



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO CLÍNICO SEGÚN ESCALA DE PAS,
DESENLACE ENDOCRINOLÓGICO Y DEL VOLUMEN TUMORAL DE LOS
PACIENTES CON APOPLEJÍA HIPOFISARIA DE ACUERDO AL TIPO DE
TRATAMIENTO DURANTE LA PANDEMIA SARS-COV-2 EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA MANUEL VELASCO
SUAREZ EN EL PERIODO ABRIL 2020- ABRIL 2021.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA

DRA. LUZ MARIA PINEDA CENTENO

TUTOR DE TESIS

DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ



Ciudad de México, septiembre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO CLÍNICO SEGÚN ESCALA DE PAS, DESENLACE ENDOCRINOLÓGICO Y DEL VOLUMEN TUMORAL DE LOS PACIENTES CON APOPLEJÍA HIPOFISARIA DE ACUERDO AL TIPO DE TRATAMIENTO DURANTE LA PANDEMIA SARS-COV-2 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ EN EL PERIODO ABRIL 2020- ABRIL 2021.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. JOSE FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA

DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ
TUTOR DE TESIS

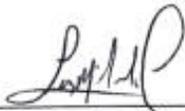
CARTA DE AUTENTICIDAD

Ciudad de México, a 17 de septiembre 2021.

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA
P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: **Evaluación del pronóstico clínico según escala de PAS, desenlace endocrinológico y del volumen tumoral de los pacientes con apoplejía hipofisaria de acuerdo al tipo de tratamiento durante la pandemia SARS-Cov-2 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez en el periodo abril 2020- abril 2021** es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE



Dra. Luz María Pineda Centeno

TUTOR DE TESIS



**Dra. Lesly Aminta Portocarrero
Ortiz**

DEDICATORIA

A Dios.

A mi familia, quienes brindaron apoyo incondicional en cada etapa de mi vida y fueron la fuerza para continuar en este camino.

A mi familia mexicana Moreno-Portocarrero.

A mis docentes, personas de alto nivel académico que compartieron sus conocimientos y forjaron mi formación como neuróloga.

A todos los pacientes quienes confían en nosotros y apoyan a la creación de nuevos conocimientos mediante la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, padre celestial por darme la vida, quien tiene el control de todo.

A mi familia por siempre impulsarme a seguir adelante.

A mis docentes por su entrega durante mi formación.

A mi tutora Dra. Lesly Portocarrero, por brindarme su apoyo en la realización de la investigación. Mi tutora de tesis y de la vida.

A todas las personas que participan en la realización de los estudios de investigación.

INDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	ANTECEDENTES.....	2
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
IV.	HIPOTESIS.....	9
V.	OBJETIVOS.....	10
	Objetivo general	10
	Objetivos específicos	10
VI.	JUSTIFICACION.....	11
VII.	METODOLOGIA.....	12
VIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
IX.	CONSIDERACIONES FINANCIERAS.....	21
X.	RESULTADOS.....	22
XI.	DISCUSION.....	26
XII.	CONCLUSIONES.....	30
XIII.	BIBLIOGRAFIA.....	31
XIV.	ANEXOS.....	35
	Carta de consentimiento informado	35
	Tablas De Resultados	36

I. RESUMEN

La apoplejía hipofisaria constituye una urgencia neuro-endocrinológica debido a infarto o hemorragia de un adenoma hipofisario. En la mayoría de los estudios no observa diferencia en pronóstico visual y endocrinológico según el tratamiento conservador o quirúrgico, sin embargo, debido a la pandemia por COVID-19 hubo un impacto significativo sobre la evaluación y tratamiento quirúrgico de la enfermedad hipofisaria. Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de apoplejía hipofisaria durante el periodo abril 2020 – abril 2021. Se incluyeron 27 pacientes, 12 recibieron tratamiento conservador, 15 quirúrgico. La edad media fue de 47 ± 13 y 38 ± 12 respectivamente. La media de escala PAS (Pituitary Apoplexy Score) al ingreso fue de 2.67 vs 2.93 grupo conservador y en el grupo quirúrgico. La afección de agudeza visual en 75% (n=9) vs 100% (n=15). Al ingreso, en el grupo conservador y quirúrgico se encontró el principal eje hipofisario afectado fue el tiroideo en 41.6% (n=5) vs 60% (n=9). Con respecto al tamaño tumoral era ligeramente mayor en el grupo quirúrgico, con una media de diámetro mayor 3.9 ± 1.0 cm para el grupo conservador vs 3.6 ± 1.4 cm en el grupo quirúrgico. Ambos grupos fueron tratados en su totalidad con esteroides a dosis de estrés y en el caso del grupo conservador a dosis también antiinflamatorias propuestas por el centro. En la evaluación de los ejes hormonales al mes de seguimiento en el grupo conservador y quirúrgico se prevalecía hipotiroidismo 83% (n=5/6) vs 100% (n=5/5). Durante el seguimiento a seis meses se encontró hipopituitarismo 50% (n=3/6) vs 57% (n=4/7) en grupo conservador y quirúrgico respectivamente. Un caso de pan hipopituitarismo del grupo de tratamiento quirúrgico. En el pronóstico visual durante la evaluación de seguimiento a 6 meses en el grupo de tratamiento médico y conservador presentaron mejoría de agudeza visual, 88 % (n=8) vs 100% (n=11). En el grupo de tratamiento conservador se observó reducción de tamaño tumoral a los 6 meses de seguimiento, alcanzando reducción según medias de diámetro máximo de $3.2 + 1.3$ cm a $2.4 + 1.2$ cm. El pronóstico clínico visual, neuroendocrinológico es similar en ambos grupos de tratamiento en apoplejía hipofisaria y podría considerarse el tratamiento médico conservador en pacientes bien seleccionados.

II. ANTECEDENTES

La apoplejía hipofisaria constituye una urgencia neuro-endocrinológica que pone en riesgo la vida, debido a un infarto agudo, hemorragia o necrosis de un adenoma hipofisario. Se presenta con cuadro clínico caracterizado por cefalea súbita intensa, vómito, fiebre, meningismo, alteración del estado mental, disminución de agudeza visual y déficit campimétricos, especialmente hemianopsia bitemporal. Puede presentarse también afección a nervios del cráneo II, III, IV, V y VI. ^{1,2}

Es un padecimiento raro, afecta 2-7% de los adenomas hipofisarios. Ocurre principalmente en los macroadenoma no funcionantes. En el 80% de los casos de apoplejía es la primera manifestación de tumor hipofisario ^{3,4}. Se presenta en la 5 y 6 década de la vida.^{5,6} Como diagnóstico diferencial debe considerarse hemorragia subaracnoidea, meningitis, arteritis temporal, encefalopatía y hemorragia intracraneal. ⁷

El tamaño de adenoma suele ser el factor de riesgo más crítico en tener el riesgo más alto de infarto. *Nawar et al.* Describió entre otros factores antecedentes de trauma craneal, hipertensión arterial, uso de anticoagulantes, cirugías mayores, pruebas dinámicas de hormonas hipofisarias (TRH, GnRH, CRH), uso de agonistas dopaminérgicos e historia de radiación. ⁸

Suelen acompañarse con disminución de los niveles de hormonas hipofisarias.

La insuficiencia adrenal se presenta hasta en 70% de los pacientes y es la principal causa de mortalidad debido a la pérdida de secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por compresión o infarto de la glándula. La deficiencia de tirotropina y gonadotropina ocurre en 50 y 75% de los pacientes respectivamente.

^{9,10}

Al momento de la sospecha diagnóstica se debe solicitar perfil hormonal hipofisario completo y estudio de imagen de resonancia magnética (IRM) de región selar, confirma el diagnóstico en hasta 90% de los pacientes. El tratamiento inmediato se trata de balance de fluidos y esteroides antes incluso de contar con perfil hormonal con dosis sustitutivas de esteroides y medidas de soporte. Pacientes

con inestabilidad hemodinámica deben tratarse con Hidrocortisona 100-200 mg iv, seguido de 2-4 mg/hr en infusión continua o 50-100 mg cada 6 hrs. ¹¹

Sugieren como criterio de tratamiento conservador pacientes sin compromiso neuro-oftalmológico o con signos leves o estables, en cambio tratamiento quirúrgico temprano (< 7 días) en pacientes con reducción severa de agudeza visual, compromiso de nervios craneales III, IV o VI y alteración de consciencia.

