



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

**“CARACTERÍSTICAS DEL EJE REPRODUCTIVO EN MUJERES
CON ENFERMEDAD DE CUSHING ANTES Y DESPUÉS
DEL TRATAMIENTO CON CIRUGÍA DE HIPÓFISIS”**

F-2011-3601-144

T E S I S

QUE PRESENTA:

DRA. YURIRIA VALLE CARMONA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
ENDOCRINOLOGÍA**

ASESORES DE TESIS:

**DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS
DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA
DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**“CARACTERÍSTICAS DEL EJE REPRODUCTIVO EN MUJERES
CON ENFERMEDAD DE CUSHING ANTES Y DESPUÉS
DEL TRATAMIENTO CON CIRUGÍA DE HIPÓFISIS”**

ALUMNO:

Dra. Yuriria Valle Carmona

Residente de 4o. Año de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez

Endocrinóloga.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESORES

Dr. Baldomero González Virla

Endocrinólogo y Biólogo de la Reproducción.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Guadalupe Vargas Ortega

Endocrinóloga y Bióloga de la Reproducción.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste. Unidad de adscripción: HE UMAE CMN SXXI.

Asesor: A.na Laura Espinosa de los Monteros Sánchez

Matrícula: 5810787

Autor: Apellido Paterno: Valle

Materno: Carmona

Nombre: Yuriria

Matrícula: 99387755

Especialidad: Endocrinología

Graduación: 29/02/2012

No de registro: F-2011-3601-144.

Título de la tesis: Características del eje reproductivo en mujeres con enfermedad de Cushing antes y después del tratamiento con cirugía de hipófisis.

Resumen:

Introducción: El cuadro clínico de la enfermedad de Cushing (EC) es muy variable. En la función reproductiva es frecuente encontrar en las mujeres oligo o anovulación, además de que se presentan manifestaciones similares al síndrome de ovarios poliquísticos. Hasta el momento, no existen publicaciones en las que se determine si existe mejoría de las alteraciones en la esfera reproductiva después de la cirugía de hipófisis. **Objetivo:** Describir las características clínicas del perfil reproductivo en mujeres con EC antes y después de la cirugía hipofisaria. Analizar si existió normalización de las alteraciones menstruales en las mujeres que tuvieron remisión del hipercortisolismo como resultado de la cirugía de hipófisis. **Diseño y metodología:** Estudio observacional, retro-prospectivo, descriptivo, realizado en 50 mujeres con EC (edad media: 39.3 ± 9.4 años), que fueron tratadas con cirugía de hipófisis. Se investigó la presencia o ausencia de alteraciones menstruales, hirsutismo, acné, infertilidad y pérdidas gestacionales al momento del diagnóstico y en una evaluación temprana 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis. Para cada caso se determinó el estado de actividad o inactividad del hipercortisolismo después de la cirugía. Se correlacionó el nivel de cortisol urinario con las alteraciones menstruales, antes y después de la cirugía de hipófisis. En el grupo de pacientes que se mantuvieron inactivas durante todo el seguimiento, en una evaluación tardía que correspondió a la última consulta, se determinó si el perfil reproductivo correspondía a: 1) perfil reproductivo normal, 2) hipogonadismo central, 3) síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) o 4) menopausia. **Resultados:** Al momento del diagnóstico 4 pacientes se encontraban en menopausia y en 2 existió el antecedente de histerectomía, 36 (81.8%) de las 44 restantes tuvieron irregularidades menstruales. Seis a doce meses después de la cirugía de hipófisis, a otra paciente se le realizó histerectomía-ooforectomía bilateral, de las 43 pacientes restantes, 17 (39.5%) tuvieron irregularidades menstruales ($p < 0.05$). Al diagnóstico se encontró infertilidad en 25% y antecedente de pérdida gestacional en otro 25%. Seis a doce meses después de la cirugía no hubo reporte de infertilidad o pérdida gestacional en ninguna paciente. Cuarenta y tres (86%) de las 50 pacientes tuvieron hirsutismo al momento del diagnóstico, el cual persistió en 20 (40%) ($p < 0.02$), en la evaluación realizada 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis. Veintiséis (52%) de las 50 pacientes tuvieron acné al momento del diagnóstico, el cual persistió en 8 (16%) ($p < 0.003$) en la evaluación realizada 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis. Como resultado de la cirugía de hipófisis 40 estuvieron inactivas y 10 activas. Dieciocho de las 40 pacientes, mantuvieron inactividad de la enfermedad hasta el final del seguimiento como resultado de una la cirugía. Once, tuvieron ciclos menstruales normales, mientras que 2 (11.1%) estaban en menopausia, 4 (22.2%) tuvieron SOP y una (5.5%) hipogonadismo central. No hubo diferencia en el nivel de cortisol urinario entre las pacientes que tuvieron diferentes patrones menstruales al diagnóstico. Después de la cirugía si hubo diferencia significativa entre el grupo de pacientes con ciclos menstruales normales y el grupo con oligomenorrea ($p < 0.003$). **Conclusiones:** encontramos que durante el diagnóstico de la EC, las irregularidades menstruales están presentes hasta en el 80% de las pacientes. Por su elevada prevalencia y por la posible repercusión deletérea sobre la masa ósea y sobre la fertilidad por disminución o ausencia de esteroides sexuales, consideramos necesario interrogar al diagnóstico sobre su presencia o ausencia, ya que estos aspectos contribuyen a la morbilidad y a la salud reproductiva en las pacientes con EC. El tratamiento quirúrgico, ofrece posibilidades de mejoría, incluso de remisión de las alteraciones menstruales y de los datos clínicos de hiperandrogenismo en la mayoría, incluso cuando no hubo remisión del hipercortisolismo.

Palabras Clave: 1) Enfermedad de Cushing 2) Cirugía hipofisaria 3) Alteración menstrual 4) Acné 5) Hirsutismo 6) Pérdida gestacional 7) Pérdida gestacional.

Páginas: 32 Ilustraciones: 9

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TUTORA

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ

ENDOCRINÓLOGA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

ASESORES

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA

ENDOCRINÓLOGO. BIÓLOGO DE LA REPRODUCCIÓN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

ENDOCRINÓLOGA. BIÓLOGA DE LA REPRODUCCIÓN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DEDICATORIAS

A mi familia, a mi hija Renata, a mis tutores y maestros.

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	5
PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	8
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	8
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	31

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Cushing (SC) se presenta como consecuencia de la exposición prolongada a glucocorticoides. El SC endógeno, se presenta en mujeres en edad reproductiva y se debe a un exceso en la producción de cortisol, como resultado de un tumor productor de ACTH, el cual puede ser de origen hipofisario. El cuadro clínico del síndrome de Cushing es muy variable. En la función reproductiva es frecuente encontrar en las mujeres oligo o anovulación y se ha descrito que pueden cursar con manifestaciones similares al síndrome de ovarios poliquísticos. En la mayoría de los pacientes la remisión bioquímica es seguida de una mejoría significativa de las manifestaciones clínicas, sin embargo en algunos casos es posible observar persistencia de algunas comorbilidades a pesar del éxito de curación de la Enfermedad de Cushing (EC). Hasta el momento, no existen publicaciones en las que se determine si existe mejoría de las alteraciones en la esfera reproductiva después de la cirugía de hipófisis en mujeres con EC.

