



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Título:

**“ALTERACIONES DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN  
PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISARIO CLINICAMENTE  
NO FUNCIONAL”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE: ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. IXCHEL MAYDEE TENORIO HERNÁNDEZ

TUTORES: DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DRA. LOURDES JOSEFINA BALCAZAR HERNÁNDEZ



Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2022



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro COBIOÉTICA COMBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA: Lunes, 06 de Junio de 2022

M.C. Baldomero Jose Gregorio Gonzalez Virla

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **Alteraciones de la densidad mineral ósea en pacientes con adenoma hipofisario clínicamente no funcional** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**.

Número de Registro Institucional  
R-2022-3601-072

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Prescribe

**IMSS**  
MEDICINA Y SALUD PÚBLICA

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>5</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>11</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
Criterios de selección .....	13
Variables del estudio .....	14
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>22</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>22</b>
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</b> .....	<b>23</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>24</b>
Hallazgos de la densitometría ósea.....	25
<b>DISCUSION</b> .....	<b>30</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>32</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>33</b>

## RESUMEN

Los tumores hipofisarios representan el 15.5% de las neoplasias del sistema nervioso central<sup>1</sup>. Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales (AHNF) son neoplasias de tipo benignas que nacen de las células adenohipofisarias y carecen de evidencia bioquímica de secreción hormonal (clínicamente silentes)<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes con AHNF tienen evidencia de una o más deficiencias de la adenohipófisis. La prevalencia general de hipopituitarismo parcial en pacientes con AHNF varía de 37 a 85%. El panhipopituitarismo ocurre en 6 a 29% de los pacientes<sup>2</sup>.

El tejido óseo es un tejido dinámico, que continuamente está en un proceso de remodelación. Las hormonas son factores que influyen para la masa ósea, las cuales tienen un rol importante en el proceso de remodelación ósea<sup>10</sup>.

Las deficiencias hormonales secundarias a los AHNF pudieran conllevar a una afectación en los mecanismos tróficos del hueso, lo que puede ocasionar una disminución en la densidad mineral ósea.

En el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI no contamos con una descripción de las alteraciones y características de la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes. No se ha publicado en nuestro país algún artículo que evalué las características de la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes.

**Objetivo:** Describir las alteraciones de la densidad mineral ósea en pacientes con adenoma hipofisario clínicamente no funcional.

**Material y métodos:** Es un estudio transversal, descriptivo, retroprolectivo. Mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia se incluyeron un total de 30 pacientes con diagnóstico establecido de adenoma hipofisario clínicamente no funcional atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Análisis estadístico:** El análisis de los datos se llevó a cabo a través de medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas fueron definidas como frecuencias y porcentajes. Se estableció normalidad a través de la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizó paquete estadístico STATA versión 11.2.

**Resultados:** 66.67% eran mujeres y 33.33% hombres, con una media de edad de 58±11.3 años. Se encontró que, de los 30 sujetos incluidos en el estudio, el 36.7% tenía osteopenia o densidad mineral ósea baja y el 26.7% tenían osteoporosis, es decir, el 63.33% (19 pacientes) presentaron algún grado de afectación en la densidad mineral ósea. De los pacientes con panhipopituitarismo el 30% presentó osteopenia o densidad mineral ósea baja, 35% osteoporosis y 35% densidad mineral ósea normal; ninguno de los pacientes estudiados presentó osteoporosis en ausencia de panhipopituitarismo.

**Conclusión:** Existe una alta frecuencia de alteraciones en la densidad mineral ósea en pacientes con diagnóstico de AHNF, las cuales pueden estar relacionadas con diferentes factores. Por lo tanto, se debería realizar la búsqueda intencionada de disminución en la densidad mineral ósea en los pacientes con este diagnóstico.

## MARCO TEÓRICO

### *1. Panorama general de adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales*

Los tumores hipofisarios representan el 15.5% de las neoplasias del sistema nervioso central<sup>1</sup>. Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales (AHNF) son neoplasias de tipo benignas que nacen de las células adenohipofisarias y carecen de evidencia bioquímica de secreción hormonal (clínicamente silentes)<sup>2</sup>. De acuerdo a su tamaño se clasifican en microadenomas (menores de 10mm), macroadenomas (mayor de 10mm) y adenomas gigantes (mayor a 40mm)<sup>3,4</sup>.

Los AHNF representan una media del 33% de todos los adenomas hipofisarios<sup>1,5</sup>, ocupando el segundo lugar en frecuencia después de los prolactinomas, que representan el 47%. Los AHNF son el tipo más común de adenomas cuando se tienen en cuenta solo los macroadenomas, mientras que los prolactinomas predominan cuando se consideran en el análisis tanto los microadenomas como los macroadenomas<sup>1</sup>.