En la guía de manejo de Reino Unido se sugiere la valoración del grado de compromiso de la apoplejía pituitaria con la escala PAS, (Pituitary Apoplexy Score). Según estudios retrospectivos una graduación de 4 o más generalmente requiere cirugía urgente (tabla 1). ^{12,13}

Tabla 1. Graduación de la AP

Variable	Puntos
Niveles de consciencia	
Escala del coma Glasgow 15	0
Escala del coma Glasgow 8-14	2
Escala del coma Glasgow <8	4
Agudeza visual	
Normal 10/10 (o no cambio de agudeza visual)	0
Disminución unilateral	1
Disminución bilateral	2
Paresia ocular	
Ausente	0
Unilateral	1
Bilateral	2

Adaptada de: Rajasekaran S et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74(1):9-20

Uso de altas dosis de esteroides como dexametasona a dosis de hasta 16 mg/24 hrs se han utilizado en casos de compromiso visual, con el objetivo de disminuir el edema de nervio óptico y músculos oculomotores, observando mejoría clínica en las de la mitad de los pacientes. ¹⁴

No hay un consenso que valide que la cirugía mejora la función hipofisaria, pero un estudio reporta incremento en incidencia de déficit hormonal en manejo conservador¹⁵. Algunos estudios recientes mencionan que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos manejos^{3,10,15}. Se ha observado

mejoría de agudeza visual inmediata a cirugía e incluso en primeras semanas post quirúrgicas.¹⁶ Con respecto a déficit endocrinológicos datos de seguimiento a largo plazo indican la necesidad de terapia sustitutivas de esteroides en un 60-80%, hormona tiroidea 50-60%, desmopresina 10-25% y testosterona 60-80% de hombres.^{9, 11,17}

En la mayoría de los estudios no observa diferencia en pronóstico visual, afección de nervios craneales y pronóstico endocrinológico según el tratamiento conservador o quirúrgico. Algunos muestran beneficio en déficit visual en pacientes intervenidos quirúrgicamente, recomiendan considerarlo sobre todo en pacientes con hemianopsia bitemporal o amaurosis¹⁸. El beneficio del manejo conservador se ha reportado previamente en casos selectos.^{10,12,19,20}

En una serie de 46 pacientes de Francia, 58.7% fueron manejados con tratamiento conservador. Usando hidrocortisona con protocolo estándar. Los pacientes del grupo quirúrgico presentaban síntomas visuales más severos sobre todo defecto campamentico. Los pacientes con manejo conservador tenían en promedio diámetro tumoral máximo 22 mm vs 32 mm del grupo intervenido quirúrgicamente. No hubo diferencia significativa en el pronóstico endocrinológico y visual según PAS inicial entre ambos grupos, sin embargo, el 58.3 % de los operados tenían PAS >4. El 91% de los pacientes recuperan la parálisis de nervio craneal sin diferencias con respecto al manejo. La tasa de recuperación endocrina fue de 43% en pacientes con manejo conservador y 25% en pacientes operados. Este estudio demuestra que la mejoría visual, endocrina y parálisis de nervio craneales a largo plazo es similar en ambos grupos. El tratamiento conservador se recomienda como primera línea en pacientes con síntomas neuro-oftalmológicos leves²¹.

Con respecto al pronóstico en tamaño tumoral se observó en una serie publicada de 55 pacientes durante su seguimiento a los 5 años se observó disminución en tamaño tumoral, en el grupo de tratamiento quirúrgico mostró disminución inmediata del tamaño del tumor, pero en el seguimiento la reducción fue menor en comparación con el grupo de tratamiento conservador. En pacientes con tratamiento

conservador el 82% mostro reducción tumoral y el 30% de estos mostraron mejoría de la función hipofisaria.^{2,22}

Un estudio retrospectivo realizado en Toronto, Ontario, Canadá, donde se incluyeron pacientes con apoplejía hipofisaria manejados desde enero 2007 a junio 2017. Evaluando síntomas al ingreso, comparando pronóstico visual, endocrino y tamaño tumoral según el tratamiento quirúrgico o conservador, seguimiento posterior a 6-8 semanas, 3 y 6 meses durante el primer año, luego cada 6 a 12 meses. La cirugía se empleó en caso de déficit visual agudo o alteración de consciencia. Todos vía transesfenoidal. El tratamiento conservador consistía en balance hidroelectrolítico, hidrocortisona 50 mg IV cada 6 hrs por 48 hrs, luego vía oral. Levotiroxina, desmopresina en casos necesarios. Fueron 67 pacientes, 61% hombres, 76% sin antecedentes de tumor previo, edad media 57.4+/- 16.2. 73.1% manejo quirúrgico, 26.9% manejo conservador. 89% cefalea, 75% déficit visual y 64% hipopituitarismo. Los pacientes intervenidos de forma más temprana presentaron mayor déficit visual, afección de nervios craneales y deterioro de la consciencia. El 77.8% fueron tumores no funcionantes, 22.2% prolactinomas. En los pacientes con tratamiento conservador el tamaño del tumor promedio 2.2 cm vs 2.7 cm del tratamiento quirúrgico, y estaban menos asociados a compresión de quiasma 55.6% vs 95.9%.

Respecto a tratamiento quirúrgico, en el 58% se alcanzó recuperación completa de campo visual, el tiempo de la cirugía no afectó el pronóstico visual, el 69% recupero de forma completa el déficit de nervio de cráneo y el 38.4% de forma parcial. De los pacientes con pan hipopituitarismo uno presento mejoría completa y 3 mejoría parcial, (al menos un eje), sin embargo los que presentaron perfil normal previamente, un paciente desarrolló hipocortisolismo, uno hipotiroidismo y 3 pan hipopituitarismo.

Según tratamiento conservador el 88.2% presentaba agudeza visual normal, 4/7 pacientes que habían presentado deterioro visual mejoraron. De la afección de nervios craneales 75% presentaron mejoría total y 25% mejoría parcial. El 52.9% presentaron perfil hormonal normal al seguimiento. De los 9 pacientes con pan

hipopituitarismo uno mostro mejoría completa y 3 mejoría parcial. En este estudio se observan resultados similares en ambos grupos considerando que los resultados se deben a adecuada elección de los pacientes. ¹⁸

En población mexicana de una serie de 600 pacientes con adenomas no funcionantes se reportó una prevalencia de apoplejía hipofisaria de 8%, con edad promedio de 50.9 al momento del diagnóstico. En total fueron 47 pacientes de los cuales el 46.8% debutaron con apoplejía hipofisaria. El 53% de los pacientes se estabilizaron y se realizó cirugía luego de dos semanas, 23 % ingreso a cirugía de emergencia y el otro 22% tratamiento conservador con necrosis significativa y eventual desaparición tumoral. La elección de cirugía fue según la severidad del compromiso visual. La persistencia de defecto visual fue mayor en el grupo tratado quirúrgicamente con 77%. De los 11 pacientes tratados de forma conservadora, 5 recurrieron y necesitaron cirugía eventualmente. Y de los 36 tratados quirúrgicamente 18 recurrieron, 12 requirieron cirugía. ²²

Debido a la pandemia por COVID-19 se ha vivido alrededor del mundo un impacto significativo sobre la evaluación y tratamiento de la enfermedad hipofisaria. Se redujo de forma significativa los accesos a unidades de atención ante la sospecha o confirmación de enfermedades y sobre todo retraso en diagnóstico y manejo.

El comité de educación de la sociedad de hipófisis reunió neuro endocrinólogos y neurocirujanos de los 4 continentes y estableció una guía en base a recomendaciones. Considerando cambios según los datos emergentes y se consideró también el manejo dependía de las disponibilidad de recursos de cada país y su situación respecto a la pandemia²³.

Se consideró que con el tratamiento quirúrgico, de elección es la cirugía transesfenoidal, había un incremento de riesgo de infección de los médicos, y de los pacientes, que por su edad y comorbilidades eran especialmente vulnerables. Además existe el riesgo de infección en el periodo peri operatorio²⁴.

La sociedad de hipófisis propuso estratificar los casos emergentes, urgentes o electivos. La apoplejía hipofisaria con pérdida aguda de agudeza visual o efecto de

masa importante era considerada emergente o urgente. Pacientes con pérdida progresiva de la visión, tumores productores con características clínicas agresivas son urgentes. Tumores funcionantes controlados medicamente o no funcionantes son electivos.²⁵

En un análisis retrospectivo 34 pacientes bajo cirugías electivas no hipofisarias, bajo el periodo de incubación de COVID-19, 44% requirieron ingreso a UCI y el 20% fallecieron ²⁶. *Lorio-Morin et al* sugieren que los cirujanos que realizan cirugía transesfenoidal son los más expuestos por ser una cirugía bajo anestesia general, intubación y extubación y la exposición a la mucosa nasal y el uso del drill que puede generar aerosoles de tejidos contaminados. Por lo tanto, recomiendan previo a cirugías hipofisarias realizar búsqueda intencionada de la infección COVID-19 a través de pruebas de hisopado nasal y estudios de tórax Rayos X o Tomografía. Y en caso de ser positivo y sea posible retrasarla hasta que no hayan síntomas o la prueba este negativa. ²⁷

El abordaje transesfenoidal persiste siendo el más efectivo, tomando todas las medidas de prevención necesaria. En una revisión de 9 casos Koliás et al reportaron que ningún paciente se infectó de COVID-19. ²⁸ sin embargo en un paciente positivo que amerita cirugía emergente se debe considerar abordaje transcraneal ²⁴

COVID-19 podría ser un factor precipitante para apoplejía hipofisaria. El virus SARS-CoV-2 tiene tropismo por tejido cerebral por la expresión de ACE2 en el endotelio vascular cerebral,²⁹ además está asociado con trombosis, coagulopatía trombocitopenia y disfunción plaquetaria que podrían ser considerados factores de riesgo para hemorragias hipofisarias. Aunado a esto, la fragilidad de la vasculatura hipofisaria es bien conocida y la infección por SARS-COV-2 podría causar endotelitis y disfunción endotelial ^{30,31}. Se han reportado casos de apoplejía hipofisaria en quienes sus autores plantean como agente causal síndromes respiratorios severos por SARS-CoV-2, en el cual uno de los casos presento involución de la masa sellar ³².

