



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TITULO

**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON DIABETES INSÍPIDA CENTRAL
POSTOPERADOS DE ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES**

R-2017-3601-137

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DR. DAVID ABRAHAM BERNÉS TORRES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA



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.

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante
COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 14/06/2017

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CONDIABETES INSÍPIDA CENTRAL POSTOPERADOS
DE ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3601-137

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

DR. DIANA G. MENEZ DIAZ.

JEFE DE LA DIVISION DE EDUACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. MARIA EUGENIA GALVÁN PLATA.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA.

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA.

ALUMNO

Dr. David Abraham Bernés Torres

R4 de Medicina Interna

Matricula: 98386516

Correo: davidbernes_88@hotmail.com teléfono: 5534555227

Residente de Medicina Interna Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

MC Guadalupe Vargas Ortega.

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: gvargas_ortega@hotmail.com

Teléfono: 56276900 ext. 21551 celular: 55 22476939

INVESTIGADOR ASOCIADO

MC Baldomero José Gregorio González Virla.

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: baldogonzal@hotmail.com

Teléfono: 56276900 ext. 21551 celular: 55 29008728

ÍNDICE

| | |
|----------------------------|----|
| Resumen | 5 |
| Antecedentes | 7 |
| Pregunta de investigación | 17 |
| Planteamiento del problema | 17 |
| Justificación | 17 |
| Objetivos | 18 |
| Material y métodos | 18 |
| Criterios de selección | 18 |
| Variables de interés | 19 |
| Descripción del estudio | 23 |
| Análisis estadístico | 24 |
| Factibilidad | 24 |
| Aspectos éticos | 24 |
| Cronograma de actividades | 26 |
| Bibliografía | 27 |
| Anexos | 32 |

RESUMEN

“CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON DIABETES INSÍPIDA CENTRAL POSTOPERADOS DE ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES”

Introducción: Los adenomas hipofisarios incluyen hasta el 15% de todos los tumores intracraneales. La cirugía de hipófisis es el tratamiento de elección para los tumores hipofisarios no funcionales. La morbimortalidad con este tratamiento oscila del 10-40% dependiendo del abordaje quirúrgico que se elija. En cuanto a las complicaciones postquirúrgicas se han reportado un alta incidente en trastornos relacionados con la hormona antidiurética. Los factores relacionados al riesgo de diabetes insípida postoperatoria incluyen la edad, el sexo masculino, gran masa, el tamaño del tumor, fistula de líquido cefalorraquídeo y cirugías previas.

Objetivo: Establecer cuáles son las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con macroadenomas de hipófisis no funcionales que presentan diabetes insípida central posterior a la cirugía hipofisiaria.

Material y métodos: Se realizara un estudio observacional descriptivo del Servicios de Endocrinología y Neurocirugía del Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS que incluirá pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de MAHNF operados de hipófisis durante el periodo comprendido de Enero de 2016 a Mayo del 2017 donde se evaluara los factores asociados a la presentación de diabetes insípida postquirúrgica.

Análisis estadístico: Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizo estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acordes a la distribución de cada una de las variables. Se establecerá normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó la prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Resultados: Se reclutaron 117 pacientes valorado en consulta externa de Endocrinología y Neurocirugía en las fechas descritas en la metodología, los cuales cumplieron los criterios de inclusión. La media de edad de los pacientes fue de 52,76 años (+- 13.49), con una edad máxima de 89 años y una mínima de 22 años. Fueron 61 hombres y 56 mujeres en total. 57 pacientes de los 117 (48%) presentaron diabetes insípida postquirúrgica. Dentro de los factores que se asociaron el más significativo en nuestro corte fue el tamaño tumoral, es decir la relación de macroadenomas, fue del 15% presenta DI como complicaciones postquirúrgica. En cuanto a la fistula de líquido cefalorraquídeo, se encontró una relación en torno al 10%, por lo tanto la relación que guarda podrá tomarse en consideración como factor de riesgo asociado al desarrollo de DI.

Discusión y conclusiones. En revisiones previas encontramos una incidente de hasta 20% de complicaciones postquirúrgicas en relación a alteraciones hidroelectrolíticas, trastornos del sodio y DI en varios estudios. En nuestro estudio llegamos a identificar una incidencia mucho más elevada en relación a la presencia de caso que cumplieron con los criterios de DI, relación en hasta un 49% en los 117 casos analizados, lo cual sugiere una alta incidencia. Dentro de los factores que se asociaron el más significativo en nuestro corte fue el tamaño tumoral.

En nuestro análisis hemos podido constatar que existe diferentes variables que puede contribuir al desarrollo de DI, entre los que destaca la masa tumorales y lesiones como coexistentes como fistula de líquido cefalorraquídeo.

Debido a lo anterior nos obliga a una vigilancia estrecha del periodo postoperatorio de este tipo de paciente, al identificar una alta incidencia de patrones y trastornos asociados al sodio.

ANTECEDENTES

La patología hipofisaria es compleja y el diagnóstico en ciertas ocasiones puede requerir un alto nivel de sospecha, la patología tumoral es predominante e incluye adenomas, craneofaringiomas, meningiomas y otros tumores intracraneales así como enfermedades vasculares e infiltrativas, ocasionando un amplio espectro de sintomatología asociados al efecto de masa o alteraciones hormonales; tal es el caso de los adenomas los cuales se clasifican en funcionantes o no funcionantes dependiendo de esta asociación hormonal. En otras ocasiones son hallazgos como incidentalomas que sin embargo requiere seguimiento y escrutinio. En general los adenomas hipofisarios no funcionales más comunes son los macroadenomas, no existe un predominio según el género y la frecuencia es más alta en edades comprendidas entre 25-60 años. A pesar de que son lesiones muy frecuentes en ocasiones no todos requieren tratamiento quirúrgico. ¹⁻³

La decisión terapéutica va depender de varios factores involucrados entre los que destacan: el tamaño, el efecto de masa, la función endocrina, entre otros. Cabe señalar que el tratamiento de elección es la intervención quirúrgica, sin embargo no siempre curativa, siendo común la recidiva tumoral, por lo que es necesario otro tipo de opciones terapéuticas coadyuvantes o un nuevo evento quirúrgico. Es importante recalcar que la decisión de tratamiento quirúrgico conlleva riesgo de complicaciones asociadas, entre ellas alteraciones en la regulación hídrica como la diabetes insípida postquirúrgica por lo que en este estudio se evaluará los factores asociados a esta complicación. ⁴

A manera general en relación de la anatomía tenemos que la glándula hipofísis pesa uno 600 mg y se ubica en la silla turca, en situación ventral al diafragma selar, consta de 2 lóbulos que difieren desde el punto de vista anatómico y funcional: anterior y posterior. Las células nerviosas del hipotálamo sintetizan hormonas específicas que estimulan o inhiben la secreción de las hormonas hipofisarias y que se secretan directamente hacia los vasos portales del tallo hipofisario. La neurohipofísis o hipofísis posterior, está formada por axones que se originan en grandes cuerpos celulares situados en los núcleos supraópticos y paraventricular del hipotálamo. Produce 2 hormonas: 1) arginina vasopresina (AVP) conocida también como hormona antidiurética y 2) oxitocina. La AVP actúa sobre los túbulos renales reduciendo la pérdida de agua al concentrar la orina. La deficiencia de AVP causa diabetes insípida, que se caracteriza por la producción de grandes cantidades de orina diluida. ⁵

ADENOMAS HIPOFISIARIOS Y CIRUGIA HIPOFISIARIA.