La prevalencia de AHNF varía entre 60 y 100 casos por millón de habitantes, con un pico de incidencia bimodal entre las edades de 25-45 y 60-70 años y una incidencia estandarizada tasa de dependencia de 1,02 a 1,08 por 100 000; no hay predominio de género<sup>1</sup>.

Clásicamente, los adenomas silentes se clasificaron según el linaje celular de origen y son más frecuentes los derivados del gonadotropo y los de células nulas, 43-64% y 44.4%, respectivamente, seguidos de los silentes del somatotropo en 9%, corticotropo 2.9-5.7%, plurihormonales 1.8%, lactotropos 1.65% y los menos frecuentes de tirotrópo 0.75-0.9%<sup>6</sup>. Esta clasificación fue de utilidad previamente; sin embargo, con la sugerencia de la OMS de 2017 en adición al contenido hormonal del tumor, se reconoce el rol de los factores de transcripción en relación con la diferenciación tumoral, el linaje celular, la regulación de producción de hormonas hipofisarias y la posible génesis tumoral; al reconocer estos cambios, se abandonó el concepto “adenoma productor de hormonas” y se adoptó el término para la designación hipofisaria según el linaje celular del que procede, con la subsecuente categorización de variantes histológicas de acuerdo con el contenido hormonal y los cambios histológicos e inmunohistoquímicos específicos<sup>7</sup>. Esto es, hormonas derivadas del factor de transcripción Pit-1 (el cual define la expresión celular de GH, PRL y TSH) y Tpit (el cual transcribe para ACTH) y las hormonas derivadas de SF-1, que transcriben para la hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). En aproximadamente 30-40% de casos, los AHNF no inmunotiñen para ninguna hormona y se conocen como adenomas de células nulas<sup>5</sup>.

Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales (AHNF) tienen importancia clínica debido a su proximidad con el quiasma óptico (por la cual generan

alteraciones visuales en 87% de los pacientes), por su asociación a cefalea (hasta 66%) y por condicionar deficiencias hormonales<sup>6</sup>.

La mayoría de los pacientes con AHNF tienen evidencia de una o más deficiencias de la adenohipófisis. La compresión mecánica de la glándula pituitaria anterior normal y/o del tallo hipofisario, impide el paso de factores hipotalámicos estimulantes, lo que puede resultar en hipopituitarismo parcial o completo. La prevalencia general de hipopituitarismo parcial en pacientes con AHNF varía de 37 a 85%. El panhipopituitarismo ocurre en 6 a 29% de los pacientes<sup>2</sup>. En nuestro hospital la deficiencia hormonal más frecuente e importante es el hipotiroidismo en un 48.4%, seguida de hipogonadismo e hipocortisolismo que se encuentra en 38.8 y 28.8 % de los casos, respectivamente. En contraste con lo reportado en otras series publicadas, en las cuales el eje hipofisario más comúnmente afectado es el eje somatotrofo con 61 a 100% de los pacientes mostrando evidencia de laboratorio de deficiencia de hormona del crecimiento (GH)<sup>2</sup>. También se pueden encontrar elevaciones leves de la prolactina (PRL) sérica, por lo general por debajo de 100 ng/ml, en un tercio de los pacientes con AHNF. La hiperprolactinemia en estos pacientes resulta de la interrupción del tono dopaminérgico descendente debido a la compresión del tallo por el adenoma. En particular, un nivel de prolactina sérica > 2000 mU/L casi nunca se encuentra en personas con AHNF<sup>2,1</sup>.

El gold standard del tratamiento de los AHNF es la resección tumoral vía transesfenoidal o transcraneal, y la radiocirugía o radioterapia son la segunda línea terapéutica, mientras el tratamiento médico queda como tercera línea<sup>3</sup>. Del manejo quirúrgico se utiliza usualmente la resección transesfenoidal con bajo porcentaje de complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico; la diabetes insípida transitoria es la más frecuente en 18.6% y el hipopituitarismo en 11%<sup>5</sup>. Se ha reportado una prevalencia de deficiencias hormonales postquirúrgicas en un 52, 40 y 30% de los ejes tirotrófico, gonadotrófico y corticotrófico respectivamente<sup>8</sup>.