Chan et al reportaron el caso de una paciente con apoplejía hipofisaria en el tercer trimestre de embarazo, complicada con infección por COVID-19, presento cefalea y disminución de agudeza visual unilateral, en el estudio de TC simple se observó lesión selar con datos de hemorragia previamente no detectada. Presento hipotiroidismo, hipogonadismo y aumento de prolactina sérica. Se manejó con dexametasona 4mg cada 12 hrs, se estabilizó y posterior al parto se realizó cirugía transesfenoidal y a los dos meses persistía hipotiroidismo, hipogonadismo y requería uso levotiroxina 100 mcg/día y prednisona 15 mg/día. ³³.

Solorio- Pineda *et al* reportó a un masculino de 27 años con cefalea, somnolencia, fiebre y dificultad respiratoria. Estudio IRM encéfalo muestra una lesión selar de 68 mm en su diámetro mayor. Perfil hormonal normal excepto testosterona, prueba SARS-CoV-2 positiva, fallece a las 12 horas³⁴.

Por lo tanto, se debe tener mayor conciencia sobre esta complicación durante la pandemia, particularmente en pacientes predispuestos (macroadenoma con agentes dopaminérgicos, terapia anticoagulante) no solo en los centros hipofisarios especializados. Se puede pensar también que debido a la reducción de las actividades "rutinarias" en los departamentos de neurocirugía se observe incremento de esta complicación.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la pandemia por SARS-COV-2 a nivel mundial el protocolo tradicional del tratamiento de las patologías hipofisarias fue modificado, recomendando nuevas medidas, entre ellas: reclasificar a los pacientes según la urgencia de intervención quirúrgica, suspensión de cirugía transnasal endoscópica por alto riesgo de contagio, optar por la vía transcraneal y brindar tratamiento conservador en casos seleccionados. Por lo tanto, en todos los centros de excelencia en tratamiento de patología pituitaria (PTCOE) fue necesario implementar las nuevas recomendaciones emitidas a nivel internacional. En este Instituto fue necesario replantear el tipo de tratamiento debido a las circunstancias descritas.

No tenemos reporte de los resultados según el tipo de intervenciones realizadas durante la pandemia bajo estas nuevas recomendaciones considerando que nuestra institución se convirtió en centro de referencia para esta patología y por lo tanto se aumentó el número de casos referidos.

IV. HIPOTESIS

El tratamiento médico conservador empleado durante la pandemia por SARS-Cov-2 en pacientes con apoplejía hipofisaria tiene pronóstico visual, endocrinológico y radiológico similar en comparación con el tratamiento quirúrgico.

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluación del pronóstico clínico según la escala de PAS, desenlace endocrinológico y del volumen tumoral de los pacientes con apoplejía hipofisaria de acuerdo al tipo de tratamiento médico o quirúrgico durante la pandemia SARS COV2 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez en el periodo abril 2020- abril 2021.

Objetivos específicos

- Determinar la escala clínica de severidad PAS (Pituitary Apoplexy Score) al momento del ingreso en los pacientes en estudio según el tratamiento empleado.
- Evaluar el pronóstico visual según campos visuales de los pacientes estudiados antes y después del tratamiento empleado en ambos grupos.
- Evaluar los ejes hipofisarios (tirotrópo, corticotrópo, somatotrópo gonadotrópo) en los pacientes en estudio según el tratamiento empleado en ambos grupos.
- Comparar el cambio en el tamaño del tumor en los pacientes estudiados según el tipo de tratamiento empleado en ambos grupos
- Describir la presencia de la infección por SARS COV 2 en el desenlace clínico de los pacientes con apoplejía hipofisaria según el tipo de tratamiento en ambos grupos.

VI. JUSTIFICACION

La apoplejía pituitaria está definida como la complicación hemorrágica aguda de adenomas hipofisarios. Es poco frecuente pero constituye una emergencia neuro-endocrinológica. Debido a las limitantes y a las recomendaciones ya descritas a nivel internacional durante la pandemia de SARS-COV2 para el manejo quirúrgico de estos pacientes, surge la necesidad, al ser este un centro de excelencia en tratamiento de patología pituitaria (PTCOE), de establecer nuevas alternativas de tratamiento para el manejo de apoplejía hipofisaria.

Los resultados de los estudios previos realizados a nivel internacional que comparan el pronóstico visual, endocrinológico y tumoral han sido controversiales a pesar de que muchos consideran el tratamiento quirúrgico de elección, no se han mostrado diferencias significativas al comparar ambas terapias. Se ha observado que más de dos tercios de los pacientes con tratamiento conservador debidamente seleccionados pueden presentar mejoría visual, mejoría endocrinológica y con respecto a tamaño tumoral se ha observado reducción por necrosis y en algunos casos de resolución espontánea del tumor. Según estudios previos deben ser intervenidos quirúrgicamente aquellos pacientes con deterioro agudo de agudeza visual y deterioro del despertar.

El COVID-19 podría ser un factor precipitante para apoplejía hipofisaria, SARS-CoV-2 tiene tropismo por tejido cerebral por la expresión de ACE2 en el endotelio vascular cerebral, además está asociado con trombosis, coagulopatía trombocitopenia y disfunción plaquetaria que podrían ser considerados factores de riesgo para hemorragias hipofisarias.

Se debe tener mayor conciencia sobre esta complicación durante la pandemia, particularmente en pacientes predispuestos (macroadenoma con agentes dopaminérgicos, terapia anticoagulante) y pensar también que puede haber un incremento de las mismas en centros especializados debido a la reducción de las actividades "rutinarias" en los departamentos de neurocirugía. Por lo anterior decidimos evaluar el comportamiento clínico de esta entidad durante la pandemia con el objetivo de definir el pronóstico visual, endocrinológico y tumoral.

VII. METODOLOGIA

a. Diseño:

Estudio observacional retrospectivo de la cohorte de pacientes con diagnóstico de apoplejía hipofisaria durante el periodo abril 2020 – abril 2021.

b. Población:

Pacientes con diagnóstico de apoplejía hipofisaria tratados durante la pandemia SARS-COV 2 en el instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez abril 2020 – abril 2021 que cumplen los criterios de inclusión

c. Muestra:

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

d. Criterios de selección del estudio

Criterios de Inclusión

- Ambos sexos.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de apoplejía hipofisaria.
- Cuenta con evaluación visual, perfil hormonal y estudio de imagen de resonancia magnética de región selar.

Criterios de Exclusión

- No cuenta con estudios completos.
- No cuenten con información completa de las variables en estudios en el expediente clínicos.

e. Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Mejoría visual	Grado de recuperación de agudeza visual.	1. No mejoró 2. Empeoró 3. Mejoría parcial 4. Mejoría completa	Ordinal	Examen físico: Campimetría por confrontación
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen el aspecto de humanos como mujer u hombre.	Sexo biológico catalogado como: 1. Hombre 2. Mujer	Nominal dicotómica	Definición clínica
Edad	Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento a la actualidad.	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento al momento del ingreso	Continua	Años
Escolaridad	Nivel académico que curso	Nivel académico alcanzado hasta el momento de la evaluación. 1. Analfabeta 2. Alfabeto 3. Primaria 4. Secundaria 5. Preparatoria 6. Bachillerato 7. Superior	Ordinal	Grado académico
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días que permanece hospitalizado	Número de días desde su ingreso al egreso.	Continua	Días
Tiempo del diagnóstico de adenoma al inicio de los síntomas de apoplejía hipofisaria	Periodo de tiempo transcurrido del diagnóstico de adenoma hipofisario a la apoplejía hipofisaria	Tiempo en meses que transcurren desde el diagnóstico de adenoma hipofisario al evento de apoplejía. 1. Menos de 12 meses 2. Más de 12 meses 3. No aplica (debut).	Continua	Meses

Tipo de adenoma hipofisario	Caracterización del adenoma hipofisario según la producción de hormonas	Tipo de adenoma según producción hormonal 1. Prolactina 2. Hormona de crecimiento. 3. Hormona Folículo estimulante (FSH) 4. Hormona Corticotropa (ACTH) 5. No funcional	Nominal	Determinación de hormonas séricas.
Tabaquismo	Adicción a consumo de tabaco	Consumo de tabaco previo a la apoplejía 1. Si 2. No	Nominal, dicotómica.	Historia clínica.
Alcoholismo	Adicción a consumo de alcohol	Consumo de alcohol previo a la apoplejía 1. Si 2. No	Nominal, dicotómica.	Historia clínica.
Comorbilidades	Presencia de otras enfermedades en el paciente	1. Hipertensión arterial 2. Diabetes mellitus 3. Cardiopatía 4. Colagenopatía 5. Otras 6. Ninguna	Nominal	Historia clínica.
Defecto campimétricos	Pérdida de visión en campos visuales	Disminución de campo visual 1. Hemianopsia temporal con amaurosis 2. Hemianopsia sin amaurosis. 3. Hemianopsia bitemporal 4. No aplica	Nominal	Determinación clínica con campimetría por confrontación.
Disminución agudeza visual	Deterioro de agudeza visual	1. Amaurosis 2. Disminución agudeza visual 3. Normal	Ordinal	Determinación clínica con Cartilla Snellen.
Ptosis palpebral	Descenso del párpado superior	Presencia de caída de párpado superior al momento de la evaluación. 1. Si 2. No	Nominal, dicotómica	Determinación clínica