Objetivo: Describir las características clínicas del perfil reproductivo en mujeres con EC antes y después de la cirugía hipofisaria. Analizar si existió normalización de las alteraciones del perfil reproductivo en las mujeres que tuvieron remisión del hipercortisolismo como resultado de la cirugía de hipófisis. Determinar si existió relación entre el nivel de cortisol urinario y los patrones menstruales al diagnóstico y después del tratamiento con la cirugía de hipófisis.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, retro-prospectivo, descriptivo en el que fueron incluidas pacientes con EC que tuvieron seguimiento en forma regular en el servicio de endocrinología del HE CMN Siglo XXI, y que fueron sometidas a cirugía de hipófisis como tratamiento primario de la enfermedad.

Para el análisis retrospectivo se recabó la información mediante interrogatorio directo de la paciente y/o mediante la captura de los datos presentes en el expediente clínico en relación a la presencia o ausencia de alteraciones en el área reproductiva (alteraciones menstruales, hirsutismo, acné y si hubo o no infertilidad y/o pérdidas gestacionales) al momento del diagnóstico y 6 a 12 meses después de la cirugía. Para el

análisis prospectivo se realizó la misma evaluación clínica al diagnóstico y a los 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis.

Para cada caso se determinó el estado de actividad o inactividad del hipercortisolismo después de cirugía. Del grupo de pacientes que como resultado de la cirugía permanecieron inactivas durante toda la evaluación, se recabó la información en relación a presencia o ausencia de alteraciones menstruales en la última consulta. De acuerdo a la información obtenida se determinó si el perfil reproductivo de cada una de estas pacientes correspondió a: 1) perfil reproductivo normal, 2) hipogonadismo central, 3) síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) o 4) menopausia.

Se determinó si hubo relación entre el nivel de cortisol urinario y los diferentes patrones menstruales al diagnóstico y después de la cirugía de hipófisis.

Análisis Estadístico: El análisis de los datos se realizó con medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo a la distribución de las variables. La asociación se estableció entre variables categóricas con prueba de χ^2 , y entre variables cuantitativas continuas con prueba de U de Mann-Whitney. Se estableció diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.05$.

Resultados: Al momento del diagnóstico 4 pacientes se encontraban en menopausia y en 2 existió el antecedente de histerectomía, 36 (81.8%) de las 44 restantes, tuvieron irregularidades menstruales: 15 (34.09%) oligomenorrea, 15 (34.09%) amenorrea, 4 (9.09%) polimenorrea y 2 (4.5%) proiopsomenorrea. Seis a doce meses después de la cirugía de hipófisis, a otra paciente se le realizó histerectomía-ooforectomía bilateral, de las 43 pacientes restantes, 17 (39.5%) tuvieron irregularidades menstruales: 9 (20.9%) oligomenorrea, 3 (6.9%) amenorrea y 5 (11.6%) polimenorrea ($p < 0.05$). Al diagnóstico se encontró infertilidad en 25% y antecedente de pérdida gestacional en otro 25%. Seis a doce meses después de la cirugía no hubo reporte de infertilidad o pérdida gestacional en ninguna paciente. Cuarenta y tres de 50 pacientes (86%) tuvieron hirsutismo al momento del diagnóstico, el cual persistió en un menor número de pacientes en la evaluación realizada 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis, $N = 20$ (40%) ($p < 0.02$). Veintiséis pacientes (52%) tuvieron acné al momento del diagnóstico, el cual persistió solo

en 8 (16%) ($p < 0.003$) en la evaluación realizada 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis.

Como resultado de la cirugía de hipófisis 40 pacientes estuvieron inactivas y 10 activas. Después de excluir a las pacientes que en la última evaluación tuvieron antecedente de histerectomía, persistencia de actividad o reactivación de la EC en el análisis de 18 pacientes inactivas, once tuvieron ciclos menstruales normales, mientras que 2 (11.1%) se encontraban en menopausia, 4 (22.2%) tuvieron SOP y una (5.55%) hipogonadismo central.

No hubo diferencia en el nivel de cortisol urinario entre las pacientes que tuvieron diferentes patrones menstruales al diagnóstico. Sin embargo, después de la cirugía si hubo diferencia significativa en el nivel de cortisol urinario entre el grupo de pacientes con ciclos menstruales normales y el grupo con oligomenorrea ($p < 0.003$).

Conclusiones: En nuestro trabajo encontramos que durante el diagnóstico de la EC, las irregularidades menstruales están presentes hasta en el 80% de las pacientes. Por su elevada prevalencia y por la posible repercusión deletérea sobre la masa ósea y sobre la fertilidad por disminución o ausencia de esteroides sexuales, consideramos necesario interrogar al diagnóstico sobre su presencia o ausencia, ya que estos aspectos contribuyen a la morbilidad y a la salud reproductiva en las pacientes con EC. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad, ofrece posibilidades de mejoría, incluso de remisión de las alteraciones menstruales y de los datos clínicos de hiperandrogenismo en la mayoría de las pacientes, incluso cuando no hubo remisión del hipercortisolismo.

Datos del Autor	
Apellido Paterno:	Valle
Apellido Materno:	Carmona
Nombre:	Yuriria
Teléfono:	(55) 5635 04 06
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Especialidad:	Endocrinología
No. De Cuenta:	508220535
Datos del Asesor	
Apellido paterno:	Espinosa de los Monteros
Apellido Materno:	Sánchez
Nombre:	Ana Laura
Datos de la Tesis	
Título:	Características del eje reproductivo en mujeres con enfermedad de Cushing antes y después del tratamiento con cirugía de hipófisis
No. de páginas:	32 p
Año:	2012

ANTECEDENTES

El síndrome de Cushing (SC) se presenta como consecuencia de la exposición prolongada a glucocorticoides. El SC exógeno, resultado de la administración de estos compuestos, es la causa más común. El SC endógeno es menos frecuente, se presenta predominantemente en mujeres en edad reproductiva y se debe a un exceso en la producción de cortisol, como resultado de un tumor productor de ACTH, el cual puede ser origen hipofisario (Enfermedad de Cushing, 70% de los casos), o ectópico (15%); o bien debido a una lesión suprarrenal (adenoma, carcinoma o hiperplasia). Cuando se trata de un adenoma hipofisario, la incidencia es baja, alrededor de 0.7 a 2.4 habitante/millón*año y la mayor parte son causados por microadenomas menores de 5 mm¹⁻⁵.

El cuadro clínico del síndrome de Cushing es muy variable e incluye obesidad central, acumulación de grasa a nivel cervical y supraclavicular, atrofia muscular, estrías vinosas en abdomen, alteraciones cardiovasculares, metabólicas y osteoporosis¹. En cuanto a la función reproductiva también está alterada, siendo frecuente encontrar en los hombres hipogonadismo hipogonadotrópico, mientras que en las mujeres se observa oligo o anovulación. Se ha descrito que pueden cursar con manifestaciones similares al síndrome de ovarios poliquísticos, con oligomenorrea, amenorrea, hiperandrogenismo adrenal con acné, y/o hirsutismo junto con síndrome metabólico. En algunos casos también existe hiperprolactinemia leve⁶.

En un estudio realizado en una cohorte de 45 mujeres con Enfermedad de Cushing (EC), Lado-Abeal y colaboradores⁷, encontraron que el 80 % tuvieron alteraciones menstruales distribuidas de la siguiente manera: oligomenorrea en 31.1% (14 mujeres), amenorrea 33% (15), polimenorrea en 8.8% (4) y diversas alteraciones en el 6.7% (3). En el mismo trabajo, se realizó la medición de LH, FSH, prolactina, testosterona, androstendiona, DHEA-S, estradiol, SHBG, ACTH y cortisol. En 23 de las pacientes se analizó además la respuesta de LH y FSH al administrar 100 µg de GnRH. El autor encontró que los trastornos menstruales estuvieron más estrechamente relacionados con

el nivel de cortisol sérico que al de andrógenos. Los niveles de cortisol matutino fueron más altos e inversamente proporcionales al del estradiol; mientras que la respuesta a GnRH fue normal o exagerada en la mayoría de las pacientes, concluyendo que las irregularidades menstruales fueron secundarias a la inhibición en la liberación de las gonadotropinas producto del hipercortisolismo y no al nivel de andrógenos circulantes.