## 2. Factores hormonales como determinantes de la masa ósea

El tejido óseo es un tejido dinámico, que continuamente está en un proceso de remodelación. Este se logra a partir de la interacción entre las células que reabsorben el hueso (los osteoclastos) y las células generadoras de hueso (los osteoblastos). Una alteración del equilibrio entre la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos conduce a una pérdida excesiva de masa ósea (osteoporosis) o a una pérdida parcial de ésta (osteopenia)<sup>9</sup>.

Las hormonas son factores que influyen para la masa ósea, las cuales tienen un rol importante en el proceso de remodelación ósea<sup>10</sup>. Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y maduración ósea. La hormona T3 estimula la

proliferación, diferenciación y síntesis de osteoblastos mediante una regulación positiva de diferentes hormonas, enzimas y receptores, lo que provoca cambios en la mineralización ósea<sup>11</sup>. Por otra parte, se induce un aumento en la formación de osteoclastos mediante la vía osteoprotegerina/receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-B (OPG/RANKL), que propicia el proceso de resorción ósea<sup>12</sup>. Otra hormona importante es la hormona de crecimiento (GH), la cual es secretada por la hipófisis como respuesta a la estimulación hipotalámica por la hormona liberadora de crecimiento<sup>13</sup>. La GH propicia la formación de osteoblastos, con una ulterior formación ósea<sup>14</sup>. Esta participa en la regulación de la parathormona (PTH) y en la hidroxilación de la 1 $\alpha$  25 hidroxivitamin D en el riñón<sup>15</sup>. Además, la GH puede actuar directamente sobre la IGF-1 secretada por el hígado (eje GH-IGF1), y desempeñar una función de osteoblastogénesis y mejorar el proceso de remodelación debido a los depósitos de minerales<sup>16</sup>.

Otras hormonas importantes son los esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos). Estas hormonas sexuales tienen una función de evitar la osteoclastogénesis, inhibir el proceso de apoptosis de osteoblastos y osteocitos, y evitar la formación de osteoclastos, lo que regula positivamente la osteoprotegerina (OPG) en la vía de señalización celular RANK/OPG<sup>17</sup>.

La calcitonina es una hormona secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides, en respuesta al aumento de calcio sérico. Esta hormona actuaría al disminuir la reabsorción de calcio en el riñón y al inhibir la formación ósea a través de la reducción en la liberación de la esfingosina-1-fosfato (SP1) por los osteoclastos. También podría intervenir en la síntesis de esclerostina<sup>9</sup>.

Finalmente, la PTH es una hormona secretada por las glándulas paratiroides, en respuesta a la concentración de calcio sérico. Tiene como primer órgano diana el riñón, y de forma secundaria actúa en el tracto gastrointestinal, en donde el calcio se reabsorbe, siendo el principal órgano el tejido óseo. Es en el tejido óseo donde se promueve la diferenciación y la actividad de los osteoblastos con la producción de nueva matriz ósea, lo que mineraliza el tejido óseo e inhibe la producción de esclerostina por los osteocitos; sin embargo, también tiene una función de osteoclastogénesis. Según su regulación, esta hormona favorece o no la reabsorción ósea<sup>18,19</sup>.

### 3. *Hipopituitarismo y efecto sobre densidad mineral ósea*

#### 3.1 Deficiencia de somatotropo (GHD)

Los adultos con GHD tienen un recambio óseo reducido, según los hallazgos de estudios que involucran el análisis de biomarcadores óseos o datos histomorfométricos. Los adultos con GHD a menudo tienen una masa ósea disminuida, medida como densidad mineral ósea (DMO) y un mayor riesgo de fracturas<sup>15,20</sup>.

En un estudio, los datos de DMO de 26 adultos con GHD de diversas causas (excluido el síndrome de Cushing), se compararon con los datos obtenidos de una población de control de la misma edad y sexo; en este se encontró que los adultos con GHD tenían puntuaciones Z-score de DMO medianas significativamente más bajas en la columna lumbar y el antebrazo<sup>21</sup>. En otro estudio de 125 adultos con GHD, la proporción de pacientes con puntajes Z de BMD < -2.0 fue significativamente mayor en pacientes más jóvenes (<30 años) en comparación con pacientes mayores (30-40 años, 40-60 años y > 60 años), lo que sugiere que los pacientes mayores con GHD tienen menos probabilidades de tener una DMO baja para su edad<sup>22</sup>.

Varios estudios retrospectivos han informado que los adultos con GHD tienen un mayor riesgo de fractura (2-3 veces), incluido un mayor riesgo de fracturas vertebrales y aquellas que afectan a todos los sitios del esqueleto combinados<sup>15,20</sup>. El riesgo de fractura prevalente aparentemente fue independiente de la presencia o el número de deficiencias hormonales pituitarias adicionales en un estudio retrospectivo, lo que sugiere que el exceso de riesgo de fractura en esta población podría atribuirse principalmente a la GHD<sup>23</sup>.