Prolactina	Hormona que estimula la secreción de leche de la glandula mamaria	Rango encontrado según niveles de referencia 1. Normal (Mujer 3.0-18.6 ng/ml Hombre 3.7-17.9 ng/ml) 2. Bajo (menor a rango de referencia) 3. Alto (encima de rango de referencia)	Continua	Valores de laboratorio
Hormona Luteinizante (LH)	Hormona hipofisaria que regula el sistema reproductor	Rango encontrado según niveles de referencia 1. Normal (Hombres 2.8-6.8 mUI/ml Mujer: fase folicular 1.9-9.2 mUI/ml Fase periovulatoria 6.1-49.1 mUI/ml Fase luteína 1.3-10.8 mUI/ml Posmenopausia 15.-53 Mui/ML) 2. Bajo (menor a rango de referencia) 3. Alto (encima de rango de referencia)	Continua	Valores de laboratorio
Hormona Foliculoestimulante (FSH)	Hormona hipofisaria que regula el sistema reproductor	Rango encontrado según niveles de referencia 1. Normal (Hombres 1.5-9.7 mUI/ml Mujer: mitad de ciclo 5.1-23.4 mUI/ml Fase luteína 1.3-9.58 mUI/ml Posmenopausia 21.5-131 mUI/ml) 2. Bajo (menor a rango de referencia) 3. Alto (encima de rango de referencia)	Continua	Valores de laboratorio
Cortisol	Hormona liberada por la corteza suprarrenal en respuesta al estres	Rango encontrado según niveles de referencia	Continua	Valores de laboratorio

		<p>1. Normal (4.4-22.7 mcg/ml)</p> <p>2. Bajo (menor a 4.4 mcg/ml)</p> <p>3. Alto (mayor a 22.7 mcg/ml)</p>		
Testosterona	Hormona masculina encargada de mantener características sexuales	<p>Rango encontrado según niveles de referencia</p> <p>1. Normal (Hombre 20-49 años 4.5-28.2 nmol/L >50 años 2.49-21.6 nmol/ml)</p> <p>Mujer 0.19-2.6 nmol/ml)</p> <p>2. Bajo (menor a rango de referencia)</p> <p>3. Alto (encima de rango de referencia)</p>	Continua	Valores de laboratorio
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	Hormona que estimula la liberación de hormona tiroidea	<p>Rango encontrado según niveles de referencia</p> <p>1. Normal (0.4-4.6 mUI/ml)</p> <p>2. Bajo (menor a 0.4 mUI/ml)</p> <p>3. Alto (mayor a 4.6 mUI/ml)</p>	Continua	Valores de laboratorio
Tiroxina libre (T4L)	Porción libre de la principal hormona tiroidea liberada por células foliculares	<p>Rango encontrado según niveles de referencia</p> <p>1. Normal (10-28 pmol/L)</p> <p>2. Bajo (menor a 10 pmol/L)</p> <p>3. Alto (mayor a 28 pmol/L)</p>	Continua	Valores de laboratorio
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	Hormonal hipofisaria que regula liberación de hormonas corticoesteroides.	<p>Rango encontrado según niveles de referencia</p> <p>1. Normal (4.7-48 ng/ml)</p> <p>2. Bajo (menor a 4.7 ng/ml)</p> <p>3. Alto (mayor a 48 ng/ml)</p>	Continua	Valores de laboratorio
Hormona de crecimiento (HC)	Proteína secretada por adenohipofisis que estimula el crecimiento.	<p>Rango encontrado según niveles de referencia</p> <p>1. Normal (Mujer 0.06-6.8 ng/ml)</p>	Continua	Valores de laboratorio

		Hombre 0.02-1.23 ng/ml) 2. Bajo 3. Alto		
Pan hipopituitarismo	Deficiencia de hormonas de todos los ejes hipofisarios	1. Si 2. No	Nominal	Valores de laboratorio
Nivel sérico sodio al ingreso	Nivel sérico encontrado al momento de ingreso y durante seguimiento	Rango encontrado según niveles de referencia 1. Normal (136-145 nmol/L) 2. Bajo (menor a 163 nmol/L) 3. Alto (mayor a 145 nmol/L)	Continua	Valores de laboratorio
Tratamiento médico previo	Fármacos utilizado en manejo agudo	Tratamiento recibido previo al ingreso 1. Esteroides 2. Levotiroxina 3. Agonista dopaminérgico 4. Anticoagulante 5. Ninguno	Nominal	Historia clínica
Cirugía previa	Resección quirúrgica previa de adenoma hipofisario	Cirugía de resección de adenoma previo a apoplejía hipofisaria. 1. Si 2. No	Nominal, dicotómica	Historia clínica
Radioterapia previa	Tratamiento radioactivo previo de adenoma hipofisario	Tratamiento de radiación recibido por el adenoma previo a apoplejía hipofisaria. 1. Si 2. No	Nominal	Historia clínica
Tratamiento conservador	Medicamentos utilizado en manejo agudo	Tratamiento médico empleado al ingreso 1. Hidrocortisona 2. Dexametasona 3. Mixto	Nominal	Determinación clínica.
Tratamiento quirúrgico	Técnica quirúrgica empleada durante su ingreso	1. Transesfenoidal 2. Transcraneal 3. No aplica	Nominal	Determinación clínica
Tamaño tumoral	Dimensión tumoral.	Diámetro mayor	Continua	Centímetro
Infección por COVID	Antecedente de infección por SARS-Cov-2	1. Antes 2. Durante 3. Después 4. No	Nominal,	Historia clínica

Diabetes insípida	Complicación caracterizada por hipernatremia, y poliuria	1. Si 2. No	Nominal, dicotómica	Historia clínica
Meningitis	Complicación definida por infección de meninges	1. Si 2. No	Nominal	Historia clínica
Fistula postquirúrgica	Salida anormal hacia el exterior de LCR	1. Si 2. No	Nominal	Historia clínica
Tipo de egreso	Forma de salida del paciente de la institución	1. Alta 2. Referido 3. Defunción	Nominal	Historia clínica
Severidad clínica al ingreso	Herramienta para monitoreo de síntomas neuro-oftalmológicos en pacientes apoplejía hipofisaria	Valor de escala PAS al ingreso 1. Menor o igual a 4 pts 2. Mayor a 4 pts	Ordinal	Puntos según escala de PAS

f. Análisis estadístico.

Metodología: Se realizará revisión de expediente clínicos electrónicos de pacientes con ingreso de adenoma hipofisario, se seleccionan los casos de apoplejía hipofisaria, durante el periodo de abril 2020- abril 2021 que cumplan con los criterios de inclusión ya propuestos. Se revisarán datos generales de los sujetos a estudio al ingreso incluyendo antecedentes patológicos de importancia, manifestaciones clínicas del padecimiento actual y hallazgos al examen físico neuro-oftalmológico, incluyendo escala de severidad PAS. Además, se evaluarán estudios de laboratorio realizados a su ingreso complementarios para diagnóstico incluyendo química sanguínea, perfil hepático, función renal, electrolitos séricos, perfil hormonal de ejes hipofisarios. Se revisa también estudio de imagen realizado al ingreso, TC (Tomografía computarizada) cráneo simple o IRM (Imagen de resonancia magnética) de región selar que se encuentran en el sistema hospitalario, con el objetivo de confirmar diagnóstico y realizar medidas tumorales. Posteriormente el seguimiento de tratamiento empleado al ingreso, ya sea médico conservador, cuya decisión se tomó por el servicio de neuroendocrinología considerando para tratamiento médico o conservador inicial aquellos que tuvieran diagnóstico de apoplejía hipofisaria con SARS-Cov-2 con evolución hacia la mejoría y aquellos con síntomas visuales leves. Tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes con síntomas visuales severos como pérdida súbita de agudeza visual y/o deterioro del estado del despierto con SARS-Cov-2 negativo. Se

evaluará su evolución clínica durante su internamiento. A su egreso se dará seguimiento en consulta externa para comparar mejoría clínica a los 7 días, al mes , tres y seis meses valorando mejoría visual completa o parcial comparando con datos del ingreso, pronóstico endocrinológico según ejes hormonales hipofisarios y estudio de imagen de control para comparar tamaño tumoral. Toda la información se recolectará en una base de datos en Excel, los cuales posteriormente se procesarán en el programa SPSS versión 22

Analítica: Se utilizará estadística descriptiva para variables generales media, frecuencias, porcentajes y desviación estándar. Para comparación de frecuencias prueba chi cuadrada o exacta de Fisher, para análisis comparativo de medias T student, para comparación de medianas prueba de U Mann-Whitney. Para búsqueda de factores de buen pronóstico al 1, 3 y 6 meses de seguimiento se realizará análisis univariados y multivariado con prueba de regresión logística binaria.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se considera que cumple con todas las normas bioéticas, según normas de Helsinki y como última versión Fortaleza, Brasil. Se sometió al comité de ética del Instituto nacional de Neurología y Neurocirugía donde se propuso realización de consentimiento informado previo a inclusión del paciente al estudio el cual se incluyó en los expedientes clínicos.