Se sabe que en primates, el hipercortisolismo crónico puede suprimir la liberación de gonadotropinas y de GnRH. Las neuronas productoras de GnRH expresan receptores de glucocorticoides por lo que el hipercortisolismo bloquea la liberación de GnRH y gonadotropinas, específicamente por la modulación de la expresión del gen de LHRH pudiendo ser estos los mecanismos responsables de las alteraciones menstruales asociadas a la Enfermedad de Cushing^{4,8-12}. A diferencia de lo que ocurre en los adenomas adrenocorticales en donde existe supresión a nivel gonadal, pues la respuesta de LH y FSH a GnRH siempre es alta⁹.

Algunos investigadores han propuesto además que no solo el nivel elevado de cortisol, sino el tiempo de exposición a éste, determina la funcionalidad del eje hipotálamo, hipófisis, gónada. Samuels y colaboradores¹³ midieron los niveles de la TSH, LH, FSH y la subunidad alfa en 10 pacientes sanos antes y durante una infusión de 100 mg y 300 mg de hidrocortisona por una día. Ambas infusiones tuvieron efectos rápidos y profundos sobre los niveles de TSH, disminuyendo su amplitud en un 60%; logrando suprimir su pico nocturno. Sin embargo, no hubo cambios en el nivel promedio o pulsátil de LH, FSH o la subunidad alfa, por lo que es posible que se requiera mayor tiempo de exposición a los glucocorticoides para influir en los niveles de gonadotropinas¹⁴.

En cuanto a la histología de los ovarios en mujeres con síndrome de Cushing en edad reproductiva, se ha reportado que se encuentran normales o disminuidos de tamaño. Además en algunas ocasiones pudiera haber disminución de la fase folicular y de los folículos primordiales. No se ha observado quistes corticales, fibrosis estromal o hiperplasia de las células de la teca¹⁵.

El hirsutismo, es otra manifestación frecuente en la EC ya que se presenta hasta en un 60% de las pacientes. En este estado, existe un exceso del crecimiento del pelo terminal dependiente de andrógenos distribuido en la región de la barba, la espalda baja y el abdomen. Los andrógenos, ejercen efectos sobre el folículo piloso incrementando el tamaño y el diámetro del pelo en ciertas zonas. Así mismo, los andrógenos causan

acortamiento del pelo en el centro del cuero cabelludo¹⁵. El hirsutismo es entonces, un signo de hiperandrogenismo por incremento de su acción sobre los folículos pilosos. En las mujeres con EC la sobre estimulación de la ACTH sobre la esteroidogénesis y en particular sobre la androstendiona, ocasiona el hirsutismo^{16,17}.

El tratamiento en la EC consiste en la resección quirúrgica del adenoma hipofisario y ofrece posibilidades de curación en el 50 a 80% de los casos¹. En la mayoría de los pacientes la remisión bioquímica es seguida de una mejoría significativa de las manifestaciones clínicas, sin embargo en algunos casos es posible observar persistencia de algunas comorbilidades a pesar del éxito de curación de la Enfermedad de Cushing. En su estudio en pacientes con EC tratados con cirugía de hipófisis, Colao y colaboradores¹⁸, mostraron que después de un seguimiento de 5 años en 15 pacientes con criterios bioquímicos de curación, todos conservaron algunos factores de riesgo cardiovascular (73% sobrepeso u obesidad, 60% intolerancia a los carbohidratos, 40% HAS, 26.7% dislipidemia) y mayor grado de aterosclerosis cuando se comparó con un grupo control, debido a la persistencia de obesidad abdominal y/o al síndrome de resistencia a la insulina, con persistencia de adipocinas dando como resultado un estado de inflamación persistente¹⁹. La hipertensión remite en la mayoría de los pacientes después del tratamiento exitoso, pero puede persistir probablemente por remodelación microvascular y/o por hipertensión esencial. Otros posibles mecanismos incluyen: activación del sistema renina-angiotensina, aumento inotrópico cardiovascular y reactividad presora a sustancias vasoactivas (incluidas catecolaminas, vasopresina, angiotensina II y eritropoyetina) y supresión de mecanismos vasodilatadores, incluyendo la sintetasa de óxido nítrico, prostaciclina y la calicreín-cinasa. Existe cierta evidencia que sugiere que el déficit en la masa ósea puede ser revertido después de la remisión del hipercortisolismo. La actividad osteoblástica aumenta, por el incremento de los niveles de osteocalcina. Los estudios a largo plazo han demostrado una mejoría en densitometrías en pacientes tratados exitosamente, incluso en la normalización de éstas, después de un periodo de 9 años. La inhibición en la producción de esteroides, generalmente mejora los síntomas depresivos, aunque existe sintomatología residual en el primer año postoperatorio incluyendo problemas en las relaciones interpersonales, trastorno de ansiedad, irritabilidad y desmoralización. Hay estudios que evalúan la calidad de vida al año de la cirugía, mostrando mejoría en el humor pero no en la función cognitiva⁶.

Hasta donde nosotros sabemos no existen publicaciones en las que se determine si existe mejoría de las alteraciones presentes en la esfera reproductiva después de la cirugía de hipófisis. Nuestro centro es sitio de referencia de pacientes con EC y en un trabajo realizado por nuestro servicio, en donde se incluyeron a 46 mujeres con EC en las que se evaluó la persistencia o remisión de diferentes características clínicas de esta enfermedad después de la cirugía de hipófisis, se encontró que el 58.7% de las pacientes presentaron irregularidades menstruales al momento diagnóstico, mientras que el 51.2% tuvieron acné, y 84.1% hirsutismo. Del grupo de mujeres que tuvieron remisión de la EC se encontró persistencia de las irregularidades menstruales en 33.3%, mientras que el 15.8% persistió con acné, y el 12.5% con hirsutismo²⁰. Debido a estos antecedentes y a la poca información existente en la literatura, consideramos importante evaluar en forma integral las características clínicas de la función sexual en pacientes con EC después del tratamiento con cirugía de hipófisis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con Enfermedad de Cushing presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen los trastornos del eje reproductivo. Estudios previos han evaluado el resultado de la cirugía de hipófisis en ciertas variables metabólicas, óseas y de la esfera mental, mostrando que aunque exista remisión del hipercortisolismo es posible observar persistencia de algunas de estas alteraciones, sin embargo, no existen estudios en los que se analice si los trastornos del eje reproductivo se modifican después de la remisión del hipercortisolismo con cirugía de hipófisis.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características del perfil reproductivo en las pacientes con Enfermedad de Cushing antes y después de la cirugía de hipófisis?.

¿Es posible observar normalización de las alteraciones del eje reproductivo después de la remisión del hipercortisolismo con cirugía de hipófisis?.

HIPÓTESIS

Existen alteraciones en el perfil reproductivo de las mujeres con EC que se modifican después de la cirugía de hipófisis.

Las alteraciones del eje reproductivo presentes en la EC se normalizan después de la remisión del hipercortisolismo con cirugía de hipófisis.

