercortisolismo es definitivo.

El estudio de *Nader* y otros<sup>(34)</sup> informó deterioro en las seis dimensiones del cuestionario Tuebingen 25CD en pacientes tratados por EC (85 % en remisión después de la cirugía) a diferencia del presente estudio que en todas las dimensiones de este cuestionario<sup>(6)</sup> se encontró mejoría y en cuatro de ellas de forma significativa.

En el estudio de *Nader* y otros<sup>(34)</sup> se encontraron deficiencias para todas las dimensiones, lo que significa que la CV relacionada con la enfermedad del paciente con EC estaba por debajo del estándar esperado, específico de edad y sexo. Los dominios “área corporal” y “cognición” fueron los más afectados. En el estudio que presentamos también el área corporal fue de las más afectadas, solo superada por el dominio psicoemocional.

En el estudio de *Carluccio* y otros,<sup>(35)</sup> donde se evaluaron pacientes con EC curados quirúrgicamente, hubo una discordancia entre el estado de la enfermedad bioquímica y autoevaluada y su impacto en la CVRS. En los resultados que se presentaron se observó que la disminución de la cortisolemia posinhibición con 2mg de dexametasona, después del tratamiento quirúrgico se correlacionó de forma negativa con la salud psicológica y las relaciones sociales. Ambos dominios del cuestionario *WHOQOL-BREF*.

También se han informado mejoría en la CVRS con la utilización de cuestionarios genéricos en pacientes con EC después de una cirugía transesfenoidal. Más específicamente, la utilización de SF-36, se encontraron mejoría para el dolor corporal, la vitalidad, el funcionamiento social, las limitaciones de funciones debido a la salud emocional, la salud general y la salud mental; mientras que no se encontró ninguna mejoría para el funcionamiento físico.<sup>(36)</sup> En el estudio que presentamos utilizamos el cuestionario *WHOQOL-BREF* y se encontró mejoría en todos los dominios de este cuestionario después del tratamiento quirúrgico y la salud psicológica fue de forma significativa.

Las percepciones negativas de la enfermedad en pacientes en remisión de SC son otra característica que afecta negativamente la CV.<sup>(37)</sup> En una revisión de las alteraciones de la CVRS en pacientes con tumores hipofisarios, la remisión bioquímica de la EC se asoció con la menor mejora en las mediciones de la CV, en comparación con la observada en otros tumores.<sup>(38)</sup>



En un estudio basado en el Registro Europeo sobre el HE (ERCUSYN), los pacientes con EC tenían una CV más pobre que los pacientes con tumores productores de cortisol suprarrenal durante un seguimiento a largo plazo. El estudio también demostró que, además del hipercortisolismo persistente, la depresión concomitante o el tratamiento para la depresión también afecta el bienestar de los pacientes, independientemente de la etiología del HE<sup>(39)</sup>.

Muchos trastornos neuropsiquiátricos se asocian con aumentos en la actividad del eje hipotálamo hipófisis adrenal. Los pacientes con depresión grave con frecuencia tienen hipercortisolismo bioquímico. Como puede haber muchas superposiciones en las características clínicas, la diferenciación entre hipercortisolismo funcional y SC con depresión secundaria puede ser un desafío.<sup>(37)</sup> El estado hipercortisólico es leve en pacientes con depresión y se puede observar una respuesta de cortisol positiva a la hipoglucemia inducida por insulina, una respuesta de ACTH atenuada a la prueba de CRH y una respuesta de ACTH negativa a la prueba de desmopresina, aunque puede existir una gran superposición.<sup>(40)</sup> En el estudio que se presentó, el dominio psicoemocional del cuestionario Tuebingen CD- 25 fue uno de los que mejoró de forma significativa, apoyó la evidencia antes mencionada.