IX. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

a. Estudio patrocinado

Ninguno

b. Recursos económicos con los que se cuenta:

Los gastos de papelería serán cubiertos por los investigadores.

c. Recursos económicos por solicitar:

Ninguno

d. Análisis de costo por paciente:

Ninguno

X. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 27 pacientes. Se dividieron en dos grupos según el tratamiento empleado durante la hospitalización, recibieron tratamiento médico conservador 12 pacientes y quirúrgico 15 pacientes. La edad media al momento del diagnóstico de apoplejía hipofisaria fue de 47 ± 13 y 38 ± 12 respectivamente. Se encontraron 7/12 (58 %) pacientes del grupo conservador pertenecían al sexo masculino, y 10/15 (66.6%) del grupo quirúrgico. La principal comorbilidad asociada fue diabetes mellitus en 3 pacientes de cada grupo. Antecedente de infección por SARS-CoV-2 se encontró en 5/12 (41.6%) pacientes del grupo conservador; 4 casos durante el cuadro de apoplejía y uno con antecedentes de dos semanas previo de infección. En el grupo quirúrgico sólo hubo un caso que presentó manifestaciones clínicas de infección por SARS-CoV-2 a los 5 días posterior a la cirugía, quien ingresó con prueba PCR negativo y evolucionó a la muerte.

Se desconocía el diagnóstico de adenoma hipofisario en el 44% de los pacientes. De ellos 8/12 (66.6%) del grupo conservador y 4/15 (26.6%) del grupo quirúrgico.

Se encontró que en el grupo de tratamiento conservador 6/12 (50%) eran adenomas no funcionantes y 6/12 (50%) prolactinomas. En el grupo quirúrgico 9/15 (60%) eran adenomas no funcionantes, 4/15 (26.6%) prolactinomas, 1/15 (6.6%) adenoma productor de adrenocorticotropina (ACTH) y 1/15 (6.6%) gonadotropinoma. **Tabla 1.**

Según la evaluación de la escala PAS (Pituitary Apoplexy Score) al momento de ingreso se observó en el grupo conservador una media de 2.67 vs 2.93 en el grupo quirúrgico. Según las principales manifestaciones clínicas encontradas por grupo, conservador y quirúrgico: afeción de agudeza visual 9/12 (75%) vs 15/15 (100%), defecto campimétricos 8/12 (66%) vs 11/15 (72%), predominando en ambos la hemianopsia bitemporal. En la afeción de otros nervios del cráneo principalmente se encontró ptosis palpebral en 3/12 (25%) vs 5/15 (33%). **Tabla 2.**

Durante la evaluación de los ejes hormonales hipofisarios al momento del ingreso, se encontró en un caso de panhipopituitarismo en cada grupo de tratamiento, conservador y quirúrgico. El eje más frecuentemente afectado fue el tirotrópico 5/12

(41.6%) vs 9/15 (60%). En segundo lugar, se observó afección del eje gonadotropo con 4/12 (33%) vs 8/15 (53.3%). El eje corticotropo se encontró afectado 2/12 (16.6%) vs 3/15 (20%). Con respecto al tamaño tumoral en ambos grupos fue similar, sin embargo era ligeramente mayor en el grupo quirúrgico, con una media de volumen 9.3 cm^3 (4.2-33) y diámetro mayor $3.9 \pm 1.0 \text{ cm}$ para el grupo conservador vs 20.9 cm^3 (10.2-33.8) y $3.6 \pm 1.4 \text{ cm}$ en el grupo quirúrgico. **Tabla 3.**

Ambos grupos fueron tratados en su totalidad con esteroides a dosis de estrés y en el caso del grupo conservador a dosis también antiinflamatorias propuestas por el centro. En 6/12 (50%) de los casos en el grupo conservador fue tratado sólo con dexametasona, y en 4/12 (33.3%) con esquema mixto en conjunto con hidrocortisona. En cambio, en grupo quirúrgico en su mayoría fueron tratado con hidrocortisona 9/15 (60%) y en 5/15 (33.3%) de los pacientes se utilizó combinado con dexametasona. **Tabla 4.**

Se observó mayor número de días de estancia intrahospitalaria en el grupo quirúrgico, con una media de 10 (5-21) días vs 1.5 (0-12.25) días del grupo conservador, p (0.01).

Complicaciones.

Grupo quirúrgico: La complicación más frecuente fue diabetes insípida, manifestándose en 10/15 (66.6%) en segundo lugar la fistula de líquido cefalorraquídeo en 5/15 (33.3%) de los pacientes. Se reportaron 4 defunciones, una por neumonía por COVID, un caso de hemorragia en el postquirúrgico, un caso por hidrocefalia y un fallecimiento ocurrido en casa, desconocemos causa. Tres pacientes fueron sometidos a cirugía transnasal endoscópica y uno a cirugía transcraneal.

Grupo conservador: Se reportó un caso de fistula de líquido cefalorraquídeo debido a erosión del piso de silla turca por invasión tumoral, el cual también se manifestó con meningitis bacteriana.

Pronóstico hormonal.

En la evaluación de los ejes hormonales al mes de seguimiento contábamos con 11 pacientes del grupo conservador por pérdida de un paciente al seguimiento, 9 pacientes del grupo quirúrgico por pérdida de seguimiento de dos pacientes y 4 fallecidos. Se observó que en el eje corticotropo de 4/4 (100%) presentaban hipocortisolismo del grupo quirúrgico, ninguno del grupo de tratamiento conservador (p 0.004). En el eje tirotrópico 5/6 (83%) pacientes presentaban hipotiroidismo del grupo conservador y 5/5 (100%) pacientes evaluados del grupo quirúrgico. En el eje gonadotrópico 1/6 (16%) pacientes presentaba hipogonadismo del grupo de tratamiento conservador y 4/4 (100%) pacientes del grupo de tratamiento quirúrgico. Se encontraron 4/4 pacientes (100%) con hipopituitarismo en el grupo de tratamiento quirúrgico y un caso de pan hipopituitarismo, más ninguno en el grupo de tratamiento médico conservador.

Durante el seguimiento a seis meses se observó en el eje corticotropo presencia de hipocortisolismo en 3/8 pacientes (38%) del grupo de tratamiento conservador y 4/7 (57%) del grupo quirúrgico. En el eje tirotrópico 8/10 (80%) del grupo de tratamiento conservador y 5/7 (71%) del grupo de tratamiento quirúrgico. En el eje gonadotrópico se encontraron 3/6 (50%) con hipogonadismo del grupo de tratamiento conservador y 6/7 (87%) pacientes del grupo quirúrgico. Se encontraron 3/6 casos (50%) nuevos de hipopituitarismo en el grupo de tratamiento conservador, persistían 4/7 casos (57%) del grupo quirúrgico. Persiste un caso de pan hipopituitarismo del grupo de tratamiento quirúrgico. **Tabla 5.**

Pronóstico visual.

Con respecto al pronóstico visual durante la evaluación de seguimiento a 6 meses, se observó que en ambos grupos más de dos tercios de los pacientes presentaron mejoría de agudeza visual, 8/9 (88%) grupo conservador y 11/11 (100%), del grupo quirúrgico. Según la evaluación de campos visuales 8/8 (100%) de los pacientes mejoraron en el grupo conservador y 8/11 (72%) del grupo quirúrgico. Solo un paciente del grupo conservador presentó deterioro visual y campimétrico por lo que se envió a tratamiento quirúrgico. Con respecto a la afección de otros nervios del

cráneo, principalmente en ptosis palpebral en ambos grupos hubo mejoría significativa, en el grupo conservador recuperación completa del 3/3 (100%) y en el grupo quirúrgico 5/6 (83%) presentaron recuperación completa y un paciente manifestó mejoría parcial. **Tabla 6.**

Pronóstico tamaño tumoral.

Según la reducción del tamaño tumoral en el grupo quirúrgico hubo reducción significativa e inmediata alcanzando media de volumen 0.5 cm³, (0-3.7 cm³). **Tabla 6.**

En el grupo de tratamiento conservador se observó reducción de tamaño tumoral a los 6 meses de seguimiento, alcanzando reducción según medias de diámetro máximo de 3.2 + 1.3 cm a 2.4 + 1.2 cm. **Tabla 7.**

XI. DISCUSION

Los pacientes evaluados en esta serie son más jóvenes que las series reportadas previamente, con una media de edad de 47 ± 13 y 38 ± 12 en el grupo conservador y quirúrgico respectivamente. Según las últimas revisiones sistemáticas realizadas en las que abarcan series de los últimos 30 años, el grupo de edad afectado eran mayores de 50 años (58.8 ± 14.9 y 53.8 ± 19.4 grupo conservador y quirúrgico respectivamente) ¹⁸. Al igual que en la mayoría de las series,^{21,22} poco más de la mitad de los pacientes de ambos grupos son hombres.

Se encontró que más de la mitad de pacientes del grupo conservador debutaron con apoplejía hipofisaria, es decir, desconocían su diagnóstico de adenoma hipofisario al momento del evento, similar a lo reportado en otras series donde el 75-85% de los pacientes desconocen su diagnóstico ²¹. Sin embargo, en el grupo quirúrgico, solo el 26% debuto con apoplejía.