OBJETIVOS

Describir las características clínicas del perfil reproductivo en mujeres con Enfermedad de Cushing antes y después de la cirugía hipofisaria

Analizar si existió normalización de las alteraciones del perfil reproductivo en las mujeres que tuvieron remisión del hipercortisolismo como resultado de la cirugía de hipófisis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Se evaluó el estado de cada una de las siguientes características del eje reproductivo antes y después de cirugía de hipófisis, definiendo si existió remisión, mejoría o persistencia, o bien el inicio de alguna alteración en forma postoperatoria.

- Acné
- Hirsutismo
- Irregularidades menstruales
- Infertilidad
- Pérdida gestacional

Se determinó si existió relación entre el nivel de cortisol urinario y las diferentes alteraciones en el patrón menstrual al diagnóstico y después del tratamiento con la cirugía de hipófisis.

MATERIALES Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio:

Observacional, retro-proyectivo, descriptivo.

2.- Universo del trabajo:

Mujeres con Enfermedad de Cushing en seguimiento por la clínica de Cushing del servicio de endocrinología que fueron tratadas con cirugía de hipófisis en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social desde enero del 1989 a julio del 2011.

3.- Descripción de variables:

Edad

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: años.

Definición conceptual: número de años cumplidos desde el nacimiento.

Definición operacional: edad antes y después del tratamiento.

Talla

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: centímetros.

Definición conceptual: estatura o altura de la persona.

Definición operacional: talla antes y después del tratamiento.

Peso

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: discreta.

Unidad de medición: kilogramos.

Definición conceptual: masa ponderada de un cuerpo.

Definición operacional: peso antes y después del tratamiento.

Índice de Masa corporal

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: discreta.

Unidad de medición: Kg/m².

Definición conceptual: producto del cociente entre el peso y la talla al cuadrado (Kg/m²).

Definición operacional: obtención del índice de masa corporal antes y después del tratamiento.

Inactividad de la Enfermedad de Cushing

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal categórica.

Definición conceptual: remisión del hipercortisolismo definido como: cortisol sérico medido a las 8:00 am bajo (< 5 µg/dL) y/o cortisol urinario normal (< 130 µg/dL) y/o cortisol sérico después de la administración de 1 mg de dexametasona menor a 1.8 µg/dL.

Edad de menarca

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: años.

Definición conceptual y operacional: edad a la que apareció la primera menstruación.

Ritmo menstrual

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Categorías: regular o irregular.

Definición conceptual: periodicidad en que se presenta la menstruación.

Definición operacional: ritmo menstrual antes y después del tratamiento en las siguientes categorías:

- Regular: 28±3 días.
- Irregular: cualquier otro ritmo.

Alteración menstrual

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: oligomenorrea, amenorrea, polimenorrea, proiopsomenorrea.

Definición conceptual: espectro clínico de variación de los ciclos menstruales.

Definición operacional: alteración menstrual antes y después del tratamiento, con las siguientes categorías:

- Oligomenorrea: ausencia de menstruación, no mayor a tres meses.
- Amenorrea: ausencia de menstruación por más de tres meses.
- Polimenorrea: antes de 26 días.
- Proiopsomenorrea: ciclos que varían entre menos de 26 días y más de 31 días.

Infertilidad

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Categoría: presencia o ausencia.

Definición conceptual: imposibilidad de concebir a un hijo naturalmente o de llegar a un embarazo a término después de un año de vida sexual activa.

Definición operacional: presencia o ausencia de infertilidad antes y después del tratamiento.

Pérdida gestacional

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Categoría: presencia o ausencia.

Definición conceptual: pérdida del producto la gestación durante cualquier trimestre del embarazo.

Definición operacional: pérdida gestacional antes y después del tratamiento.

Hirsutismo

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Categorías: presencia o ausencia.

Definición conceptual: incremento del vello corporal en áreas lampiñas o siguiendo un patrón de distribución masculino.

Definición operacional: se definió la presencia o ausencia del hirsutismo antes y después del tratamiento siguiendo la escala de Ferriman-Gallway ≥ 8 puntos.

Acné

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Categorías: presencia o ausencia.

Definición conceptual: enfermedad inflamatoria de la piel causada por una infección bacteriana, debido a cambios de las unidades pilosebáceas.

Definición operacional: se estableció si hubo presencia o ausencia de acné antes y después del tratamiento.

Perfil reproductivo normal

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal categórica.

Categoría: normal o anormal.

Definición conceptual: función gonadal normal (clínico y bioquímico).

Definición operacional: establecer si el perfil reproductivo es normal o anormal en la última evaluación, durante la fase folicular del ciclo, definida como: ciclos menstruales regulares (28 días \pm 3 días) con FSH (2.0-15 mU/mL), LH (1.1-11.6 mU/mL) y estradiol normal (20-350 pg/mL).

Perfil de menopausia

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal categórica.

Categoría: si o no.

Definición conceptual: ausencia de menstruación por más de un año, junto a FSH alta y estradiol bajo.

Definición operacional: se estableció si el perfil correspondió a la menopausia o no en la última evaluación definida como: ausencia de menstruación durante un año y FSH (> 30 mU/mL) y estradiol (< 20 pg/mL).

Hipogonadismo central

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal categórica.

Categoría: si o no.

Definición conceptual: gonadotropinas normales o bajas con estradiol bajo.

Definición operacional: establecer si el perfil reproductivo correspondió o no a hipogonadismo central en la última evaluación definida como: FSH (0.1-15 mU/mL), LH (0.1-11.6 mU/mL) bajo o normal y estradiol bajo (<20 pg/mL).

Síndrome de ovarios poliquísticos

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal categórica.

Categoría: si o no.

Definición conceptual: trastorno caracterizado por la presencia de al menos dos de las siguientes características: 1) anovulación crónica manifestada por oligo o anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico y/o 3) morfología de ovarios poliquísticos por ultrasonido.

Definición operacional: establecer si existió síndrome de ovarios poliquísticos o no en la última evaluación.

4.- Criterios de selección

a) Tamaño de la muestra

Carecemos de la información necesaria para calcular el tamaño de la muestra. Considerando que esta enfermedad tiene baja prevalencia y que el tamaño del efecto de los cambios bioquímicos sobre el eje reproductivo en la Enfermedad de Cushing en los pacientes después de la cirugía no es conocido, decidimos estudiar los registros disponibles de los pacientes intervenidos de enero de 1989 a julio del 2011.

Criterios de inclusión

- Mujeres con Enfermedad de Cushing que fueron tratadas en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI"

del IMSS, de enero de 1989 a julio del 2011, que continuaron en seguimiento por el servicio de endocrinología de esta unidad hospitalaria.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no contaron con la información completa en el expediente clínico.

Criterios de eliminación

- Registros de pacientes que carecieron de datos clínicos y bioquímicos completos.

5.- Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo a la distribución de las variables. La asociación se estableció entre variables categóricas con prueba de χ^2 , y entre variables cuantitativas continuas con prueba de U de Mann-Whitney. Se estableció diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.05$.

6.- Procedimientos

Recolección de datos

Se incluyeron pacientes con EC que tuvieron seguimiento en forma regular en el servicio de endocrinología del HE CMN Siglo XXI, y que fueron sometidas a cirugía de hipófisis como tratamiento primario de la enfermedad. Para cada caso se determinó el estado de actividad o inactividad del hipercortisolismo después de la cirugía.