En el estudio de *Valassi* y otros<sup>(39)</sup> se incluyeron diferentes manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico, en un análisis de regresión (hipertensión, diabetes *mellitus*, debilidad muscular y depresión); solo la depresión se asoció con una peor puntuación de CushingQoL en la última visita de seguimiento, en el estudio que se presentó el dominio psicoemocional del cuestionario Tuebingen CD- 25 donde incluye la depresión fue el que mayor puntuación obtuvo, que significa peor calidad de vida, ante del tratamiento quirúrgico. La memoria y la cognición a corto plazo a menudo se ven afectadas en pacientes con HE. La pérdida de volumen cerebral, en particular la atrofia del hipocampo, es inducida por hipercortisolemia crónica.<sup>(8)</sup> Los cambios estructurales son parcialmente reversibles con la normalización de los niveles de cortisol, pero la solución del deterioro cognitivo puede retrasarse y ser parcial.<sup>(41,42,43)</sup>

La función cognitiva, incluida la memoria y las funciones ejecutivas, permanece afectada después de la curación de la EC. Esto se ha encontrado un año después de la cura

bioquímica,<sup>(44,45)</sup> tres años después de la cirugía en la EC<sup>(45)</sup> y también en pacientes con remisión a largo plazo, con puntuaciones más bajas en comparación con controles sanos y adenomas no funcionantes. Un estudio en pacientes en remisión a largo plazo informó que las alteraciones cognitivas eran independientes de la fatiga concomitante y los trastornos afectivos, mientras que la etiología no estaba relacionada con los síntomas cognitivos.<sup>(46)</sup> En nuestro estudio, aunque los pacientes percibieron mejoría en las alteraciones cognitivas estas persistieron después del tratamiento quirúrgico.

Los trastornos psiquiátricos son extremadamente comunes en pacientes con HE. Son un factor importante para reducir la CV y, a menudo, son difíciles de tratar sin un manejo suficiente del HE.<sup>(47,48)</sup> Los síntomas son muy variables, como depresión, irritabilidad, ansiedad y trastornos del sueño y no se correlacionan con el grado de exceso de cortisol. Estos síntomas psiquiátricos mejoran significativamente después de la remisión en la mayoría de los pacientes, pero continúan en algunos, particularmente la depresión.<sup>(26,47,49)</sup>

*Nader* y otros<sup>(34)</sup> encontraron una amplia gama de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EC activos y anteriores que condujeron a graves deterioros en la CV. En el estudio que se presentó las alteraciones neuropsiquiátricas medidas en los diferentes cuestionarios mejoraron después del tratamiento quirúrgico de manera estadísticamente significativa.

El estudio realizado en la India<sup>(30)</sup> en pacientes con diagnóstico reciente de HE utilizó dos cuestionarios de CV no específicos para la enfermedad, la escala de acontecimientos vitales estresantes de Holmes y Rahe, estándar de oro para medir los acontecimientos vitales y el estrés, y la encuesta de salud de formato corto36 (SF- 36) para la CV general y el bienestar. Una mala calidad de vida se reflejó en los 35 pacientes (100 %) incluidos, lo que indica una CV gravemente deteriorada tanto en los componentes físicos como mentales. Todos los subdominios del SF- 36, a saber, el funcionamiento físico, la limitación de funciones debido a la salud física y la salud emocional, la energía/fatiga, el bienestar emocional, el funcionamiento social, el dolor y la salud general se vieron afectados; sin embargo, los acontecimientos vitales experimentados no fueron significativos para empeorar la enfermedad subyacente.

Hawn y otros<sup>(50)</sup> informaron una disminución objetiva en la calidad de vida en once pacientes, nueve de los cuales informaron que su salud mejoró después del tratamiento quirúrgico. Los factores que contribuyen al deterioro persistente a largo plazo de la CV son los efectos irreversibles del hipercortisolismo sobre la función neurológica o el acondicionamiento físico.

En el presente estudio utilizamos un cuestionario general de CV que demostró afectación de la misma (puntuación total y salud psicológica) antes y después del tratamiento quirúrgico, pero no fue así en los diferentes dominios por separado, por lo que depende del objetivo que se busque puede coincidir con *Wagenmakers* y otros<sup>(23)</sup> que plantea inquietud sobre la idoneidad de estos cuestionarios generales para la evaluación fiable y precisa de la CVRS de los pacientes con esta rara enfermedad. Por otro lado, a pesar del uso del mismo tipo de cuestionario específico en algunos estudios y que las subescalas principalmente afectadas muestran variación entre ellos, estos cuestionarios son sensibles para detectar cambios y los convierte en una herramienta muy prometedora y útil en la práctica clínica.<sup>(16)</sup>

Se concluye que en los pacientes con HE la CV general medida por el *WHOQOL-BREF* y la CVRS medida por dos cuestionarios específicos para esta enfermedad, Tuebingen CD-25 y *CushingQoL* fue percibida como afectada antes de la cirugía y mejoró de forma considerable después de la misma. Existe una relación entre la calidad de vida con algunos parámetros clínicos y hormonales en los pacientes con HE estudiados.