Los adenomas hipofisarios constituyen del 10 a 15% de todos los tumores intracraneales, tienen una prevalencia en autopsias del 10% hasta el 20%, en otros estudios se indica su incidencia hasta en un 16% en la población general, su frecuencia aumenta con la edad y hasta el 20% tienen adenomas a los 80 años. De todos los adenomas solamente de 6% al 8% agrandan la silla turca y 2-8 en 100,000 individuos por año buscan atención médica por sintomatología hormonal o de compresión, sin embargo, de todos aquellos casos que clínicamente son sugestivos de adenomas, 9-10% no lo son por lo que es importante realizar un diagnóstico diferencial. ⁶⁻⁷

El tratamiento de primera línea para la mayoría de los adenomas no funcionales es la resección quirúrgica; sobre todo en pacientes con síntomas, déficit visual, oftalmoplejia, compresión del nervio óptico, disfunción endocrinológica incluyendo hipopituitarismo o hiperprolactinemia así como apoplejía hipofisaria, cefalea de difícil control o síntomas neurológicos relacionados con la compresión del tumor. El desarrollo en los últimos años de las vías transesfenoidal y transcraneal a la silla turca ha permitido la descompresión directa del tumor y el alivio sintomático rápido con bajas tasas de complicaciones en la mayoría de series. En el caso de las rutas hacia el seno esfenoidal, se han descrito las vías transantral, transmaxilar, sublabial y endonasal. Las dos primeras rara vez se emplean en la actualidad, mientras que la endonasal transesfenoidal es la ruta preferida para remover más del 90% de las lesiones de la silla turca. El manejo del macroadenoma de hipófisis es realmente un reto dada la complejidad de estructuras neurovasculares que rodean la región selar, con las subsecuentes complicaciones que se pueden presentar. Recientemente se publicó un estudio retrospectivo multicentrico de 1977 al año 2015 en donde se identificó que la cirugía endonasal resulta en un predictor positivo para curación completa. Siendo además viable la vía endoscópica en cuanto a la resección de mayor volumen de la masa y asociado a mejoría de la sintomatología, así como la vía por la que menos se producen complicaciones, como menor pérdida sanguínea, fiebre, menor días de estancia hospitalaria y menos asociación a trastornos de líquidos y electrolitos⁸

11

HORMONA ANTIDIURÉTICA.

La AVP se produce en la neurohipofisis, y la acción de esta es regulada primordialmente por la presión osmótica efectiva de los líquidos corporales. Este control es mediado por células hipotalámicas especializadas llamadas

osmorreceptores, que son sumamente sensibles a los cambios mínimos en la concentración plasmática de sodio y ciertos solutos. Debido a esto modificaciones en la osmolaridad plasmática actúan como inhibidores o estimulantes para la liberación de AVP. La osmolaridad y concentración absoluta de sodio que origina una concentración plasmática máxima y mínima efectiva de AVP varía de persona a persona, al parecer por influencias genéticas sobre el ajuste y la sensibilidad del sistema. Sin embargo el umbral promedio punto de ajuste de la secreción de AVP corresponde a una osmolaridad plasmática cercana a 280 mosmol/L o a una concentración de sodio alrededor de 135 meq/L; en condiciones normales, una concentración de 2 a 4% mayor resulta en antidiuresis máxima. ¹¹⁻¹²

El efecto antidiurético se logra aumentando la permeabilidad hidroosmótica de las células que reviste los túbulos distales y los conductos colectores de la medula renal. En ausencia de AVP estas células son impermeables al agua y reabsorben una cantidad mínima del volumen relativamente grande de líquido filtrado y diluido que les llega desde la parte proximal de la nefrona. El resultado es la excreción de grandes volúmenes (hasta 0.2 ml/kg/min) de orina muy diluida, con densidad de 1.000 y osmolaridad cercana a 50 mosmol/L. La acción de la AVP es mediada por los receptores V2 acoplados con proteína G sobre la superficie serosa de la célula, activación de la adenilciclase e inserción en la superficie laminar de conductos de agua compuestos por una proteína que recibe el nombre de acuaporina 2 (AQP2). Los receptores V2 y la acuaporina 2 son codificados por genes en los cromosomas Xq28 y 12q13, de manera respectiva. Durante la cirugía hipofisaria y como se verá más adelante la lesión a las neuronas hipofisarias del tallo debido a manipulación o déficit de aporte sanguíneo puede predisponer a deficiente de la AVP produciendo diabetes Insípida. ¹²

DIABETES INSIPIIDA POSTQUIRURGICA

La poliuria hipotónica es una complicación muy común de la cirugía transesfenoidal que ocurre en 18-31% de los pacientes después de la cirugía.⁴ Los factores relacionados el riesgo de diabetes insípida postoperatoria incluyen temprana edad, el sexo masculino, gran masa intraselar, pérdida de líquido cefalorraquídeo y la resección de ciertos tipos de lesiones, incluyendo craneofaringiomas, quistes de Rathke y la hormona corticotropina que secretan los adenomas hipofisarios.⁴⁻²³ El curso de la diabetes insípida postoperatoria puede ser transitoria, permanente, o trifásico, como se describe en estudios clásicos de la transección del tallo pituitario.¹³

En la mayoría de los casos, la enfermedad es transitoria; Sólo el 2-10% de los pacientes manifiestan poliuria prolongada, este síntoma es principalmente un resultado del hecho de que la diabetes insípida es permanente sólo si más de 80 a 90% de la arginina vasopresina (AVP) secretoras de las neuronas en los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular degenera bilateralmente. La DI transitoria suele aparecer a las 24-48 h de la cirugía y generalmente se resuelve durante los 10 días siguientes. Se produce por disfunción transitoria de las neuronas productoras de AVP como consecuencia del traumatismo ocasionado por la manipulación quirúrgica o por reducción del aporte sanguíneo al tallo y la hipófisis posterior.¹³

La DI permanente se produce únicamente cuando más del 80-90% de las neuronas hipotalámicas productoras de AVP degeneran. En estudios anteriores se demostró que el principal determinante de si la diabetes insípida posterior a transección del tallo hipofisario es permanente está relacionada con el nivel de la lesión por lo tanto cuanto más cerca la lesión es a los cuerpos celulares de las neuronas AVP secretoras en el hipotálamo, lo más probable es que los cuerpos de las células se degeneren. Posterior a manipulación hipofisaria se podrían presentar varios escenarios asociados a alteraciones de la AVP. Existe el patrón trifásico el cual se caracteriza por 3 fases consecutivas: DI de 5-7 días de duración, seguida de una segunda fase de duración variable (2-14 días) de antidiuresis inapropiada (SIADH) debida a liberación incontrolada de AVP desde las terminaciones nerviosas degeneradas en la hipófisis posterior, con tendencia a la hiponatremia e hipoosmolalidad. La tercera fase consiste en la reaparición de DI, que con frecuencia es permanente, una vez que los depósitos de AVP se han agotado y el número de neuronas capaces de sintetizarla es insuficiente. Es relativamente infrecuente alcanzando hasta 1.1% de los pacientes operados.¹³⁻¹⁶