### 3.2 Deficiencia de gonadotropo

El hipopituitarismo se asocia con la osteoporosis y la osteopenia, especialmente cuando está presente el hipogonadismo hipogonadotrópico<sup>24</sup>.

El hipogonadismo está asociado a la pérdida de masa ósea en hombres y mujeres<sup>25</sup>. Es el principal cambio fisiológico subyacente en las mujeres posmenopáusicas asociado a la baja DMO y a la osteoporosis idiopática. El efecto de la deficiencia de estrógenos relacionada con la menopausia y su contribución a la osteoporosis posmenopáusica queda fuera del alcance de esta revisión, que se centra en hipogonadismo hipogonadotrópico. El hipogonadismo es la causa más común de osteoporosis en los hombres y está presente hasta en el 20% de los hombres con fracturas vertebrales sintomáticas y en el 50% de los hombres mayores con fracturas de cadera<sup>25</sup>.

En un estudio realizado en Corea cuyo objetivo era evaluar los efectos de la terapia de reemplazo de testosterona (TRT) sobre la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico con tumores hipofisarios en el periodo postoperatorio; encontraron que al incrementar los niveles de testosterona hubo una mejora significativa (4,56%±9,81%) en la DMO de la columna lumbar en comparación con DMO de referencia<sup>24</sup>.

### 3.3 Deficiencia de tirotripo

El eutiroidismo es esencial para el desarrollo normal del esqueleto y el crecimiento lineal, así como para alcanzar el pico de masa ósea en la edad adulta temprana. Se ha informado de que la TSH inhibe la resorción ósea directamente, lo que sugiere

que la supresión de la TSH puede causar pérdida ósea<sup>25</sup>. En animales de experimentación, la reducción de la expresión del receptor de TSH condujo al desarrollo de la osteoporosis, inhibiendo el recambio óseo<sup>26</sup>.

El hipotiroidismo provoca un bajo recambio óseo con una disminución de la formación ósea osteoblástica y una reducción de la resorción ósea osteoclástica<sup>27,28</sup>. Se ha demostrado que el hipotiroidismo disminuye la DMO en la mayoría de los estudios. En cuanto a la incidencia del riesgo de fractura en los pacientes con hipotiroidismo, un estudio con 16,249 pacientes publicado en 2016 mostró una mayor incidencia de fracturas en estos pacientes<sup>29</sup>, que coincide con lo que encontrado en otro estudio que incluyó 92,341 pacientes publicado en 2002, por lo se podría considerar al hipotiroidismo como un factor de riesgo para fracturas osteoporóticas<sup>12</sup>. Sin embargo, Apostu D y colaboradores en su artículo de revisión no encontraron datos sobre si un tratamiento correctamente equilibrado del hipotiroidismo puede revertir los efectos negativos sobre los huesos<sup>12</sup>.

#### 3.4 Deficiencia de corticotropo

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (GIO), ya sea por sobreproducción endógena o administración exógena, es la forma más común de osteoporosis secundaria<sup>25</sup>. Por el contrario, la deficiencia de cortisol no se ha relacionado hasta el momento con disminución en la densidad mineral ósea.

#### 3.5 Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia y el hipogonadismo asociado pueden causar osteoporosis secundaria, que se ha relacionado con la fragilidad del esqueleto, tanto en hombres como en mujeres<sup>30</sup>. Se espera un recambio óseo acelerado en los pacientes expuestos a un exceso de PRL, aunque los datos bioquímicos de los estudios clínicos han sido variables y sólo unos pocos estudios informan de un aumento de los niveles séricos de los marcadores de formación y resorción ósea<sup>31</sup>. Asimismo, no está claro si la PRL desempeña un papel independiente, aparte del estado gonadal, en el deterioro de la DMO, y si el control de ambos mejora la salud ósea. Es decir, la normalización de la prolactina y el restablecimiento de la función gonadal podrían aumentar la densidad ósea, pero esto no se ha asociado a la normalización de la masa ósea ni a la reducción del riesgo de fractura<sup>30</sup>.

En una gran cohorte<sup>30</sup> que incluía 40 hombres y 60 mujeres con prolactinoma, se evaluaron los datos de los factores de riesgo de deterioro de la DMO con una mediana de la duración del seguimiento de 79 meses. Mediante un análisis multivariado se encontró que la hiperprolactinemia persistente y el sexo masculino eran factores de riesgo independientes para el deterioro óseo a largo plazo ( $p \leq 0.05$ ). Si bien, en los pacientes con prolactinomas los niveles séricos de prolactina son mayores que en los AHNF, es importante considerar que la hiperprolactinemia por sí contribuye a la fragilidad ósea.