Según el tipo de tumor se encontró a como está bien definido que aproximadamente la mitad de los pacientes presentan adenomas no funcionantes 50% y 60% en el grupo conservador y quirúrgico respectivamente, siendo el segundo tumor más frecuente los prolactinomas. ²¹

Algunos estudios han demostrado que la cirugía tiene mejores resultados en aquellos pacientes que presentan deterioro visual progresivo agudo, oftalmoparesia y deterioro de consciencia, aunque en algunos casos no se logra recuperación de los ejes hormonales.^{11,20,35} También se ha observado en los últimos años que el tratamiento médico conservador en pacientes seleccionados adecuadamente ha mostrados buenos resultados pronósticos en este aspecto²¹. Por lo tanto, no se ha podido determinar cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con apoplejía hipofisaria, debido a que los resultados encontrados en los diferentes estudios no muestran diferencias significativas entre las dos intervenciones. En este centro no se contaba con mayor experiencia en el manejo médico de los pacientes con apoplejía hipofisaria y debido a las nuevas recomendaciones que surgieron con la pandemia por SARS-CoV-2 se utilizó en un grupo seleccionado este tipo de intervención.

Según la guía de manejo de apoplejía hipofisaria del Reino Unido se recomienda realizar procedimiento quirúrgico en aquellos pacientes con escala de PAS de 4 o más. Al momento de la evaluación en esta serie el porcentaje de pacientes con este valor en la escala fue similar en ambos grupos (2.6 vs 2.9) no se encontró diferencia significativa, a pesar de que algunos estudios lo consideran una escala que ayuda a determinar la intervención ideal. ¹¹

Similar a lo encontrado en la revisión clínica de *Almeida y colaboradores* ¹⁸ encontramos que la disminución de la agudeza visual es la manifestación clínica más frecuente, y se presenta en su mayoría en el grupo de tratamiento quirúrgico. En esta serie se presentó en el 100% de los pacientes que se sometieron a cirugía. Cabe mencionar que más de la mitad de los pacientes presento deterioro visual bilateral y considerando que el deterioro agudo de la agudeza visual es una de las principales indicaciones de cirugía.

Según la serie publicada por Marx y colaboradores en 2020 encontraron afección de campos visuales en 24% de los pacientes del grupo conservador y 73% del grupo quirúrgico.²¹. Estos valores fueron muy similares en comparación a la serie estudiada, donde la afección fue del 66% en el grupo conservador y 73% en el grupo quirúrgico. En ambas series predomino la hemianopsia bitemporal y en ambos grupos se encontró un caso con amaurosis bilateral.

Con respecto a la afección de los ejes hormonales al momento del ingreso se encontraron diferencias con respecto a las series reportadas previamente en el grado de afección del corticotropo, ya que, la mayoría reporta hasta más del 50 % de casos de deficiencia de cortisol al ingreso ³⁸. En esta serie se encontró afección del eje corticotropo en el 16 % de los pacientes del grupo conservador y 20% del grupo quirúrgico, consideramos que pueda deberse a que los estudios de laboratorio pudieran obtenerse una vez que se inició sustitución con esteroides debido a la disponibilidad de estos estudios en el servicio de urgencias durante la pandemia. El eje tirotrópico tuvo un comportamiento similar afectando cerca del 50% de los pacientes en ambos grupos.

Se ha encontrado beneficios con respecto a la recuperación de los ejes hormonales tanto para intervención quirúrgica o manejo conservador^{15,18,20,36}. En la mayoría al igual que en nuestra serie no se encuentra diferencia significativa, sin embargo se encontró mayor número de casos de hipopituitarismo en los pacientes intervenidos quirúrgicamente, y un caso de pan hipopituitarismo.

Con respecto al tamaño tumoral al ingreso en ambos grupos fue similar, sin embargo ligeramente mayor la media según diámetro mayor en el grupo quirúrgico, (3.6 + 1.4 cm en conservador vs 3.9+1.0 cm en el grupo quirúrgico). Estos valores son cerca del doble del tamaño reportado en otras series (2.2 conservador vs 2.7 cm grupo quirúrgico)¹⁸. Considerando que en ambos grupos la media de diámetro máximo es muy similar se podría decir que el tamaño tumoral no fue un criterio a tomar en cuenta en la decisión quirúrgica.

La reducción del tamaño tumoral al seguimiento, como es de esperarse fue mayor en el grupo de tratamiento quirúrgico, sin embargo, al evaluar de forma individual el tamaño tumoral a los 6 meses en los pacientes del grupo de tratamiento médico se observó también reducción del tamaño tumoral con media de diámetro máximo de 3.2 cm a 2.4 cm. En pacientes con tratamiento conservador en algunas series reportan que hasta el 82% mostro reducción tumoral^{2,22}. En algunos reportes de casos comentan además de reducción tumoral, remisión del tumor posterior al evento de apoplejía.^{32,34,35}

Con respecto al pronóstico visual a los 6 meses de seguimiento se encontró que más de dos tercios de los pacientes presentaron mejoría, 88% en el grupo conservador y 100% del grupo quirúrgico. Estos valores son un poco más altos en comparación al último meta análisis realizado donde encontraron mejoría visual en 85% y 82% en el grupo de tratamiento conservador y quirúrgico respectivamente³⁷. Sin embargo, al evaluar la mejoría completa de agudeza visual en esta serie el porcentaje de pacientes fue menor, 37.5% y 36% del grupo de tratamiento conservador y quirúrgico respectivamente en comparación al 55% y 66% encontrado en el meta análisis en el grupo conservador y quirúrgico.

En la recuperación del campo visual los resultados fueron muy similares a las últimas series reportadas y a la última revisión clínica donde más de dos tercios de los pacientes alcanzan mejoría^{3,10,20}. En esta serie el 100% de los pacientes del grupo conservador y el 72% del grupo quirúrgico, sin embargo, la mejoría completa se alcanza en el 37% del grupo de tratamiento quirúrgico vs el 25% del tratamiento conservador.

La recuperación de los nervios del cráneo extra oculares en esta serie fue del 100% en ambos grupos. Fue superior al dato encontrado en el último meta análisis³⁷ que reportan recuperación en otros nervios craneales en el 83% y 85% en el grupo de tratamiento conservador y quirúrgico respectivamente. Cabe mencionar que en esta serie la mayoría de los pacientes reciben manejo conservador con dosis altas de dexametasona, cuyo efecto es la disminución de edema a nivel de nervio óptico y de músculos oculomotores alcanzando la mejoría clínica del paciente.

Con respecto a la recuperación endocrinológica, reporta la revisión clínica que es mayor en el grupo conservador que en el quirúrgico, 35% vs 28%³⁷. Estos datos concuerdan con lo encontrado en la serie evaluada durante el seguimiento realizado al mes y los 6 meses. Se encontró al mes de seguimiento 4 casos de hipopituitarismo y uno de pan hipopituitarismo en el grupo de tratamiento quirúrgico y ninguno en el grupo de tratamiento conservador. A los 6 meses de seguimiento predominaban los casos de hipopituitarismo en el grupo de tratamiento quirúrgico. En ambos grupos los principales ejes afectados a los 6 meses de seguimiento fueron el tirotropo, gonadotropo y en tercer lugar corticotropo.

XII. CONCLUSIONES

En este grupo de pacientes estudiados en el que se consideró pacientes para tratamiento médico y quirúrgico con apoplejía hipofisaria. Los que se seleccionaron para tratamiento conservador como tratamiento primario, el pronóstico neurológico, visual y hormonal fue similar en comparación al grupo de tratamiento quirúrgico en el seguimiento al mes y 6 meses. En cuanto al tamaño tumoral fue menor el remanente en pacientes del grupo de tratamiento quirúrgico a los 6 meses comparado con el grupo de tratamiento conservador. Por lo anterior apoya que algunos pacientes bien seleccionados y con una vigilancia estricta el tratamiento médico conservador puede ser tratamiento de primera opción. Se tendría que realizar más estudios con las siguientes opciones para considerarse y seguimiento a largo plazo para evaluar la recidiva tumoral.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Flaseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. 2016) press.endocrine.org/journal/jcem. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3888-3921. doi:10.1210/jc.2016-2118
2. Iqbal F, Adams W, Dimitropoulos I, Muquit S, Flanagan D. Pituitary haemorrhage and infarction: the spectrum of disease. Published online 2021. doi:10.1530/EC-20-0545
3. Sibal L, Ball SG, Connolly V, et al. Pituitary apoplexy: A review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary*. 2004;7(3):157-163. doi:10.1007/s11102-005-1050-3
4. Semple PL, Jane JA, Laws ER. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery*. 2007;61(5):956-961. doi:10.1227/01.neu.0000303191.57178.2a
5. Baruah M, Ranabir S. Pituitary apoplexy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;15(7):188. doi:10.4103/2230-8210.84862
6. Ahmed M, Rifai A, Al-Jurf M, Akhtar M, Woodhouse N. Classical pituitary apoplexy presentation and a follow-up of 13 patients. *Hormone Research in Paediatrics*. 1989;31(3):125-132. doi:10.1159/000181101
7. LaRoy M, McGuire M. Pituitary apoplexy in the setting of COVID-19 infection: A case report. *American Journal of Emergency Medicine*. Published online 2021. doi:10.1016/j.ajem.2021.02.045
8. Nawar RN, Abdelmannan D, Selman WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: A review. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2008;23(2):75-90. doi:10.1177/0885066607312992
9. Randeve HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CBT, Wass JAH. Classical pituitary apoplexy: Clinical features, management and outcome. *Clinical Endocrinology*. 1999;51(2):181-188. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00754.x
10. Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJL. Acute management of pituitary apoplexy - Surgery or conservative management? *Clinical Endocrinology*. 2004;61(6):747-752. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02162.x
11. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy Pituitary Apoplexy Guidelines Development Group: May 2010. *Clinical Endocrinology*. 2011;74(1):9-20. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03913.x
12. Bujawansa S, Thondam SK, Steele C, et al. Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: A large single-centre experience from the United Kingdom. *Clinical Endocrinology*. 2014;80(3):419-424. doi:10.1111/cen.12307
13. Reddy NL, Rajasekaran S, Han TS, et al. An objective scoring tool in the management of patients with pituitary apoplexy. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(5):723. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04081.x