En cuanto a la presentación clínica es típica la aparición brusca de poliuria y polidipsia. Se describe un ansia por beber agua fría. Si no se reponen los líquidos adecuadamente por vía oral o parenteral puede aparecer depleción de volumen e hiperosmolalidad y ello conducir al desarrollo de sintomatología neurológica: irritabilidad, letargia, confusión y coma. El diagnóstico de DI en el postoperatorio de la cirugía hipofisaria debe considerarse ante una diuresis elevada, generalmente > 40-50 ml/kg de peso/día en adultos (normalmente 3-3,5 l/día) o > 100 ml/kg/día en niños, y típicamente > 2,5 ml/kg/h de una orina hipotónica. Un volumen de orina

superior a 200-300 ml por hora durante 2-3 h consecutivas es un indicador razonable para sospechar el diagnóstico.¹³⁻¹⁶

Debido a la elevada frecuencia de la DI durante el postoperatorio obliga a realizar balances hídricos diarios, monitorizando la diuresis y el aporte hídrico. Asimismo, es recomendable el control de peso diario y preguntar por la presencia de sed. Se debe realizar electrolitos séricos a las pocas horas (6-8 h) de la cirugía y, posteriormente, cada día hasta el alta. Si se constata poliuria hay que determinar la Osm_p y Osm_u. Si se confirma DI idealmente dichas determinaciones se deberían realizar 2 veces al día. Existe además una entidad denominada DI con adipsia/hipodipsia. En este la aparición concomitantemente de DI con alteración de la sed puede suceder cuando la cirugía daña los osmorreceptores hipotalámicos que regulan la sed y la secreción de AVP. Es muy poco frecuente pero entraña grandes dificultades de manejo y elevada morbimortalidad. La causa tumoral más frecuente es el craneofaringioma. En ocasiones los centros productores de AVP están íntegros (responden con liberación de AVP ante estímulo hipotensor inducido por fármacos) y la AVP se libera de forma continua en pequeñas cantidades independientemente de la natremia y la osmolalidad plasmática.⁷ Cuando la lesión hipotalámica es más extensa se pierde la sed y no hay secreción de AVP en respuesta a ningún estímulo, incrementándose el riesgo de deshidratación y de hipernatremia grave.¹⁷⁻²⁰

También pueden presentar otros síntomas por afectación hipotalámica: obesidad, apnea del sueño, convulsiones y disfunción termorreguladora. La DI suele ser permanente, pero la alteración de la sed puede mejorar o inclusive desaparecer, generalmente en los primeros 9 meses tras la cirugía⁸⁻⁹, e indica que

los osmorreceptores de la sed, a diferencia de los centros productores de AVP, mantienen capacidad de recuperación. Transcurrido un año de la intervención la recuperación es excepcional. ¹³

FACTORES ASOCIADOS A DIABETES INSIPIDA POSTQUIRURGICA.

De manera general las complicaciones asociadas van a depender de varios factores entre los que destaca la extensión del tumor, el tipo de procedimiento y la experiencia del cirujano. Las complicaciones por lo general son bajas, siendo las endocrinológicas las más frecuentes reportadas hasta un 18%, la fistula del LCR se observa alrededor del 4%. Las menores como sinusitis, perforaciones septales, epistaxis son al menos de un 6% aproximadamente y las complicaciones mayores deterioro visual, meningitis, lesiones carotideas afectan entre el 1 y 2% de los pacientes. Durante la cirugía hipofisaria se puede afectar alguno de los niveles de producción y/o liberación de la AVP (hipotálamo, tallo hipofisario o neurohipófisis) y producir diabetes insípida. ¹³⁻¹⁵

A continuación se describirá algunos estudios en lo que se valoró e identifico los factores y complicaciones asociado a cirugía hipofisaria en relación a DI, según el Journal of Neurosurgery, en una publicación de septiembre de 2005; “Los predictores de la diabetes insípida después de la cirugía transesfenoidal”, se realizó una revisión de 881 pacientes en donde se determinó que la diabetes insípida es una complicación frecuente de la cirugía transesfenoidal, en donde se revisaron las historias perioperatorias de dichos pacientes que se sometieron a la microcirugía transesfenoidal en aquella institución entre enero de 1995 y junio de 2001. La incidencia global de DI postoperatoria inmediato fue del 18,3%, del total un 12,4% de los pacientes requirieron tratamiento con desmopresina en algún momento

durante su hospitalización. La Diabetes Insípida persistente que requirió tratamiento a largo plazo con desmopresina se observó en 2% de todos los pacientes. Se identificó además que la fuga intraoperatoria de líquido cefalorraquídeo (LCR) está fuertemente asociada con una mayor incidencia de ambos, transitoria (33,3%) y persistente (4,4%). El craneofaringioma y el quiste de la hendidura de Rathke también se asociaron con una mayor incidencia de DI transitoria y persistente. Entre los pacientes con adenomas hipofisarios, los pacientes con enfermedad de Cushing tienen un mayor riesgo de DI transitoria (22,2%) no siendo así la persistente. Los pacientes con un microadenoma eran más propensos a sufrir DI transitoria que aquellos con un macroadenoma (21,6 frente a 14,3%). Por lo que en este trabajo se concluyó que la diabetes insípida sigue siendo una complicación frecuente de la cirugía transesfenoidal; sin embargo vista más frecuentemente de naturaleza transitoria.¹⁵⁻²⁰

Es importante además recalcar que la poliuria es común después de la cirugía transesfenoidal, sin embargo se debe tener en consideración que no siempre es debido a DI. De hecho la causa más común de poliuria en el periodo postoperatorio es secundario a la administración de líquidos intravenosos, otras causas incluyen la hiperglucemia y el uso de diuréticos. Por lo que deberán descartarse antes de iniciar tratamiento para DI. La DI transitoria es una complicación perioperatoria de la cirugía hipofisaria muy frecuente, aunque su incidencia depende del grado de sospecha clínica y de los criterios diagnósticos empleados. En un estudio retrospectivo Hensen et al observaron la presencia de poliuria en el postoperatorio inmediato en el 31% de 1.571 pacientes intervenidos de adenoma²¹, además se encontró que la asociación fue mayor con los paciente

con síndrome de Cushing y que las características que predominaron fue el sexo masculino, más jóvenes y con mayor tamaño tumoral. ²¹