## Referencias bibliográficas

1. Jingya Z, Meng Z, Xue B, Shengnan C, Cheng P, Lin L, *et al.* Demographic Characteristics, Etiology, and Comorbidities of Patients with Cushing's syndrome: A 10-Year Retrospective Study at a Large General Hospital in China. *Internat J of Endocrinol.* 2019;(6):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7159696>
2. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, *et al.* The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary.* 2019;22(2):179-86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00951-1>

3. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab.* 2018;33(2):139-46. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.139>.
4. Xu C-X, Jiang H, Zheng R-Z, Sun Y-H, Sun Q-F, Bian L-G. Impaired brain network architecture in Cushing's disease based on graph theoretical analysis *Aging.* 2020;12(6):5168-82. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102939>.
- 5 Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1451-59. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505550376:1451-9>
6. Ragnarsson O. Cushing's syndrome e Disease monitoring: Recurrence, surveillance with biomarkers or imaging studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101382>
7. Scherthaner-Reiter M H, Siess C, Gessl A, Scheuba C, Wolfsberger S, Riss Ph, *et al.* Factors predicting long-term comorbidities in patients with Cushing's syndrome in remission *Endocrine* 2019;64(1):157-68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1819-6>
8. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab.* 2018;33(2):139-46. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.139>
9. Nishioka H, Yamada Sh. Review Cushing's Disease. *J. Clin. Med.* 2019;8(11):1951. <https://doi.org/DOI:10.3390/jcm8111951>
10. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k).
11. Montes M. Calidad de vida. *Rev Mex Fis Rehab.* 2006;18(1):5-6.
12. Moyers S A, Tiemensma J. The association between physical activity, sleep, and quality of life in patients in bio-chemical remission from Cushing's syndrome. *Quality of Life Research.*2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02480-y>
13. Santos A, Resmini E, Martínez Momblán MA, Valassi E, Martel L, Webb SM Quality of Life in Patients With Cushing's Disease. *Front. Endocrinol.* 2019;10:862. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00862>

14. Van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, *et al.* Disease specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* 2008;69(5):775-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03288.x.69:775-84>.
15. Alcalar N, Ozkan S, Kadioglu P, Celik O, Cagatay P, Kucukyuruk B *et al.* Evaluation of depression, quality of life and body image in patients with Cushing's disease. *Pituit.* 2013;16(3):333-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0425-5>
16. Huguet I, Ntali G, Grossman A, Karavitaki N. Cushing's disease – quality of life, recurrence and long-term morbidity. *Eur Endocrinol.* 2015;11(1):34-8. DOI: <https://doi.org/10.17925/EE.2015.11.01.34>
17. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup j, Bjerre p, Feldt-Rasmussen U, *et al.* Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117-23. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>.
18. Van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, Van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JWA, *et al.* Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3279-86. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1375>
19. Webb SM, Santos A, Resmini E, Martinez-Momblan MA, Martel L, Valassi E. Quality of Life in Cushing's disease: A long term issue? *Ann. Endocrinol.* 2018;79(3):132-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.007>.
20. Milian M, Teufel P, Honegger J, Gallwitz B, Schnauder G, Psaras T. The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25), part I: construction and psychometric properties. *Clin Endocrinol.* 2012;76(6):851-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04191.x>.
21. Webb SM, Ware JE, Forsythe A, Yang M, Badia X, Nelson LM, *et al.* Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):89-98. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1013>.
22. Santos A, Resmini E, Martínez-Momblán MA, Crespo I, Valassi E, Roset M, *et al.* Psychometric performance of the CushingQoL questionnaire in conditions of real clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(3):337-42. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0325>