Para el análisis retrospectivo se recabó la información mediante interrogatorio directo de la paciente y/o mediante la captura de los datos presentes en el expediente clínico en relación a la presencia o ausencia de alteraciones en el área reproductiva (alteraciones menstruales, hirsutismo, acné y si hubo o no infertilidad y/o pérdidas

gestacionales) presentes al momento del diagnóstico y 6 a 12 meses después de la cirugía. En un subgrupo de pacientes que mantuvieron inactividad de la EC durante todo el seguimiento, se tomaron en cuenta los datos presentes en dos momentos diferentes de la evaluación postoperatoria: a) Evaluación temprana: 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis y b) Evaluación tardía: información recabada durante la última consulta hospitalaria. En cada caso se determinó si el perfil reproductivo correspondió a: 1) perfil reproductivo normal, 2) hipogonadismo central, 3) síndrome de ovarios poliquísticos o 4) menopausia. Para el análisis prospectivo se realizó la misma evaluación clínica descrita con anterioridad al diagnóstico y después de la cirugía de hipófisis.

Se obtuvo mediante la captura del expediente el nivel de cortisol urinario al momento del diagnóstico y 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis, esto con el fin de relacionar el promedio de cortisol urinario entre los diferentes patrones menstruales antes y después de la cirugía de hipófisis.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio clínico observacional y descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención adicional al tratamiento habitual de los pacientes por lo que de acuerdo con la Ley General de Salud se considera sin riesgo a los participantes.

RECURSOS

Los recursos humanos para este trabajo fueron, el investigador principal, tutor, asesores. Los recursos materiales fueron aquellos con los que en forma habitual cuenta el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, como consultorio médico y expedientes clínicos.

RESULTADOS

Se analizó un total de 50 pacientes con EC, la media \pm DE de edad fue de 39.3 ± 9.4 años, peso de 85.2 ± 17.4 Kg y un índice de masa corporal (IMC) de 35.4 ± 6.8 Kg/m² al diagnóstico. El 8% tuvieron peso normal, 14% sobrepeso, 24% obesidad grado I, 32% obesidad grado II y 22% obesidad grado III (tabla 1). Seis a doce meses después de la cirugía de hipófisis, las pacientes mostraron una reducción significativa en el peso a 70.9 ± 14.9 Kg ($p < 0.001$) y en el IMC a 29.2 ± 6 Kg/m² ($p < 0.001$), observando un mayor número de pacientes con sobrepeso (tabla 1). De las 50 pacientes evaluadas, se encontró que 4 estaban en menopausia y 2 habían sido sometidas a histerectomía. De las 44 restantes, 36 (81.8%) tuvieron irregularidades menstruales: 34.09 % oligomenorrea, 34.09% amenorrea, 9.09% polimenorrea y 4.5% proiopsomenorrea (tabla 2). Seis a doce meses después del tratamiento, una paciente más había sido sometida a histero-ooforectomía bilateral, 26 de las 43 restantes (60.4%), tuvieron ciclos menstruales normales, mientras que en 17 (39.5%) fueron irregulares ($p < 0.05$): 20.9% tenía oligomenorrea, 6.9% amenorrea y 11.5% polimenorrea (tabla 2).

Al momento del diagnóstico de la EC 8 de 32 (25%) pacientes con vida sexual activa tuvieron infertilidad. Se contó con información respecto a antecedentes obstétricos en 45 pacientes, 32 de las cuales tuvieron embarazos, con pérdida gestacional en 8 (25%) pacientes. Seis a doce meses después de la cirugía de hipófisis ninguna paciente reportó infertilidad o pérdida gestacional.

Cuarenta y tres pacientes (86%) tuvieron hirsutismo al momento del diagnóstico, el cual persistió en un menor número de pacientes en la evaluación realizada 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis, N= 20 (40%) ($p < 0.02$) (figura 1).

Veintiséis pacientes (52%) tuvieron acné al momento del diagnóstico, el cual persistió solo en 8 (16%) ($p < 0.003$) en la evaluación realizada 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis (figura 1).

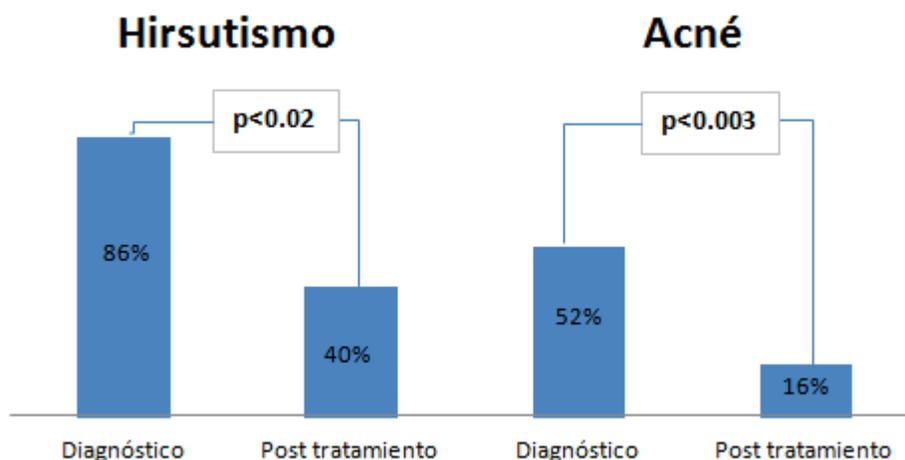
Tabla 1. Distribución de peso, antes y después de la cirugía hipofisaria.

	Bajo Peso	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III
Diagnóstico N (%)	0	4 (8)	7 (14)	12 (24)	16 (32)	11 (22)
Tratamiento N (%)	1 (2)	13 (26)	14 (28)	12 (24)	1 (18)	1 (2)

Tabla 2. Características de los ciclos menstruales antes y después de la cirugía hipofisaria.

	Diagnóstico N=44	Tratamiento N=43	<i>p</i>
NORMAL, N (%)	8 (18.18)	26 (60.46)	$p < 0.05$
OLIGOMENORREA, N (%)	15 (34.09)	9 (20.93)	$p < 0.05$
AMENORREA, N (%)	15 (34.09)	3 (6.97)	$p < 0.05$
POLIMENORREA, N (%)	4 (9.09)	5 (11.62)	<i>NS</i>
PROIOPSOMENORREA, N (%)	2 (4.54)	0	<i>NS</i>

Figura 1. Proporción de pacientes con hirsutismo y acné, antes y después de la cirugía hipofisaria.



Durante la evaluación bioquímica realizada después de la cirugía hipofisaria, se encontró que 40 pacientes estaban inactivas y 10 persistían con actividad de la EC. Después de excluir a aquellas que en la última evaluación realizada en consulta tuvieron el antecedente de histerectomía, persistencia de actividad o reactivación de la EC, el análisis de 18 pacientes que se mantuvieron inactivas durante todo el estudio mostró lo siguiente: media \pm DE de edad de 36.9 ± 7.2 años, peso de 87.3 ± 14.08 Kg y un IMC de 35.74 ± 5.15 Kg/m² al diagnóstico. El 11.1% tuvieron sobrepeso, 38.8% obesidad grado I, 33.3% obesidad grado II y 16.6% obesidad grado III (tabla 3). Seis a doce meses después de la cirugía de hipófisis, las pacientes mostraron una reducción significativa en el peso a 73.08 ± 13.1 Kg y en el IMC de 29.4 ± 5.27 Kg/m² ($p < 0.003$) (tabla 3). Por otro lado, en la última evaluación realizada en consulta, la media \pm DE del peso fue 75.1 ± 14.3 Kg y un IMC de 30.9 ± 5.5 Kg/m² (tabla 3). Al diagnóstico 16 pacientes (88.88%), tuvieron irregularidades menstruales: 8 (44.4%) oligomenorrea, 4 (22.2%) amenorrea, 2 (11.1%) polimenorrea y 2 (11.1%) proiopsomenorrea (tabla 4). Seis a doce meses después de la cirugía, 15 (83.3%) pacientes tuvieron ciclos menstruales normales mientras que en 3 (16.6%) fueron irregulares ($p < 0.06$): 2 (11.1%) oligomenorrea, 1 (5.5%) polimenorrea (tabla 4). En la última evaluación, 7 (38.8 %) pacientes tuvieron irregularidades menstruales: 2 debido a menopausia, 4 asociadas a síndrome de ovarios poliquísticos y una a hipogonadismo central (tabla 5).