En otro estudio observacional prospectivo también del “Journal of Neurosurgery”,⁶ de septiembre de 2009 se estudió a 57 pacientes (edad media 55 años, 61,4% mujeres) de ellos 30 tenían adenoma clínicamente inactivo y 27 adenomas hipofisarios secretores de hormonas. La diabetes insípida postoperatorio se produjo en el 75,4% de los pacientes: en un 38,5% como diabetes insípida aislada (DI); en 21% como hiponatremia aislada; y en 15,7% como DI-hiponatremia combinados. El punto máximo de la diuresis (5.750 L) en pacientes con DI aislados ocurrió el día 2 del postoperatorio. Se observó el nadir de medianas de hiponatremia (132 mmol / L) el día 9. En pacientes con DI-hiponatremia combinado, el máximo de medianas de la diuresis (5.775 L) se produjo el día 2 y el nadir de medianas de hiponatremia (130 mmol / L) en el día postoperatorio 10º. En total, el 8,7% de los pacientes tuvo que ser tratado con desmopresina debido DI persiste durante mas de 3 meses. En general, la aparición de casos postoperatorios está vinculado a la manipulación intraoperatoria de la neurohipófisis. En este trabajo se concluyó que los trastornos de agua y electrolitos se produjeron en la mayoría de los pacientes sometidos a adenomectomía transesfenoidal y eran generalmente transitorios. ¹⁵

La diabetes insípida por lo general ocurre durante el 1er día del postoperatorio y se resuelve en la mayoría de los casos dentro de los 10 días, sin embargo en algunos pacientes, la DI puede persistir y requerir terapia con análogos de la ADH. La hiponatremia por lo general se produce al final de la primera semana postoperatoria y se resuelve en la mayoría de los casos dentro de los 5 días.¹⁻⁵ Muy pocos pacientes necesitan más tratamiento que la restricción de líquidos Por lo

tanto, debemos tener en cuenta pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal adenoma hipofisario es obligatorio control de líquidos y electrolitos para los primeros 10 días del postoperatorio. En otro estudio retrospectivo del Departamento de Neurocirugía y el Centro de California para los trastornos de la glándula pituitaria en el 2014, se analizaron las morbilidades de la cirugía transesfenoidal de repetición. Los autores analizaron 907 cirugías iniciales y 108 de repetición realizados en 916 pacientes. Los diagnósticos más frecuentes fueron adenomas no funcionantes (30%) o adenomas activos (36%), quistes de la hendidura de Rathke (10%), y craneofaringioma (3%). La morbilidad de la cirugía inicial frente a reoperación incluyó la diabetes insípida fue del 16% vs 26%; la hiponatremia postoperatoria, 20% frente a 16%, hipopituitarismo postoperatoria, 5% frente al 8%; fístula de líquido cefalorraquídeo que requirió reparación; 1% frente al 4%; meningitis 0,4% frente al 3%. ¹⁷⁻²²

El aumento de la DI después de la cirugía transesfenoidal de repetición probablemente refleja la creciente dificultad en la preservación de las estructuras neurovasculares del hipotálamo, infundíbulo, y la neurohipófisis en medio del tejido de la cicatriz que se encuentra en cada una de las reintervenciones posteriores. En un estudio de 1985 de 158 pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal después de la terapia previa (incluyendo la radiación sola) incluyó patología heterogénea y encontró una tasa de 3% de la mortalidad postoperatoria de 30 días, la tasa de 1% de la lesión vascular, la tasa de 1% de la meningitis, 6% postoperatorio tasa de reparación que requiere fístula de líquido cefalorraquídeo, la tasa de 7% de DI permanente, y el 8% de la tasa de nuevo hipopituitarismo. Otro enfoque a tomar en consideración es el tipo de cirugía, se ha visto que la DI transitoria se observa con frecuencia después de la cirugía transesfenoidal. Con un enfoque microquirúrgico

transnasal, la tasa de DI transitoria se ha informado entre 1,6 y 45,6%. La incidencia de DI temporal después de un enfoque transnasal endoscópica se ha informado entre 2,5 y 15,2%. Las tasas de DI permanente siguientes tanto microquirúrgico (0-8,8%) y endoscópica (0-7,1%) son similares. La incidencia de DI transitoria y permanente siguiendo el enfoque transeptal sublabial es 18 a 58,1% y 0,7 a 8,2%, respectivamente. Varios estudios han demostrado una menor incidencia de DI postoperatoria en pacientes sometidos a resecciones endonasal en comparación con los que tenían resecciones transeptales sublabiales. Estudios similares han demostrado que la tasa de DI es aproximadamente el mismo entre transnasal resección microscópica y la resección endoscópica transnasal.²²⁻²⁵

Por lo mencionado previamente cabe señalar que los factores que parecen incrementar el riesgo de su aparición de DI son: Edad joven, sexo masculino, tamaño tumoral; más frecuente en masas intraselares de gran tamaño y en macroadenomas. Fístula de líquido cefalorraquídeo intraoperatoria, tipo histológico: quistes de la bolsa de Rathke y craneofaringiomas. También adenomas productores de ACTH2. En el siguiente estudio se analizaran de igual manera los factores asociado a la aparición de DI.¹⁵⁻¹⁷

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es asegurar la restauración y/o mantenimiento de la homeostasis osmótica y evitar las complicaciones asociadas al desequilibrio hidroelectrolítico. Es importante individualizar a cada paciente y dependerá de la gravedad y de la duración de la DI. En la mayoría de casos como vimos previamente las complicaciones son leves y transitorias y no se necesita ningún tratamiento específico. Si el paciente está consciente y tiene la sensación de sed

conservada la propia sed es la mejor guía de las necesidades de ingesta de agua, y únicamente es recomendable una monitorización más estricta. ¹²⁻¹⁵

Si el paciente es incapaz de reponer por vía oral las pérdidas urinarias, por intolerancia a la ingesta oral o inadecuada percepción de la sed, el balance hídrico se puede mantener mediante hidratación endovenosa. La deficiencia de agua en litros puede ser estimada con la siguiente fórmula matemática: $0,6 \times \text{peso corporal (kg)} \times ([\text{Na sérico} \div 140] - 1)$. Se sugiere hacer una determinación de electrolitos en suero cada 6-8 h para comprobar que el aporte de líquido es apropiado. El tratamiento farmacológico se reserva para aquellos casos en que la poliuria es excesiva e incómoda al paciente, sobre todo por las noches, y sobre todo si aparece hipernatremia. La desmopresina un análogo de AVP que interacciona exclusivamente con los receptores V2 y por tanto sin acción presora, es el fármaco de elección. Su administración consigue una rápida reducción de la diuresis, con una duración de su efecto de 6-12 h. Puede administrarse por vía subcutánea (dosis de 1-2 µg), muy usada en el postoperatorio inmediato, intranasal (10 µg) u oral (0,1 mg). Es importante controlar la osmolaridad urinaria y el nivel de volumen y sodio en suero a intervalos frecuentes para asegurar que la hipernatremia mejora, y para determinar cuándo se realizará la administración repetida. Con el fin de evitar la retención de líquidos y la hiponatremia, cada dosis de desmopresina se debe dar después de la recurrencia de poliuria, pero antes de que el paciente realmente se convierte en hiperosmolar. En general, la excreción de orina de 200 a 250 ml / h con osmolalidad <200 mOsm / kg H₂O o gravedad específica <1,005 afirma la necesidad de tratamiento repetido con desmopresina. ²²⁻²⁵