23. Wagenmakers MA, Netea-Maier RT, Prins JB, Dekkers T, Den Heijer M, Hermus AR. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):687-95. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0308>.
24. Cabrera M, Domínguez E, Acosta A, Turcios SE, Bartolome JL, Ledon L, *et al.* Calidad de vida en pacientes operados de hiper cortisolismo endógeno. *Rev Cuban de Endocrinol.* 2019 [acceso 22/03/23];30(2):e166. Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/166>
25. García J. Apuntes sobre la calidad de vida: su carácter socioeconómico y su relación con la salud. *Rev Cub Invest Biomed.* 2005;24(1):72-6.
26. Valassi E, Santos A, Yaneva M, To 'th 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):383-92. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0272>.
27. Pivonello R, De Martino C, De Leo M, Simeoli C, Colao A. Cushing's disease: The burden of illness. *Endocrine.* 2017;56(1):10-18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0984-8>
28. Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, Kano H, Sisterson N, Su YH, *et al.* Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):4284-91. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01385>.
29. Milian M, Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Kleist B, Führer-Sakel D, Honegger J, *et al.* Validation of the Tuebingen CD-25 inventory as a measure of postoperative health-related quality of life in patients treated for Cushing's disease. *Neuroendocrinol.* 2015;102(1-2):60-7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000431022>.
30. Sawant N, Sharma A, Shah N. Life events and quality of life in patients of Cushing's disease. *Ann Indian Psychiatry.* 2019;3:28-31. DOI: [https://doi.org/10.4103/aip.aip\\_49\\_18](https://doi.org/10.4103/aip.aip_49_18)
31. Milian M, Honegger J, Teufel P, Wolf A, Psaras T. Tuebingen CD-25 is a sensitive tool to investigate health-related quality of life in Cushing's disease patients in the course of the disease. *Neuroendocrinology.* 2013;98(3):188-99. DOI: <https://doi.org/10.1159/000355622>

32. Psaras T, Milian M, Hattermann V, Will BE, Tatagiba M, Honegger J. Predictive factors for neurocognitive function and Quality of Life after surgical treatment for Cushing's disease and acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(7):e168-77. DOI: <https://doi.org/10.3275/7333>
33. 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):536-44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0452-2>.
34. Nader S, Burkhardt T, Vettorazzi E, Milian M, Aberle J, Petersenn S, *et al.* Health-related quality of life in patients after treatment of Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(03):187-91. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569340> 64
35. Carluccio A, Sundaram NK, Chablani S, Amrock LG, Lambert JK, Post KD, *et al.* Predictors of quality of life in 102 patients with treated Cushing's disease. *Clin. Endocrinol.* 2015;82:404-11. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12521> 63
36. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):447-53. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1058>
37. Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Biermasz NR Negative illness perceptions are associated with impaired quality of life in patients after long-term remission of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:527-35.
38. Andela, CD, Scharloo M, Pereira AM., Kaptein, A.A.; Biermasz, N.R. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: A systematic review of QoL studies. *Pituitary.* 2015;(5):752-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0636-7>
39. Valassi E, Feelders R, Maiter D, Chanson P, Yaneva M, Reincke M, *et al.* Worse Health-Related Quality of Life at long-term follow-up in patients with Cushing's disease than patients with cortisol producing adenoma. Data from the ERCUSYN. *Clin Endocrinol.* 2018;(6):787-98. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13600>
40. Newell-Price, J. Cushing disease. In *The Pituitary.* 4th ed. Academic Press: Cambridge MA, USA, 2017. P. 515-71