Trece de las 18 pacientes inactivas tuvieron vida sexual activa, existiendo el antecedente de infertilidad al momento del diagnóstico de la EC sólo en una (7.69%). Se reportó pérdida gestacional en 3 (25%) de un total de 12 pacientes en las que existió antecedente de embarazos. No se reportó infertilidad ni pérdida gestacional en ningún momento de la evaluación después de la cirugía de hipófisis.

En las 18 pacientes (100%) existió hirsutismo al momento del diagnóstico, el cual persistió en un menor número en la evaluación realizada 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis $N= 8$ (44.4%) ($p < 0.03$), siendo todavía menor en la última evaluación: 4 (22.2%).

Diez pacientes (55.5%) tuvieron acné al momento del diagnóstico, el cual persistió en un menor número de pacientes en la evaluación realizada 6 a 12 meses después de la cirugía de hipófisis $N= 3$ (16.6%) ($p < 0.09$). En la última evaluación ninguna de las 18 pacientes tuvo acné.

Tabla 3. Distribución de peso antes y después de la cirugía hipofisaria (evaluación temprana y tardía) en 18 pacientes inactivas.

	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III
Diagnóstico N (%)	0	2 (11.11)	7 (38.88)	6 (33.33)	3 (16.66)
Evaluación. Temprana N (%)	4 (22.22)	4 (22.22)	8 (44.44)	2 (11.11)	0
Evaluación Tardía N (%)	2 (11.76)	6 (35.29)	4 (23.52)	4 (23.52)	1 (5.88)

Tabla 4. Características de los ciclos menstruales antes y después de la cirugía hipofisaria (evaluación temprana y tardía) en 18 pacientes inactivas.

	Diagnostico N = 18	Evaluación Temprana N = 18	Evaluación Tardía N = 18	<i>P</i>
NORMAL, N (%)	2(11.11)	15(83.33)	11(61.1)	<i>p</i> < 0.06
OLIGOMENORREA, N (%)	8(44.44)	2(11.11)	5(27.7)	<i>p</i> < 0.06
AMENORREA, N (%)	4(22.22)	0	1(5.5)	<i>p</i> < 0.06
POLIMENORREA, N (%)	2(11.11)	1(5.5)	1(5.5)	<i>NS</i>
PROIOPSOMENORREA N (%)	2(11.11)	0	0	<i>NS</i>

Figura 2. Hirsutismo y acné, antes y después de la cirugía hipofisaria en 18 pacientes inactivas.

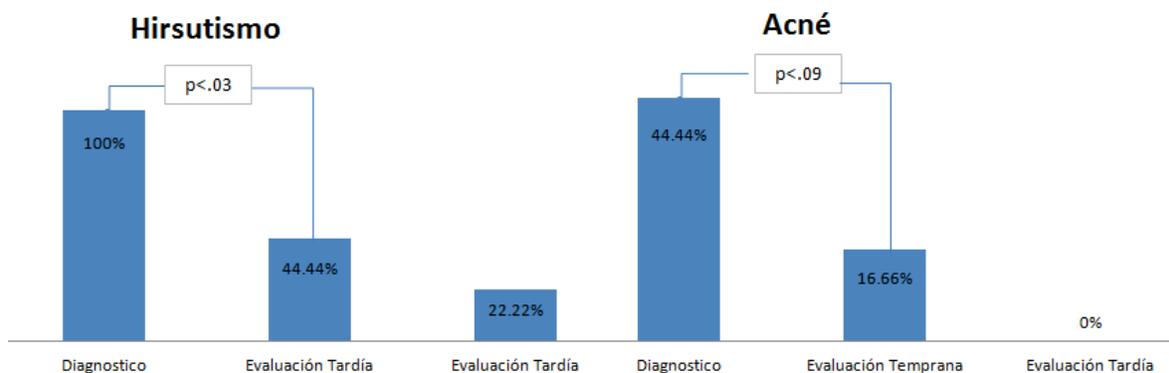


Tabla 5. Características clínicas antes y después de la cirugía hipofisaria (evaluación temprana y tardía) en 18 pacientes inactivas.

VARIABLE	DIAGNÓSTICO	EVALUACIÓN TEMPRANA	EVALUACIÓN TARDÍA
Peso Kg (±SD)	87.36 ± 14.08	73.08 ± 13.18	75.11 ± 14.30
IMC Kg/m2 (±SD)	35.74 ± 5.15	29.42 ± 5.27	30.95 ± 5.58
Ritmo normal N (%)	2 (11.11)	15 (83.33)	11 (61.1)
Oligomenorrea N (%)	8 (44.44)	2 (11.11)	5 (27.8)
Amenorrea N (%)	4 (22.22)	0	1 (5.5)
Otra N (%)	2 (11.11)	0	1 (5.5)
Polimenorrea N (%)	2 (11.11)	1 (5.55)	0
Hirsutismo N (%)	18 (100)	8 (44.44)	4 (22.22)
Acné N (%)	10 (55.55)	3 (16.66)	0

No hubo diferencia en el nivel de cortisol urinario y la presencia o ausencia de irregularidades menstruales al diagnóstico (figura 3). Después de la cirugía el promedio de cortisol urinario fue de 85.23 $\mu\text{g/dL}$, observando diferencia significativa entre el grupo de pacientes con ciclos menstruales normales y el grupo con oligomenorrea ($p < 0.03$) (figura 4).

Figura 3. Diferencia del nivel de cortisol urinario entre los diferentes patrones menstruales al diagnóstico.