Los pacientes con diabetes insípida crónica pueden ser tratados con desmopresina intranasal. La fiabilidad de la desmopresina intranasal puede ser

disminuida en pacientes con atrofia de la mucosa, la congestión, cicatrices o secreción nasal, por lo que es aconsejable esperar varios días después de la operación antes de iniciar la desmopresina intranasal, especialmente en pacientes con taponamiento nasal. El tratamiento debe ser diseñado para reducir al mínimo la poliuria y polidipsia, evitando al mismo tiempo la hiponatremia debido al exceso de tratamiento. Por último, como una consideración práctica, cualquier paciente con diabetes insípida postoperatoria debe presumirse que tienen insuficiencia pituitaria anterior también, y debe recibir terapia de reemplazo con corticosteroides. En el ajuste postoperatorio inmediato, hidrocortisona (50 a 100 mg por vía intravenosa cada 8 h) se utiliza generalmente, que luego se estrecha rápidamente a una dosis de mantenimiento (15 a 25 mg al día) hasta que la función de la hipófisis anterior se pueda evaluar de manera definitiva. ²⁵⁻²⁸

PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con macroadenomas de hipófisis no funcionales que presentan diabetes insípida central posterior a la cirugía hipofisiaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los adenomas de hipófisis representan el tumor más frecuente del cerebro y los prolactinomas y los adenomas no funcionales (MAHNF), son los tumores más prevalentes de la hipófisis. Mientras que para el prolactinoma el tratamiento es médico, para los MAHNF el tratamiento de primera elección es la resección quirúrgica de la lesión. La cirugía transefenoidal es la indicada para el caso de

adenomas intra o supraselares reportándose en la literatura una morbimortalidad del 10%, en el caso de grandes adenomas de comportamiento paraselar la cirugía transcraneal es la indicada, sin embargo las complicaciones pueden aumentar hasta el 30-40%. La diabetes insípida central (DIC) asociada al evento quirúrgico varía ampliamente dependiendo de las características clínicas de los pacientes, el tamaño tumoral y el tipo de abordaje quirúrgico que se realice. Conocer esta información permite establecer medidas tempranas de manejo que mejoren o disminuyan la morbi-mortalidad postquirúrgica.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI" se cuenta con varias clínicas de tumores de hipófisis y se opera de 4-5 pacientes por semana de alguna patología hipofisaria. La estancia hospitalaria por la cirugía hipofisaria oscila entre 4-6 días dependiendo de la evolución postquirúrgica con respecto a la presencia de DIC. Después de la cirugía se toman muestras sanguíneas dos veces al día para vigilar el sodio y se cuantifica la uresis cada 2 horas junto con la densidad urinaria para determinar datos de sospecha de DIC. Si se verifica el diagnóstico de DI se tiene que iniciar tratamiento hormonal con desmopresina y eso puede prolongar la estancia hospitalaria 3-4 días más. A pesar de que somos un centro altamente especializado en cirugía de hipófisis, no contamos con información clínica de los pacientes que presentan diabetes DIC debido a la cirugía hipofisaria, por lo que es necesario establecer algunas características clínicas, radiológicas y/o químicas que nos permitan de forma iniciar conocer las características de nuestra población y más adelante tratar de implementar medidas de prevención.

OBJETIVO PRIMARIO

1. Establecer cuáles son las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con macroadenomas de hipófisis no funcionales que presentan diabetes insípida central posterior a la cirugía hipofisiaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio observacional descriptivo.

Universo de trabajo. Servicios de Endocrinología y Neurocirugía del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Población blanco. Pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN “Siglo XXI”, con diagnóstico de MAHNF.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos con los pacientes operados de hipófisis durante el periodo comprendido de Enero de 2016 a Mayo del 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de MAHNF mayores de 18 años.
2. Que cuenten con un estudio hormonal hipofisario completo al diagnóstico, donde se corroboré que se trata de un adenoma no funcional.
3. Que tengan una evaluación hormonal hipofisaria previo a la cirugía hipofisaria.
4. Pacientes operados de hipofisis con poliuria (uresis $>40-50$ mL/kg/h, ó poliuria de $>200-300$ mL/h durante 2 o 3 horas consecutivas.
5. Disminución de la osmolaridad urinaria <100 mOsm/kg ó densidad urinaria <1.005 durante la poliuria.
6. Que tengan un reporte oficial de patología que corresponda a un MAHNF.
7. Que cuenten con un archivo radiológico completo donde se evidencie la presencia del adenoma selar.
8. Que sea operado por abordaje transesfenoidal o transcraneal.
9. Que cuenten con carta de consentimiento informado firmada.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes con lesiones hipotalámicas.
2. Pacientes con diabetes insípida nefrogénica.
3. Pacientes con hipercalcemia.
4. Pacientes con hiperkalemia.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes cuyas parafinas no sean útiles para la realización de las técnicas de inmunohistoquímica.

VARIABLES DE ESTUDIO

| NOMBRE DE LA VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | UNIDAD DE MEDICIÓN |
|-------------------------------|------------------------|--------------------|---|---|-----------------------|
| EDAD | Cuantitativa continua | Razón | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente | Años |
| GÉNERO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres | Género consignado en el expediente de cada paciente | 1= hombre 2= mujer |
| PESO | Cuantitativa continua | Razón | Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo hacia su centro de gravedad | Cuantificación total en kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta | Kilogramo (kg) |
| TALLA | Cuantitativa continua | Razón | Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza | Altura registrada desde la primera evaluación utilizando el mismo estadímetro para todos los pacientes | Metro (m) |
| ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) | Cuantitativa continua | Razón | Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo | Relación del peso en kg con el cuadrado de la talla en metros, registrado durante las | kg/m ² |