14. Maccagnan P, Macedo CLD, Kayath MJ, Nogueira RG, Abucham J. Conservative management of pituitary apoplexy: A prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1995;80(7):2190-2197. doi:10.1210/jcem.80.7.7608278
15. Gruber A, Clayton J, Kumar S, Robertson I, Howlett T, Mansell P. Pituitary apoplexy: Retrospective review of 30 patients - Is surgical intervention always necessary? *British Journal of Neurosurgery*. 2006;20(6):379-385. doi:10.1080/02688690601046678
16. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA, Newman SA, Biousse V, Newman NJ. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *American Journal of Ophthalmology*. 2000;130(6):813-820. doi:10.1016/S0002-9394(00)00539-0
17. de Heide LJM, van Tol KM, Doorenbos B. Pituitary apoplexy presenting during pregnancy. *Netherlands Journal of Medicine*. 2004;62(10):393-396.
18. Almeida JP, Sanchez MM, Karekezi C, et al. Pituitary Apoplexy: Results of Surgical and Conservative Management Clinical Series and Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 2019;130:e988-e999. doi:10.1016/j.wneu.2019.07.055
19. Giritharan S, Gnanalingham K, Kearney T. Pituitary apoplexy – bespoke patient management allows good clinical outcome. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(3):415-422. doi:10.1111/cen.13075
20. Leyer C, Castinetti F, Morange I, et al. A conservative management is preferable in milder forms of pituitary tumor apoplexy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(7):502-509. doi:10.3275/7241
21. Marx C, Rabilloud M, Borson Chazot F, Tilikete C, Jouanneau E, Raverot G. A key role for conservative treatment in the management of pituitary apoplexy. *Endocrine*. 2021;71(1):168-177. doi:10.1007/s12020-020-02499-8
22. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, et al. Pituitary apoplexy in nonfunctioning pituitary macroadenomas: A case-control study. *Endocrine Practice*. 2014;20(12):1274-1280. doi:10.4158/EP14120.OR
23. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, et al. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic—an international perspective. *Pituitary*. 2020;23(4):327-337. doi:10.1007/s11102-020-01059-7
24. Chatterjee S, Ghosh R, Biswas P, et al. COVID-19: The endocrine opportunity in a pandemic. *Minerva Endocrinologica*. 2020;47(3):204-227. doi:10.23736/S0391-1977.20.03216-2
25. Fleseriu M. Pituitary Disorders and COVID-19, Reimagining Care: The Pandemic A Year and Counting. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:200. doi:10.3389/fendo.2021.656025

26. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100331. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100331
27. Iorio-Morin C, Hodaie M, Sarica C, et al. The risk of COVID-19 infection during neurosurgical procedures: A review of severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) modes of transmission and proposed neurosurgery-specific measures for mitigation. *Neurosurgery*. 2020;87(2):E178-E185. doi:10.1093/neuros/nyaa157
28. Koliaf A, Tysome J, Donnelly N, et al. A safe approach to surgery for pituitary and skull base lesions during the COVID-19 pandemic. *Acta Neurochirurgica*. 2020;162(7):1509-1511. doi:10.1007/s00701-020-04396-5
29. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;11(11):1520-1522. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00265
30. Le Tissier P, Campos P, Lafont C, Romanò N, Hodson DJ, Mollard P. An updated view of hypothalamic-vascular-pituitary unit function and plasticity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(5):257-267. doi:10.1038/nrendo.2016.193
31. Mosleh W, Chen K, Pfau SE, Vashist A. Endotheliitis and Endothelial Dysfunction in Patients with COVID-19: Its Role in Thrombosis and Adverse Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1862. doi:10.3390/jcm9061862
32. Bray DP, Solares CA, Oyesiku NM. Rare Case of a Disappearing Pituitary Adenoma During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *World Neurosurgery*. 2021;146:148-149. doi:10.1016/j.wneu.2020.11.073
33. Chan JL, Gregory KD, Smithson SS, Naqvi M, Mamelak AN. Pituitary apoplexy associated with acute COVID-19 infection and pregnancy. *Pituitary*. 2020;23(6):716-720. doi:10.1007/s11102-020-01080-w
34. Solorio-Pineda S, Almendárez-Sánchez CA, Tafur-Grandett AA, et al. Pituitary macroadenoma apoplexy in a severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2-positive testing: Causal or casual? *Surgical Neurology International*. 2020;11(304). doi:10.25259/SNI_305_2020.
35. Zoli M, Milanese L, Faustini-Fustini M, et al. Endoscopic endonasal surgery for Pituitary apoplexy: evidence on a 75-case series from a tertiary care center. *World Neurosurg*. 2017;106: 331-338.
36. Tu M, Lu Q, Zhu P, Zheng W. Surgical versus nonsurgical treatment for pituitary apoplexy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2016;370:258-262.

37. Khodayar Goshtasbi¹, Arash Abiri¹, Ronald Sahyouni¹, Hossein Mahboubi¹, Sophia Raefsky¹, Edward C. Kuan¹, Frank P.K. Hsu², Gilbert Cadena² Visual and Endocrine Recovery Following Conservative and Surgical Treatment of Pituitary Apoplexy: A Meta-Analysis *World Neurosurg.* (2019) 132:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.115>.

38. Claire Briet, Sylvie Salenave, Jean-François Bonneville, Edward R. Laws, and Philippe Chanson. Pituitary Apoplexy. *Endocrine Reviews*, December 2015, 36(6):622–645 doi: 10.1210/er.2015-1042.

XIV. ANEXOS

Carta de consentimiento informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA

Título de protocolo: Evaluación del pronóstico clínico según escala de PAS, desenlace endocrinológico y del volumen tumoral de los pacientes con apoplejía hipofisaria de acuerdo al tipo de tratamiento durante la pandemia SARS-Cov-2 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez en el periodo abril 2020- abril 2021.

Investigador principal: Dra. Lesly Aminta Portocarrero Ortiz

Sede donde se realizará el estudio: Instituto Nacional De Neurología Y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

Nombre del paciente: _____

A usted se le invita a participar en este estudio de investigación médica. Se le solicita autorización para realizar revisión de su expediente clínico. Antes de decidir si participa o no, debe de conocer cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Puede realizar cualquier pregunta que le ayude a aclarar sus dudas.

Una vez que haya comprendido el estudio y si acepta participar, se le solicitara una firma y se le entregara copia firmada. Cabe mencionar que durante el estudio y garantizando el cumplimiento del artículo 16 de la ley general de salud en materia de salud, bajo este tipo de investigaciones se protegerá y mantendrá su privacidad y anonimato.

Objetivo del estudio: Evaluación del pronóstico clínico según la escala de PAS, desenlace endocrinológico y del volumen tumoral de los pacientes con apoplejía hipofisaria de acuerdo al tipo de tratamiento durante la pandemia SARS COV2 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez en el periodo abril 2020- abril 2021.

Beneficios del estudio: La apoplejía pituitaria está definida como la complicación hemorrágica aguda de adenomas hipofisarios. Es poco frecuente, pero constituye una emergencia, llevando al paciente a deterioro visual y déficit hormonal que pueden poner en riesgo su vida. Debido a las limitantes y a las recomendaciones descritas a nivel internacional durante la pandemia de SARS-COV2 para el manejo quirúrgico de estos pacientes, surge la necesidad de establecer nuevas alternativas de tratamiento para el manejo de apoplejía hipofisaria, motivo por el cual se implementó tratamiento médico conservador en casos seleccionados y es necesario evaluar la evolución clínica de estos pacientes.

Los resultados de los estudios previos realizados a nivel internacional que comparan el pronóstico visual, endocrinológico y tumoral han sido controversiales a pesar de que muchos consideran el tratamiento quirúrgico de elección, no se han mostrado diferencias significativas al comparar ambas terapias. Se ha observado que más de dos tercios de los pacientes con tratamiento conservados debidamente seleccionados pueden presentar mejoría visual, más de la mitad obtener mejoría en su nivel de hormonas, y con respecto a tamaño tumoral, se ha observado reducción del tumor y en algunos casos de resolución espontanea del mismo.