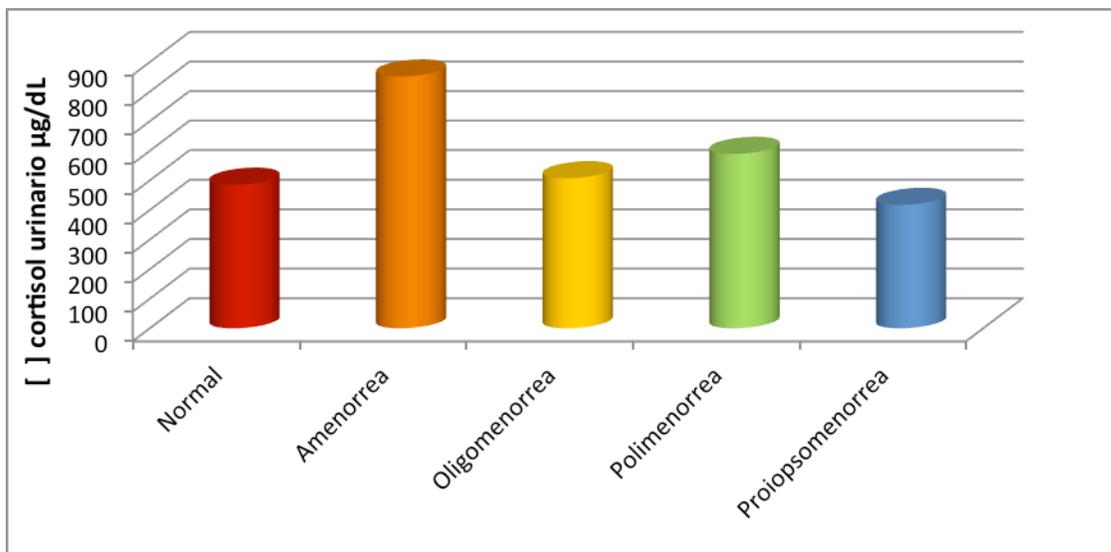
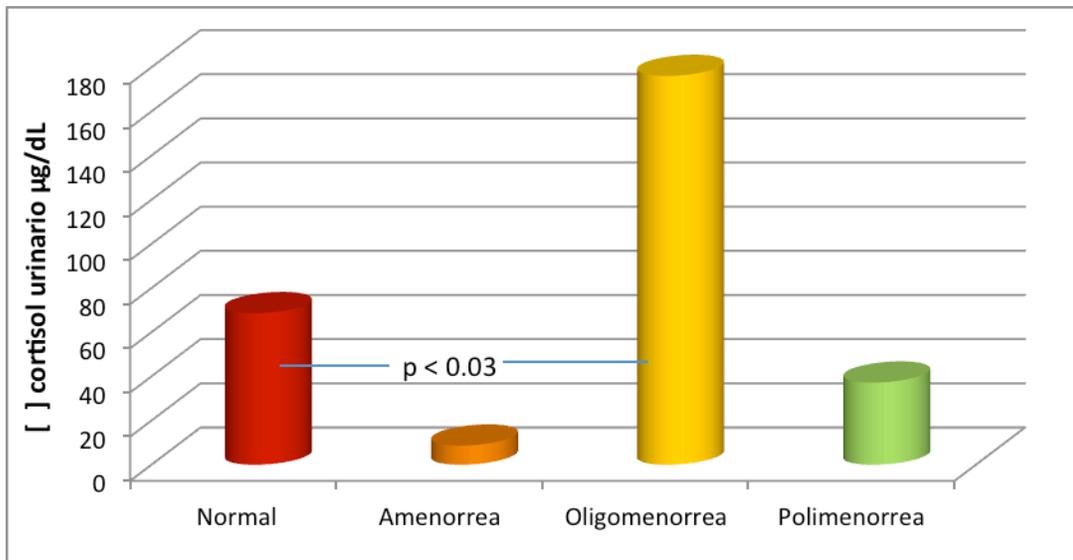


Figura 4. Diferencia del nivel de cortisol urinario entre los diferentes patrones menstruales después de la cirugía hipofisaria.



DISCUSIÓN

La Enfermedad de Cushing es una entidad de baja prevalencia y hasta donde nosotros sabemos no existen publicaciones en las que se determine si existe mejoría en las alteraciones que se presentan en la esfera reproductiva en mujeres, después de la cirugía de hipófisis.

Tal y como lo demostró Lado-Abeal y colaboradores⁷, las manifestaciones clínicas en mujeres con EC son semejantes al síndrome de ovarios poliquísticos ya que también presentan obesidad, oligomenorrea o amenorrea, hirsutismo, niveles bajos séricos de globulina fijadora de esteroides sexuales, aumento de los niveles de andrógenos circulantes y respuesta exagerada a la estimulación con la hormona liberadora de gonadotropinas. Sin embargo, la apariencia histológica de los ovarios en la EC difiere al del SOP. En la EC existe una marcada disminución en todas las fases de los folículos primordiales, ausencia de estroma hiperplásico cortical, luteinización, fibrosis así como una tendencia a la disminución del tamaño ovárico, lo que sugiere falta de estimulación de las gonadotropinas. En ese mismo trabajo, el autor demostró que el nivel de gonadotropinas es inapropiadamente bajo para el nivel de estradiol sérico, indicando que la causa de las alteraciones menstruales en EC, son secundarias a hipogonadismo hipogonadotrópico. En contraste con el SOP en donde usualmente se observa un aumento de la hormona luteinizante.

Una vez que remite el hipercortisolismo, la función gonadal se restablece. Luton y colaboradores²¹ demostraron que los niveles de testosterona y gonadotropinas se restablecieron en 12 pacientes hipogonádicos que tuvieron EC, después de la cirugía hipofisaria. Jeffcoate²² y Verhelst²³ observaron que la normalización del cortisol con el uso de metirapona en mujeres con EC se asoció con la normalización de los ciclos menstruales a pesar del aumento en los andrógenos circulantes que se asocia a esta terapia. En nuestro trabajo encontramos que después de la cirugía de hipófisis, disminuyó significativamente el número de pacientes que tenían alteraciones menstruales, ya que 26 (60.46%) tuvieron ciclos menstruales normales y 17 (39.5%) persistieron o iniciaron alguna irregularidad menstrual.

Al diagnóstico, el promedio de cortisol urinario en los diferentes grupos menstruales fue semejante. Después de la cirugía de hipófisis, el promedio de cortisol

urinario disminuyó en todos los grupos. Esta disminución se asoció con cambio de patrón menstrual anormal hacia patrón normal en muchas pacientes, por lo que la normalización de los ciclos menstruales estuvo estrechamente relacionada con la disminución en el promedio de cortisol urinario que se observó después del tratamiento.

Asociadas a las alteraciones secundarias al hipercortisolismo, encontramos también que la mayor parte de nuestras pacientes tuvieron datos de hiperandrogenismo clínico al momento del diagnóstico ya fuera hirsutismo y/o acné. El hirsutismo se presentó en 86% de las pacientes y el acné en el 52%. Después de la cirugía, disminuyeron significativamente a 40% ($p < .02$) en hirsutismo y 16% ($p < .003$) en acné.

Otro dato importante del presente estudio fue identificar que la mayoría de las pacientes mostraban obesidad al momento del diagnóstico. La media \pm DE de peso fue de 85.2 ± 17.4 Kg, IMC 35.4 ± 6.8 Kg/m², con mayor proporción de pacientes con obesidad grado II. Una vez operadas, las pacientes tuvieron una disminución significativa en el peso a 70.9 ± 14.9 Kg ($p < .001$) e IMC a 29.2 ± 6.0 Kg/m² ($p < 00.1$).

CONCLUSIONES

En nuestro trabajo encontramos que durante el diagnóstico de la EC, las irregularidades menstruales están presentes hasta en el 80% de las pacientes. Por su elevada prevalencia y por la posible repercusión deletérea sobre la masa ósea y sobre la fertilidad por disminución o ausencia de esteroides sexuales, consideramos necesario interrogar al diagnóstico sobre su presencia o ausencia, ya que estos aspectos contribuyen a la morbilidad y a la salud reproductiva en las pacientes con EC. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad, ofrece posibilidades de mejoría, incluso de remisión de las alteraciones menstruales y de los datos clínicos de hiperandrogenismo en la mayoría de las pacientes, incluso cuando no hubo remisión del hipercortisolismo. Sin embargo, en un menor grupo de pacientes, las alteraciones menstruales persisten e incluso pueden recurrir. Por lo tanto, falta investigar si otros factores además del hipercortisolismo, intervienen en la irregularidad de los ciclos menstruales en esta enfermedad, ya sea de forma temprana en la historia natural de la entidad tal y como podría ser la hiperprolactinemia que comúnmente se asocia a la EC, el síndrome de ovarios poliquísticos con o sin resistencia a la insulina y/o a hiperandrogenismo bioquímico o bien, que se trate de una consecuencia de la exposición prolongada a glucocorticoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, Mercado-Atri M, Gómez-Pérez F, Vergara-López A et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007, 15:2-10.
2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. *Principios de Medicina Interna de Harrison*. McGraw-Hill Interamericana- Editores 2009, 17ª ed. 2256-61.
3. Lindholm J, Juul S, Jogensen 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: 117-123.
4. Ambrosi B, Faglia G. Multicenter pituitary tumor study group, Lombardia region. Pituitary adenomas: new trends in basic & clinical research. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991: 159-168.
5. Extabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol* 1994, 40: 479-484.
6. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593-5602.
7. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arno J, Newell-Price JDC, Perry LA, Grossman AB, Besser GM et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen level. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 3083-3088.
8. Boccuzzi G, Angeli A, Bisbocci D, Fonzo D, Giadano GP, Ceresa F. Effect of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotropins in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40 (5): 892-5.
9. Odgiri E, Yamanaka Y, Ischiwatari N, Jibiki K, Demura R, Demura H et al. Studies on pituitary-gonadal function in patients with Cushing's syndrome. *Endocrinol Jpn* 1988, 35 (3): 421-7.