| | | | | | |
|----------------------------|------------------------|---------|--|--|---|
| | | | | consultas | |
| TAMAÑO TUMORAL | Cuantitativa continua | Razón | Volumen tumoral calculado por la fórmula de Di Chiro Nelson | Multiplicar el diámetro anteroposterior x transversal x cefalocaudal por 6 entre 3.1416 | mm3 |
| INVASION AL SENO CAVERNOSO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Invasión al seno cavernoso determinado por la RMN | Invasión al seno cavernoso que pasa la línea intercarotídea | 0= no 1= si |
| HIPOPITUITARISMO | Cualitativa nominal | Nominal | Disminución o ausencia en la producción de las hormonas secretadas por la hipófisis o el producto de los órganos blanco a las que éstas estimulan: hormonal estimulante de tiroides (TSH), T4 libre (T4L), cortisol (F), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona leuteneizante (LH), estradiol en mujeres (E2), testosterona en hombres (T) | Se denominara hipopituitarismo cuando exista deficiencia de tres o más ejes hipofisarios | 0= no deficiencia 1= hipotiroidismo |
| HIPOTIROIDISMO CENTRAL | Cualitativa nominal | Nominal | Disminución o ausencia en la producción de las hormonas tiroideas por deficiencia de TSH por afección hipofisaria o deficiencia de TRH por afección hipotálamica. | Se registra en cada consulta el valor de T4L y TSH | 0= no deficiencia 1= hipotiroidismo central. |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------|---------|---|--|---|
| HIPOSOMATOTROPISMO CENTRAL | Cualitativa nominal | Nominal | Disminución en la producción de hormona de crecimiento por afección hipofisaria o deficiencia de GHRH por afección hipotálamica. | Se registra en cada consulta el valor de hormona de crecimiento e IGF 1. | 0= no deficiencia 1= hiposomatotropismo central. |
| HIPOGONADISMO O HIPOGONADOTROPICO | Cualitativa nominal | Nominal | Disminución en la producción de estrógenos/progesterona en mujeres o testosterona en hombres por deficiencia o ausencia de LH y/o FSH por afección hipofisaria o deficiencia de GnRH por afección hipotálamica. | Se registra en cada consulta el valor de LH, FSH + estradiol/progesterona en mujeres o testosterona en hombres | 0= no deficiencia 1= hipogonadismo hipogonadotropico |
| HIPOCORTISOLISMO CENTRAL | Cualitativa nominal | Nominal | Disminución en la producción de cortisol por deficiencia o ausencia de ACTH por afección hipofisaria o deficiencia de CRH por afección hipotálamica. hipófisis | Se registra en cada consulta el valor de cortisol y ACTH | 0= no deficiencia |
| HIPERPROLACTINEMIA | Cualitativa nominal | Nominal | Aumento en la producción de prolactina por disrupción de la vía dopaminérgica por efecto compresivo del tumor. Se considera elevada si las concentraciones PRL son mayores de 30 ng/dL | Se registra en cada consulta el valor de prolactina. | 0= no deficiencia 1= hiperprolactinemia |
| PANHIPOPITUITARISMO | Cualitativa nominal | Nominal | Disminución o ausencia de la | Se registra en cada consulta el | 0= no deficiencia |

| | | | | | |
|--|--|--|---|-------------------------------|------------------------|
| | | | producción de 3 o más hormonas secretadas por la hipófisis o el producto de los órganos blanco a las que éstas estimulan: hormonal estimulante de tiroides (TSH), T4 libre (T4L), cortisol (F), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol en mujeres (E2), testosterona en hombres (T), hormona antidiurética (ADH) | valor de las hormonas medidas | 1= panhipopituitarismo |
|--|--|--|---|-------------------------------|------------------------|

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se captaron los pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI con MAHNF. Una vez realizado el estudio hormonal completo se estableció que se trataba de un adenoma de hipófisis no funcional y se descartó que se tratara de un tumor funcional; se llevó a cabo una resonancia de hipófisis donde se demostró la lesión. Se determinó el tratamiento quirúrgico correspondiente, es decir, la cirugía de hipófisis, la cual podría ser mediante un abordaje transesfenoidal o transcraneal. Una vez operado se tomó Na sérico cada 12 horas y se cuantificaran los volúmenes urinarios y la densidad urinaria cada 12 horas. En cuanto se determinó elevación del Na y se verificó poliuria así como un descenso en la densidad urinaria, se procedió al diagnóstico de DIC por lo que se entregó a firmar la hoja correspondiente al consentimiento informado y una vez autorizado se procedió a llenar la hoja de recolección de datos, que incluyó las características clínicas del paciente, la

revisión de la resonancia magnética y la evaluación bioquímica completa pre y postoperatoria. Una vez obtenidos todos los datos se procedió al análisis de los mismos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un muestreo no probabilística de casos consecutivos.

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas.

Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 15.0.

FACTIBILIDAD

En lo que respecta a la afluencia de pacientes en el servicio de Endocrinología se presentan 4-5 casos nuevos al mes de MAHNF. Contamos con los recursos humanos necesarios para la atención integral postquirúrgica y vigilancia de los pacientes. Se trabajó en conjunto con el servicio de neurocirugía quienes colaboran en la toma de las muestras sanguíneas. El residente en

formación participará tanto en la atención y evaluación clínica de los pacientes así como la captura y análisis de datos correspondientes a la tesis.

ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Sin embargo, debido a la utilización de datos personales se solicitó una carta de consentimiento informado (Anexo 1).

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetó la privacidad de los pacientes. Se informó a los mismos que de no aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verán afectados y se les proporcionará copia del consentimiento informado.

RESULTADOS.

Para nuestro análisis se reclutaron 117 pacientes valorados en la consulta externa de Endocrinología y Neurocirugía en las fechas descritas en la metodología, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, y un expediente clínico completo. Los resultados obtenidos la media de la edad de los pacientes fue 52,76 años (+-13.49), con una edad máxima de 89 y una mínima de 22 años.

En cuanto a las variables clínicas al momento del diagnóstico en lo que respecta enfermedades crónicas destaca lo siguiente: un 41% de los pacientes (48)

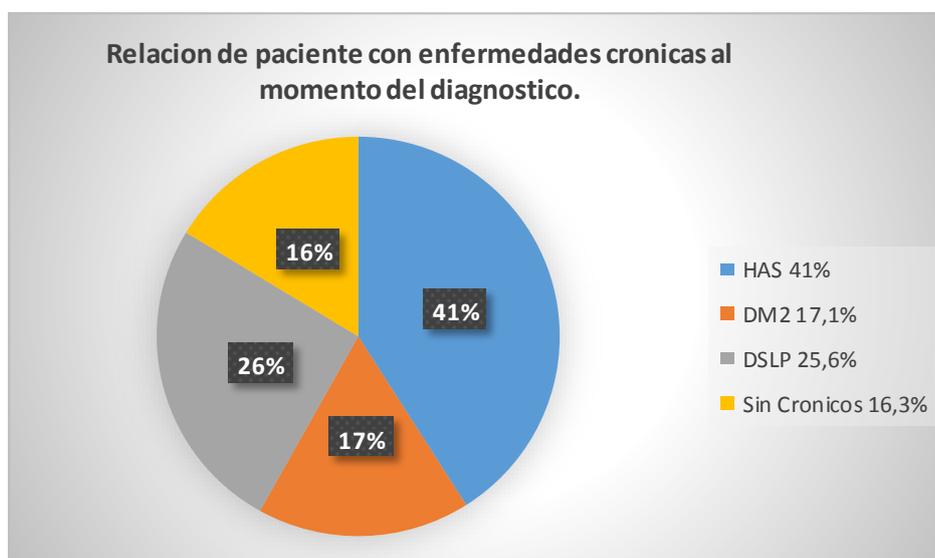
padecían de hipertensión arterial sistémica. Un 17,1% de los pacientes (20) eran diabéticos al momento del diagnóstico y un 25,6% de los pacientes (30) comentaron en su expediente tener dislipidemia.