Conocer el pronóstico de los pacientes manejados con apoplejía hipofisaria bajo la pandemia de COVID-19 nos permitirá implementar nuevas pautas en el proceso de selección de la maniobra de tratamiento en futuros pacientes con el objetivo de mejorar su pronóstico visual, hormonal y del tamaño tumoral.

Tablas De Resultados

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con apoplejía hipofisaria en dos grupos de tratamiento al ingreso.

Variable	Conservador (n=12)	Quirúrgico (n=15)	P
Edad (años) ^a	47 ± 13	38 ± 12	0.061
Sexo ^b			
Masculino n (%)	7 (58.3)	10 (66.6)	0.70
Tabaquismo n (%) ^b	5 (41.6)	6 (40)	1.00
Alcoholismo n (%) ^b	4 (33.3)	2 (13.3)	0.35
Diabetes Mellitus n (%) ^b	3 (25)	3 (20)	1.0
Hipertensión arterial n (%) ^b	1 (8.3)	3 (20)	0.60
Antecedente de COVID-19 n (%) ^b	5 (41.6)	1 (6.6)	0.06
Debut con apoplejía n (%) ^b	8 (66.6)	4 (26.6)	0.05
Tipo de adenoma n (%) ^c			
No funcionante	6 (50)	9 (60)	0.73
Prolactinoma	6 (50)	4 (26.6)	
Productor ACTH	0	1 (6.6)	
Gonadotropinoma	0	1 (6.6)	

^a Los valores son presentados en media y desviación estándar, prueba de t Student para muestras independientes para determinar el valor de *p*.

^b Los valores son presentados en frecuencia y porcentaje, prueba exacta de Fisher para determinar el valor de *p*.

^c Los valores son presentados en frecuencia y porcentaje, prueba X2 de tendencia lineal para determinar el valor de *p*.

Tabla 2. PAS total y componentes individuales del PAS para dos grupos de tratamiento al ingreso.

Variable	Conservador (n=12)	Quirúrgico (n=15)	P
PAS total (media) ^a	2.67	2.93	0.58
Glasgow	15 (14- 15)	15 (12-15)	0.86
Disminución de Agudeza visual n (%)	9 (75)	15 (100)	0.07
Bilateral n (%) ^b	8 (66.6)	10 (66.6)	0.06
Defecto campimétricos n (%) ^c			
Hemianopsia bitemporal	4 (33.3)	6 (40)	0.89
Hemianopsia temporal + amaurosis	3 (25)	4 (26.6)	
Amaurosis bilateral	1 (8.3)	1 (6.6)	
Afección de Nervios del cráneo n (%)	3 (25)	6 (40)	0.68
^b	3 (25)	5 (33.3)	0.69
III NC			
Escala de PAS n (%)^b			
<4	8 (66.6)	11 (73.3)	1.00
>=4	4 (33.3)	4 (26.6)	

^a Los valores son presentados en media y desviación estándar, prueba de t Student para muestras independientes para determinar el valor de *p*.

^b Los valores son presentados en frecuencia y porcentaje, prueba exacta de Fisher para determinar el valor de *p*.

^c Los valores son presentados en frecuencia y porcentaje, prueba X2 de tendencia lineal para determinar el valor de *p*.

Tabla 3. Perfil hormonal y tamaño tumoral en dos grupos de tratamiento al ingreso.

Variable	Conservador (n=12)	Quirúrgico (n=15)	P
Panhipopituitarismo n (%) ^a	1 (8.3)	1 (6.6)	1.00
Hipotiroidismo n (%) ^a	5 (41.6)	9 (60)	0.44
Hipocortisolismo n (%) ^a	2 (16.6)	3 (20)	1.0
Hipogonadismo n (%) ^a	4 (33.3)	8 (53.3)	0.67
Hiperprolactinemia n (%) ^a	8 (66.6)	4 (26.6)	0.05
Tamaño tumoral n (%) ^b			
<4 cm ³	7 (58.3)	7 (46.6)	0.70
>4 cm ³	5 (41.6)	8 (53.3)	
Tamaño tumoral			
Volumen cm ³ ^c	9.3 (4.2- 33)	20.9 (10.2-33.8)	0.32
Diámetro mayor cm ^d	3.6 ±1.4	3.9 ± 1.0	0.49

^a Los valores son presentados en frecuencia y porcentaje, prueba exacta de Fisher para determinar el valor de *p*.

^b Los valores son presentados en frecuencia y porcentaje, prueba X2 para determinar el valor de *p*.

^c Los valores son presentados en media y rango intercuartil 25 y 75, prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes para determinar el valor de *p*.

^d Los valores son presentados en media y desviación estándar, prueba de t Student para muestras independientes para determinar el valor de *p*.

Tabla 4. Uso de esteroides en dos grupos de tratamiento

Uso de esteroides ^c n (%)	Conservador (n=12)	Quirúrgico (n=15)	P
Dexametasona	6 (50)	0 (0)	0.16
Hidrocortisona	1 (8.3)	9 (60)	
Dexametasona + Hidrocortisona	4 (33.3)	5 (33.3)	
Prednisona	1 (8.3)	1 (6.6)	

^c Los valores son presentados en frecuencia y porcentaje, prueba X2 de tendencia lineal para determinar el valor de *p*.

Tabla 5. Desenlaces clínicos y complicaciones en dos grupos de tratamiento.

Variable	Conservador (n=12)	Quirúrgico (n=15)	P
DEFUNCION n (%) ^a	0 (0)	4 (26.6)	0.10
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA ^b	1.5 (0-12.25)	10 (5-21)	0.019
COMPLICACIONES n (%) ^a			
Meningitis	1 (8.3)	1 (6.6)	1.00
Fistula LCR	1 (8.3)	5 (33.3)	0.18
Diabetes insípida	0	10 (66.6)	< 0.01
CONTROL 1 MES ^a	n= 11	n= 9	
Diabetes insípida n (%)	2 (16.6)	4 (26.6)	0.66
Hipocortisolismo n (%)	0/6 (0)	4/4 (100)	0.004
Hipotiroidismo n (%)	5/6 (83)	5/5 (100)	0.43
Hipogonadismo n (%)	1/6 (16)	4/4 (100)	0.18
Hiperprolactinemia n (%)	3/7 (43)	0/3 (0)	0.05
Hipoprolactinemia n (%)	1/7 (14)	1/3 (33)	0.10
Hipopituitarismo n (%)	0/6 (0)	4/4 (100)	0.10
Panhipopituitarismo n (%)	1/6 (0)	1/4 (25)	0.30
CONTROL 6 MESES ^a	n= 11	n= 9	
Diabetes insípida n (%)	0/9 (0)	3/8 (38)	0.21
Hipocortisolismo n (%)	3/8 (38)	4/7 (57)	0.61
Hipotiroidismo n (%)	8/10 (80)	5/7 (71)	1.00
Hipogonadismo n (%)	3/6 (50)	6/7 (87)	0.26
Hipoprolactinemia n (%)	2/9 (22)	2/7 (29)	1.00
Hiperprolactinemia n (%)	2/9 (22)	2/7 (29)	1.00
Hipopituitarismo n (%)	3/6 (50)	4/7 (57)	0.26
Panhipopituitarismo n (%)	0 (0)	1 (14)	0.44

^a Los valores son presentados en frecuencia y porcentaje, prueba exacta de Fisher para determinar el valor de p.

^b Los valores son presentados en mediana y rango intercuartil 25 y 75, prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes para determinar el valor de p

Tabla 6. Pronóstico clínico en dos grupos de tratamiento

Componente del PAS	Conservador	Quirúrgico	P
Mejoría de agudeza visual n (%) ^a	8/9 (88)	11/11 (100)	0.67
Completa	3 (37.5)	4 (36)	
Parcial	4 (50)	7 (64)	
Deterioro	1(12.5)	0	
Mejoría de campos visuales n (%) ^a	8/8 (100)	8/11 (72)	0.62
Completa, n (%)	2 (25)	3 (37)	
Parcial	5 (62)	5 (63)	
Deterioro	1 (13)	0	
Mejoría de Nervios craneales n (%) ^a	3/3 (100)	6/6 (100)	0.55
Completa	3 (100)	5 (83)	
Parcial	0	1 (17)	
Tamaño tumoral Control n (%) ^b			
Volumen cm3	6.2 (1.2-10.5)	0.50 (0-3.7)	0.029
Diámetro mayor cm	2.5 (1-5-3.2)	1.1 (0- 2.3)	0.036

^a Los valores son presentados en frecuencia y porcentaje, prueba X2 de tendencia lineal para determinar el valor de p.

^b Los valores son presentados en mediana y rango intercuartil 25 y 75, prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes para determinar el valor de p.

Tabla 7. Comparación del tamaño tumoral al momento de presentación y a los 6 meses de apoplejía hipofisaria en pacientes con tratamiento conservador.

Tamaño tumoral	Presentación	Control a los seis meses	<i>p</i>
Volumen cm ³ ^a	6.4 (3.7-16.1)	6.2 (1.2-10.5)	0.20
Diámetro cm ^b	3.2 ± 1.3	2.4 ± 1.2	0.75

^a Los valores son presentados en media y rango intercuartil 25 y 75, prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas para determinar el valor de *p*.

^b Los valores son presentados en media y desviación estándar, prueba de t Student para muestras relacionadas para determinar el valor de *p*.