10. Hayashi KT, Moberg GP. Influence of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis on menstrual cycle and the pituitary responsiveness to estradiol in the female Rhesus monkey. *Biology of Reproduction* 1990, 42: 260-265.
11. Dubey AK, Plant TM. A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male rhesus monkeys mediated by interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release. *Biology of Reproduction* 1985, 33: 423-421.
12. Ahima RS, Harlan RE. Glucocorticoid Receptor in LHRH neurons. *Neuroendocrinology* 1992, 56: 845-850.
13. Samuels MH, Luther M, Henry P, Ridgway EC. Effects of hydrocortisone on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78(1): 211-5.
14. Saketos M, Sharma N, Santoro NF. Supression of hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids. *Biology of Reproduction* 1993, 49: 1270-1276.
15. Iannaccone A, Gabrilove JL, Sohal AR, Soffer LJ. The ovaries in Cushing's Syndrome. *NEJM* 1959, 261(16): 775-780.
16. Harrison S, Somani N, Bergfeld WF. Update on the management of hirsutism. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010, 77(6): 388-398.
17. Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005, 10: 205-208.
18. 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 care. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2264-2672.
19. Barahoma MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernández-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM et al. Persistent body fat mass and inflammatory markers after long term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 3365-3371.
20. Martinez N. Respuesta clínica después del tratamiento primario con cirugía de hipófisis en pacientes con enfermedad de Cushing. Proyecto de Tesis-IMSS. 2010.
21. Luton JP, Thieblot P, Valcke JC, Mahoudeau JA, Bricaire H. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 45: 488-495.

22. Jeffcoate, WJ, Rees LH, Tomlin S, Jones AE, Edwards CR, Besser GM. Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. *Br Med J* 1977, 2: 215-217.

23. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991, 35: 169-178.

Hoja de Recolección de Datos



ENFERMEDAD DE CUSHING – ENDOCRINOLOGÍA REPRODUCTIVA

FECHA:

NOMBRE			
NO. DE AFILIACION			
FECHA DE NACIMIENTO			
EDAD			
DATOS CLINICOS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO (6 A 12 M)	TRATAMIENTO (ACTUAL)
PESO			
TALLA			
IMC			
TRATAMIENTOS (FECHAS)			
TIEMPO DE CURACIÓN	(EN MESES DESDE ULTIMO TX)		

ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

MENARCA: edad () año () FECHA DE INICIO DE VIDA SEXUAL: edad () año ()

	AL DIAGNÓSTICO	FECHA	6 a 12 m	FECHA	ACTUALMENTE	FECHA
RITMO						
TIPO DE ALTERACIÓN						
INFERTILIDAD						
PERDIDAS GESTACIONALES						

Puntaje: HIRSUTISMO (VER ATRÁS)

AL DIAGNÓSTICO	FECHA	6 a 12 m	FECHA	ACTUALMENTE	FECHA

ACNÉ (si o no)

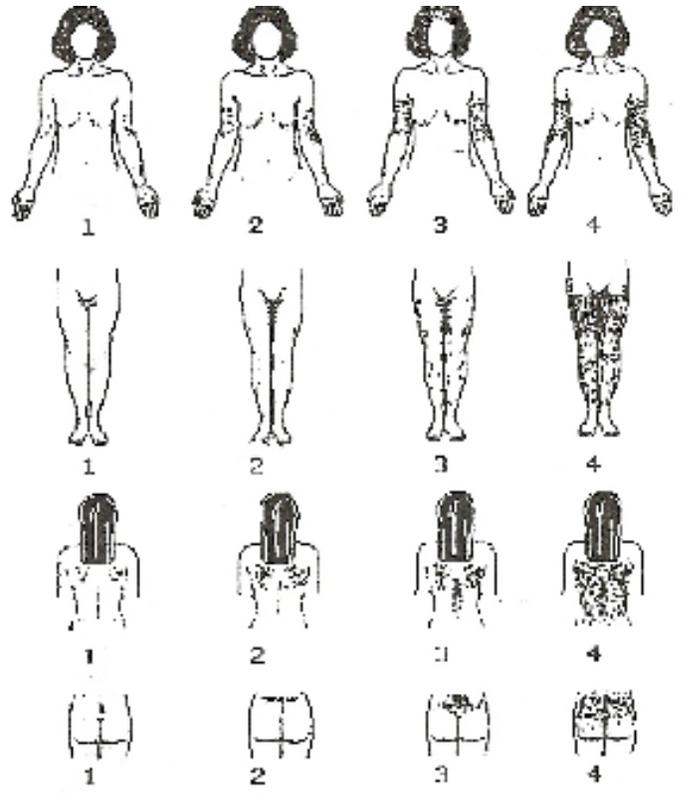
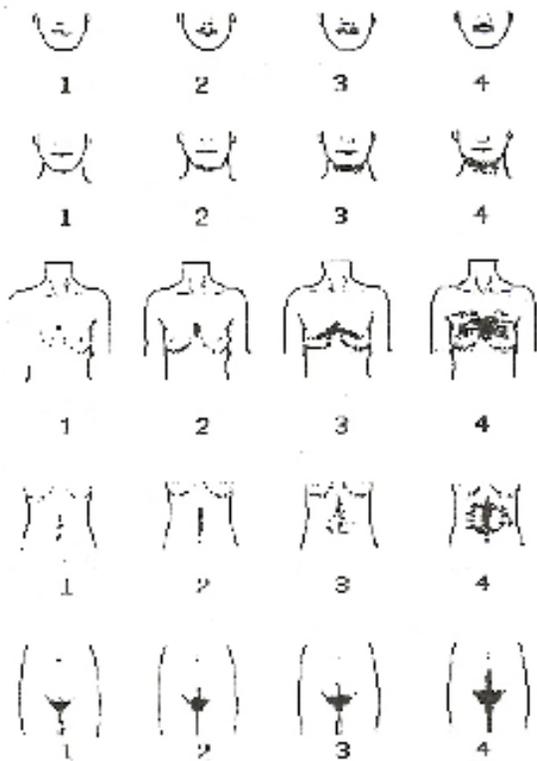
AL DIAGNÓSTICO	FECHA	6 a 12 m	FECHA	ACTUALMENTE	FECHA

FUR: / / (día/mes/año) DIA DEL CICLO _____ SE INDUJO CICLO SI NO
 MENSTRUO SI NO (2 a 7)

LABORATORIO	DIAGNÓSTICO	FECHA	POST TRATAMIENTO	FECHA
CORTISOL				
CORTISOL POST 1 MG				
CORTISOL URINARIO				

USG OVÁRICO (fecha):

DIAGNÓSTICO



TRATAMIENTO