(Tabla 1)

| Tabla 1. Características clínicas generales presentes al diagnóstico (n=117) | |
|--|-------------------------------|
| Edad (años) | 52 ,76 (+-13,49) |
| Género (número de pacientes) | Masculino: 61 Femenino: 56 |
| Hipertensión arterial sistémica | 41% (48) |
| Diabetes Mellitus | 17,1% (20) |
| Dislipidemia | 25,6% (30) |
| Cefalea | 74,4% (87) |
| Déficit campimétrico | 77,8% (91) |
| Parálisis oculomotora | 1,7% (2) |
| Incidentaloma | 6,8% (8) |
| Apoplejía | 6% (7) |
| Invasión a senos cavernosos | 38,5% (45) |
| Hipertensión endocraneana | 2,6% (3) |
| Hipotiroidismo central | 68,4% (80) |
| Hipocortisolismo | 40,2% (47) |
| Hipogonadismo | 27,4% (32) |
| Hiposomatotropismo | 12,8% (15) |

| | |
|---------------------|------------|
| Hiperprolactinemia | 4,3% (5) |
| Panhipopituitarismo | 25,6% (30) |

Grafico 1. Distribución de enfermedad crónica de la población (n=117)



Respecto al modo de presentación de la enfermedad un solo un 6,8% de los pacientes (8) se diagnosticaron como incidentalomas, y un 74,4% (87) debuto con cefalea como síntoma principal. Un 77,8% de los pacientes (91) se presentaron con déficit campimetrico desde su primera valoración, y solo un 1,7% (2) tuvieron parálisis oculomotora. Solo un 2,6% de los pacientes (3) tuvieron datos de hipertensión endocraneana al momento de su diagnóstico.

La media del tamaño tumoral al momento del diagnóstico según medidas por Resonancia magnética y Tomografía computada, teniendo como diámetros

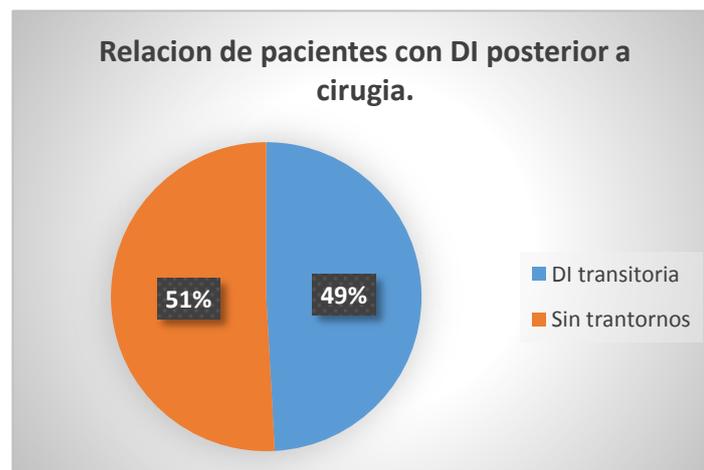
CCxTxAP fue de 30,0x25,4x26,1 mm, y los controles luego de 1 año de su cirugía fueron de 18,9x17,0x18,2 mm.

Los pacientes que presentaron durante su evolución hospitalaria como complicación fistula de líquido cefalorraquídeo en un 10,3% (12).

En cuanto al número de cirugías que requirieron los pacientes hubo una media de 1,32 con un máximo de 3.

Dentro del análisis se objetivaron del total de 117 pacientes un 48% presento diabetes insípida (57) dentro de las dos primeras semanas quirúrgicas, cumpliendo con los criterios previamente mencionados. Identificándose un 19% del total (23) de diabetes insípida permanente que recibieron tratamiento aun al egreso y en controles posteriores por seguimiento.

Grafico. 2. Distribución de los casos de DI en pacientes postoperado de cirugía hipofisaria.



En cuanto a los factores que encontramos se relaciona con la aparición de Diabetes Insípida en pacientes postoperados, obtuvimos lo siguientes:

En relación a macroadenomas gigantes, definido como cualquier de los ejes > a 3 cms, lo cuales fueron 27 pacientes (100%), 1 de ellos se difirió la cirugía, 5 pacientes presentaron DI (15%).

En cuanto apoplejía hipofisaria, 23 pacientes identificados, ninguno presento DI. Fístula de líquido cefalorraquídeo se observó en 20 casos (19%) de los cuales 3 pacientes presentaron DI. A respecto del cirujano dentro de la institución, fueron numerados del 0 al 8, siendo el cirujano 0, el que presento la mayor incidencia de DI transitoria con 23 casos, sin embargo también fue el que mayor cirugías realizo con 38 (32%).

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Como hemos vistos la patología hipofisaria se estima en una incidencia de hasta el 2% en la población general, el tratamiento quirúrgico ha sido el pilar, sin embargo no siendo este inocuo a complicaciones asociadas.

En revisiones previas encontramos una incidencia de hasta 20% de complicaciones postquirúrgicas en relación a alteraciones hidroelectrolíticas, trastornos del sodio y DI en varios estudios retrospectivos lo cual refleja un valor a considerar por lo que la vigilancia hidroelectrolítica es crucial en el periodo postoperatorio.

En nuestro estudio llegamos a identificar una incidencia mucho más elevada en relación a la presencia de caso que cumplieron con los criterios de DI, relación en hasta un 49% en los 117 casos analizados, lo cual sugiere una alta incidencia.

Dentro de los factores que se asociaron el más significativo en nuestro corte fue el tamaño tumoral, es decir la relación de macroadenomas, algún eje más de 3 cm, fue del 15% presenta DI como complicaciones postquirúrgica. Esto como se describió previamente probablemente relacionado a la lesión de los grupos neuronales por manipulación directa y tracción de vasos sanguíneos.

En cuanto a la fistula de líquido cefalorraquídeo, se encontró una relación en torno al 10%, por lo tanto la relación que guarda podrá tomarse en consideración como factor de riesgo asociado al desarrollo de DI.

En nuestro análisis hemos podido constatar que existe diferentes variables que puede contribuir al desarrollo de DI, entre los que destaca la masa tumorales y lesiones como coexistentes como fistula de líquido cefalorraquídeo.

En la práctica diaria y a destacar en el Hospital de Especialidades CMN siglo XXI, como centro de referencia para cirugía hipofisiario, el trabajo conjunto entre los servicio de Neurocirugía y Endocrinología obliga a la vigilancia estrecha del periodo postoperatorio de este tipo de paciente, al identificar una alta incidentes de patrones y trastornos asociado al sodio, este trabajo se deberá realiza de manera conjunta para evitar complicaciones y secuelas a largo plazo.

Es de vital importancia proporcionar el tratamiento oportuno con los análogos de la ADH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4769-75.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxford).* 2010;72:377-82.
3. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3717-26
4. Heshmati HM, Turpin G, Kujas M, Lam X, Van Effenterre R, Racadot J, et al. The immunocytochemical heterogeneity of silent pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1988;118:533-7.
5. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004;101(3):613-19
6. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:447-60
7. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:625-38.

8. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med.* 1994;120(10):817-820.
9. Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. *Horm Res.* 2009;71:123-30.
10. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4268–75.
11. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377–82
12. P. Nomikos, C. Ladar, R. Fahlbusch, and M. Buchfelder, “Impact of primary surgery on pituitary function in patients with nonfunctioning pituitary adenomas—a study on 721 patients,” *Acta Neurochirurgica*, vol. 146, no. 1, pp. 27–35, 2004.
13. Lamas Cristina, Del Pozo Carlos, Villabona Carles; Guía clínica de manejo de la diabetes insípida y del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en el postoperatorio de la cirugía de hipófisis. *Endocrinología y nutrición*; 2014;61:5-24.
14. Jennifer A Loh, Joseph G Verbalis; Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery; *Nature*; 2007;6:489-494.
15. Edward C. Nemergut, MD, Zhiyi Zuo, MD, John a.Jane jr MD, Edward R. Laws jr MD; Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients; *J Neurosurg*; 2005,103:448-454.
16. Rudolf A. KR Istof, Maria Rother, Georg Neuloh, Dietrich Klingmüller. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg*; 2009;111:555-562.