41. 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):311-26. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1095>
42. Lamos E.M, Munir KM. Cushing disease: Highlighting the importance of early diagnosis for both de novo and recurrent disease in light of evolving treatment patterns. *EndocrPr.* 2014;20(9):945-55. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP14068.RA9>
43. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary.* 2015;18(2):188-94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0645-6>
44. Dorn LD, Cerrone P. Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective. *Clin Nurs Res.* 2000;9(4):420-40. DOI: <https://doi.org/10.1177/10547730022158672>.
45. Forget H, Lacroix A, Cohen H. Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27(3):367-83. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00059-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00059-2)
46. Ragnarsson O, Berlund P, Eder DN, Johannsson G. Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1640-8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1945>
47. 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;167:311-26 DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1095>
48. Sahakitrungruang T, Srichomthong C, Pornkunwilai S, Amornfa J, Shuangshoti S, Kulawonganunchai S, *et al.* Germline and somatic DICER1 mutations in a pituitary blastoma causing infantile-onset Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(8):E1487-92. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1016>.
49. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Rev Endocr.* 2015;36(4):385-86. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1048>



50. Hawn MT, Cook D, Deveney C, Sheppard BC. Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery*. 2002;132(6):1064-8. DOI: <https://doi.org/10.1067/msy.2002.128482>.

### Anexo I

#### Investigación: Calidad de vida en pacientes con HE antes y después el tratamiento quirúrgico

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_ HC \_\_\_\_\_

Prequirúrgico \_\_ Posquirúrgico: \_\_\_\_\_

#### CushingQoL

Las siguientes frases se refieren a lo que se piensa o se siente sobre el síndrome de Cushing. Sus respuestas nos ayudarán a saber cómo usted se siente y lo mucho que su enfermedad ha interferido en sus actividades habituales en las últimas 4 semanas. Al lado de cada frase, se encuentran varias opciones de respuesta. Por favor lea cada frase cuidadosamente. Después de leer cada oración, marque la casilla junto a la respuesta que mejor describa lo que usted piensa que le está pasando. No existen, respuestas incorrectas, simplemente estamos interesados en lo que siente a causa del síndrome de Cushing

	Siempre	A menudo	A veces	Rara vez	Nunca
Tengo problemas para dormir (me despierto durante la noche, me demoro en conciliar el sueño, etc.)					
El dolor me impide llevar una vida normal					
Mis heridas tardan en cicatrizar					
Me avergüenzo fácilmente					

Estoy más irritable, tengo cambios repentinos de carácter y explosiones de ira					
Tengo menos confianza en mí mismo, me siento más inseguro					
Estoy preocupado por los cambios en mi apariencia física debido a mi enfermedad					
No siento el deseo de salir o ver familiares o amigos					
He renunciado a mis actividades sociales o recreativas por mi enfermedad					
Mi enfermedad afecta mis actividades cotidianas como trabajar o estudiar					
Tengo dificultad para recordar cosas					
Estoy preocupado por mi salud					

## Anexo II

### Investigación: Calidad de vida en pacientes con HE antes y después del tratamiento quirúrgico

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_ HC \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Prequirúrgico \_\_ Posquirúrgico: \_\_\_\_

#### Cuestionario de calidad de vida de personas con síndrome de Cushing

A continuación, encontrará referida algunas situaciones que usted pudiera experimentar en relación con su enfermedad. Por favor, seleccione marcando con una x la casilla que mejor corresponda con su situación actual.

	Siempre	A menudo	A veces	Rara vez	Nunca
<b>Estado psicoemocional</b>					
Estoy insatisfecho (a) con mi vida					
Siento que estoy en una situación desesperada					
Siento que no hay realización en mi vida					
Siento que soy observado (a) por otras personas					
No siento el impulso para cambiar nada en mi vida					
No puedo disfrutar de las cosas tanto como lo hacía antes					
<b>Sexualidad</b>					
Estoy insatisfecho (a) con mi vida sexual					

Me siento mal cuando estoy desnudo (a) frente a mi pareja					
Siento que me ignoran más las personas del sexo opuesto					
Tengo miedo de decepcionar a mi pareja sexualmente					
<b>Área social</b>					
Rara vez recibo halagos por mi apariencia					
Es difícil relacionarme con personas nuevas					
No tengo las mismas posibilidades en mi vida cuando me comparo con otras personas					
He dejado de hacer muchas de mis actividades					
Me falta impulso para salir					
Siento que he perdido mi carisma, mi simpatía					
<b>Conducta alimentaria</b>					
No quedo satisfecho después de una comida adecuada					
Siento que no tengo control sobre mi conducta alimentaria					
Cuando estoy solo (a) como más que cuando tengo compañía					
Aunque coma menos que otros miembros de la familia, sigo aumentando de peso					
<b>Área corporal</b>					
Tengo miedo de caer y sufrir una fractura ósea					
Evito chocar con objetos porque me salen hematomas con facilidad					
Me siento estresado (a) cuando realizo mis actividades diarias					
<b>Cognición</b>					
Mi actividad mental y física es más lenta					
Sufro de trastornos de concentración					