17. Arman Jahangiri, B.S., Jeffrey Wagner, B.S., Sung Won Han, Corinna C. Zygourakis, M.D., Seunggu J. Han, M.D., Mai T. Tran, B.S, et al. Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in more than 1000 operations; J Neurosurg; 2014;121:67-74.
18. Matthew Schreckinger, Nicholas Szerlip, Sandeep Mittal; Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors; Clinica Neurology and Neurosurgery. 2013;115:121-216
19. Aaron S. Dumont, MD Edward C. Nemergut II, MD John A. Jane Jr, MD Edward R. Laws Jr, M; Postoperative Care Following Pituitary Surgery; Journal of Intensive Care Medicine. 2005;20:127-40.
20. Wahoub M. Hout, Baha M. Arafah, Roberto Salazar, Warren Selman; Evaluation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Immediately After Pituitary Adenectomy: Is Perioperative Steroid Therapy Necessary?; J Clin Endocrinol Metab. 1988;66:1208-1212.
21. Singer PA1, Sevilla LJ; Postoperative endocrine management of pituitary tumors; Neurosurg Clin N Am. 2003;14:123-38.
22. Wolfgang Saeger, Dieter K Ludecke, Michael Buchfelder, Rudolf Fahlbusch, Hans-Jurgen Quabbe; "Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry"; European Journal of Endocrinology. 2007;156:203-216.
23. Bartolome Oliver, Humber Masegur; Cirugía endoscópica de los tumores hipofisarios; Acta de otorrinolaringología; 2007; 57 Sup 1; pg 8-13.
24. Esquenazi Y, Essayed WI, Singh H, Mauer E, Ahmed M, Christos PJ, Schwartz TH; Endoscopic endonasal versus microscopic transsphenoidal surgery for recurrent and/or residual pituitary adenomas; World of Neurosurgery. 2017;101:186-195.
25. Nuñez Orozco Lilia; Adenomas hipofisarios; Revista Mexicana de neurocirugía. 2007;6;530-1.

26. J. Hensen, A. Henig, R. Fahlbusch, M. Meyer, M. Boehnert, M. Buchfelder; "Prevalence predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas"; *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:431-439.

27. Alessandro Prete, Salvatore Maria Corsello, Roberto Salvatori; "Current best practice in the management of patients after pituitary surgery"; *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2017;8:33-48.

28. Debebe Theodros, Mira Patel, Jacob Ruzevick, Michael Jim, Chetan Bettegowda; Pituitary adenomas: Historical perspective, surgical management and future directions; *CNS Oncol*. 2015; 4:411-29.

Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

| | |
|---|---|
|  | <p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p> |
| Nombre del estudio: | CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CONDIABETES INSÍPIDA CENTRAL POSTOPERADOS DE ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES |
| Patrocinador externo (si aplica): | No aplica |
| Lugar y fecha: | México D.F. a |
| Número de registro: | |
| Justificación y objetivo del estudio: | En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI" se cuenta con varias clínicas de tumores de hipófisis y se opera de 4-5 pacientes por semana de alguna patología hipofisaria. La estancia hospitalaria por la cirugía hipofisaria oscila entre 4-6 días dependiendo de la evolución postquirúrgica con respecto a la presencia de diabetes insípida. Si se verifica el diagnóstico de diabetes insípida se tiene que iniciar tratamiento hormonal con desmopresina y eso puede prolongar la estancia hospitalaria 3-4 días más. El objetivo de este estudio es establecer algunas características clínicas, radiológicas y/o químicas que nos permitan establecer la evolución de la postquirúrgica de los pacientes con diabetes insípida y de ser posible prevenirla. |
| Procedimientos: | Usted ha recibido el tratamiento habitual del tumor de hipófisis y durante el seguimiento de su cirugía se detectó que cursa con diabetes insípida, de aceptar participar en el estudio, vamos a tomar datos de su expediente para analizarlos y así tener información de esta complicación. |
| Posibles riesgos y molestias: | Su participación en este estudio no implica ningún riesgo agregado a su salud, ya que lo que el manejo que le vamos a dar es el mismo que usamos en todos los pacientes |

| | |
|--|--|
| | operados de hipófisis presenten o no diabetes insípida. |
| Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: | Al participar en este estudio usted tendrá un conocimiento detallado de su evolución y nos permitirá conocer algunas características que nos permitan predecir que pacientes presentan diabetes insípida después de la cirugía. |
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: | Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con tumores igual al suyo. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos. |
| Participación o retiro: | Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento. |
| Privacidad y confidencialidad: | Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos. |
| En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica | |
| <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | No autoriza que se tome la muestra. Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros. |
| Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): | No aplica |
| Beneficios al término del estudio: | Al término del estudio tendremos conocimiento de algunas características tumorales que nos permitan valorar el funcionamiento de sus ejes hormonales y de ser posible intentar el predecir el comportamiento hormonal después del evento quirúrgico. |
| En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: | |
| Investigador Responsable: | Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com |
| Colaboradores: | Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com |
| En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx | |
| <hr/> Nombre y firma del sujeto | |
| <hr/> Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento | |
| Testigo 1 | Testigo 2 |
| <hr/> Nombre, dirección, relación y firma | |
| <hr/> Nombre, dirección, relación y firma | |
| Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, | |

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

| | | | | |
|------------|--|------|---|---|
| Iniciales | | Sexo | M | H |
| Afiliación | | Edad | | |

| | | | |
|-------------------------------|-------|----------|--|
| Tiempo de evolución con MAHNF | | | |
| Cirugía | Fecha | Abordaje | |
| | 1. | | |
| | 2. | | |
| | 3. | | |

| | | | | |
|----------------|---------------------|----|---|----|
| Tamaño tumoral | Diámetros | CC | T | AP |
| | Previo a la Cirugía | | | |

| | |
|------------------------------|--|
| Incidentaloma | |
| Cefalea | |
| Defectos del campo visual | |
| Parálisis de pares craneales | |
| Apoplejía | |
| Invasión al seno cavernoso | |
| Hipertensión endocraneana | |
| Tumor gigante | |

| | |
|---------------------|--|
| Hipotiroidismo | |
| Hipocortisolismo | |
| Hipogonadismo | |
| Panhipopituitarismo | |

| | | | | |
|-------------|-----------|---------------|--------------|-------------------|
| | Na sérico | Vol. urinario | Osm urinaria | Densidad Urinaria |
| 6 h post Qx | | | | |

| | | | | |
|--------------|--|--|--|--|
| | | | | |
| 12 h post Qx | | | | |
| 24 h post Qx | | | | |
| 36 h post Qx | | | | |
| 48 h post Qx | | | | |
| 60 h post Qx | | | | |
| 72 h post Qx | | | | |
| 84 h post Qx | | | | |
| 96 h post Qx | | | | |