### Anexo III

#### Investigación: Calidad de vida en pacientes con HE antes y después del tratamiento quirúrgico

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_ HC  
 Fecha \_\_\_\_\_  
 Prequirúrgico \_\_ Posquirúrgico: \_\_\_\_\_

#### Cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF)

##### Instrucciones

Este cuestionario sirve para conocer su opinión acerca de su calidad de vida, su salud, y de otras áreas de su vida. Por favor, conteste todas las preguntas. Si no está seguro sobre la respuesta de alguna de las preguntas, escoja la que crea más apropiada. Debe tener en cuenta su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense en su vida durante las dos últimas semanas. Por favor, lea cada pregunta, escoja una respuesta y marque con una X en la casilla en blanco.

		Mala	Poca	Normal	Bastante bien	Muy bien
1	¿Cómo percibe su calidad de vida?					

		Muy insatisfecho	Poco satisfecho	Normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
2	¿Cuán satisfecho está con su salud?					

		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Demasiado
3	¿En qué medida el dolor físico le impide hacer lo que necesita?					
4	¿Necesita de algún tratamiento médico para desenvolverse en su vida diaria?					
5	¿Cuánto disfruta de la vida?					
6	¿Siente que su vida tiene sentido?					
7	¿Cuál es su capacidad de concentración?					
8	¿Siente seguridad en su vida?					
9	¿Es saludable el ambiente físico a su alrededor?					

		Nada	Poco	Moderado	Bastante	Totalmente
10	¿Tiene energía suficiente para afrontar la vida diaria?					
11	¿Acepta su apariencia física?					
12	¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?					
13	¿Tiene disponible la información que necesita en su vida diaria?					
14	¿Hasta qué punto tiene oportunidad para realizar actividades de recreación?					
15	¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?					

		Muy insatisfecho	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
16	¿Cuán satisfecho está con su sueño?					
17	¿Cuán satisfecho está con su habilidad para realizar sus actividades diarias?					

18	¿Cuán satisfecho está con su capacidad para el trabajo?					
19	¿Cuán satisfecho está de sí mismo?					
20	¿Cuán satisfecho está con sus relaciones personales?					
21	¿Cuán satisfecho está con su vida sexual?					
22	¿Cuán satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos?					
23	¿Cuán satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive?					
24	¿Cuán satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios?					
25	¿Cuán satisfecho está con el transporte?					

		Nunca	Raramente	A veces	Con frecuencia	Siempre
26	¿Con qué frecuencia tiene sentimientos de tristeza, desesperanza, ansiedad o depresión?					

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Maite Cabrera Gámez, Silvia Elena Turcios Tristá.

*Curación de datos:* Jairo Ramos Tabora.

*Análisis formal:* Emma Domínguez Alonso.

*Adquisición de fondos:* Maite Cabrera Gámez.

*Investigación:* Maite Cabrera Gámez, Alina Acosta Cedeño, Silvia Elena Turcios Tristá.

*Metodología:* Maite Cabrera Gámez, Emma Domínguez Alonso, Loraine Ledón Llanes.

*Administración del proyecto:* Maite Cabrera Gámez.

*Recursos:* Maite Cabrera Gámez, Jairo Ramos Tabora.

*Software:* Emma Domínguez Alonso.

*Supervisión:* Emma Domínguez Alonso, Loraine Ledón Llanes.

*Validación:* Emma Domínguez Alonso, Maite Cabrera Gámez.

*Visualización:* Maite Cabrera Gámez.

*Redacción del borrador original:* Maite Cabrera Gámez.

*Redacción, revisión y edición:* Maite Cabrera Gámez, Emma Domínguez Alonso, Loraine Ledón Llanes.