#### 4. *Densidad mineral ósea baja y osteoporosis. Definición, epidemiología y clasificación.*

La densidad mineral ósea posee 4 categorías de acuerdo al T-score: normal (valor DMO normal superior de -1 y +1 desviación estándar de la referencia para adultos); osteopenia (Valor de DMO de -1 a -2.5 desviaciones estándar); osteoporosis (valor de DMO menor de -2.5 desviaciones estándar) y osteoporosis establecida o severa (valor de DMO en combinación con una o más fracturas)<sup>32</sup>.

En la mujer premenopáusica, en el hombre <50 años y en niños, la International Society for Clinical Densitometry (ISCD) define como “densidad mineral ósea baja” un Z-score  $\leq$  -2.0 desviaciones estándar<sup>32</sup>.

La osteoporosis constituye un problema de salud pública a nivel mundial; afecta a más de 200 millones de personas. De acuerdo con la International Osteoporosis Foundation (IOF), la osteoporosis es una enfermedad que se distingue por la disminución de la densidad mineral ósea y aumento de la fragilidad ósea, lo que incrementa de manera importante el riesgo de fracturas<sup>33,34</sup>.

Se estima que aproximadamente una de cada 12 mujeres y uno de cada 20 hombres mexicanos mayores de 50 años sufrirá una fractura de cadera relacionada con osteoporosis en algún momento de su vida<sup>34</sup>.

En un estudio con población al azar efectuado en 807 sujetos, realizado por Clark en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México, se reportó que 9% de hombres y 17% de mujeres tenían osteoporosis y 30% de hombres y 43% de mujeres, masa ósea baja; en el fémur, 6% de hombres y 16% de mujeres tenía osteoporosis y 56% de hombres y 41% de mujeres tenía masa ósea baja<sup>35</sup>.

En un estudio retrospectivo observacional con trabajadores activos en la Ciudad de México de un total de 1,431 pacientes reclutados, se encontró osteopenia en 601 (42%) y osteoporosis en 258 (18%)<sup>33</sup>.

Aisa-Álvarez A y colaboradores, en su estudio transversal que incluyó a 276 sujetos mayores de 18 años de edad que acudieron a la Semana de Salud del Hospital Ángeles Pedregal, la prevalencia de osteoporosis fue de 0.4% y de masa ósea baja de 15.9%<sup>34</sup>.

Se clasifica como osteoporosis primaria cuando se produce en mujeres posmenopáusicas y en hombres en ausencia de una enfermedad subyacente, y está relacionada con la edad. La osteoporosis secundaria se define como una masa ósea baja con alteraciones microarquitectónicas del hueso que conducen a fracturas por fragilidad en presencia de una enfermedad subyacente o de una medicación.

#### 5. *Afectación de la densidad mineral ósea en pacientes con AHNF*

La mayoría de los estudios que evalúan la densidad mineral ósea en pacientes con lesión selar, se enfocan en los adenomas hipofisarios funcionales, principalmente enfermedad de Cushing y prolactinomas.

Okinaga y colaboradores midieron la densidad mineral ósea en pacientes postoperados de adenomas hipofisarios (de los 25 pacientes incluidos, 14 tenían AHNF), craneofaringioma (6 pacientes) y otras lesiones paraselares (4 pacientes). Reportaron que el 50% y 22.7% de los pacientes postoperados de adenomas hipofisarios tenían densidad mineral ósea inferior al 80% y al 70%, respectivamente, de la media de un adulto joven (T-score en columna lumbar o hueso radial).

En una tesis realizada en Ecuador (2013) que incluyó 100 pacientes con patología de adenohipófisis, se encontró una prevalencia del 60% de alteraciones en la densidad mineral ósea (33% osteoporosis, 27% osteopenia). Destacando que el 100% de los pacientes que presentaban hipopituitarismo (en este grupo se incluían los pacientes con silla turca vacía y AHNF), así como los pacientes con enfermedad de Cushing, tenían osteopenia u osteoporosis.

## JUSTIFICACIÓN

La afectación mineral ósea en los pacientes con adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales (AHNF) es potencialmente deletérea para la calidad de vida y pronóstico a largo plazo en cuanto a morbi-mortalidad, por el alto riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, por lo cual es importante la identificación o exclusión de esta afectación en nuestros pacientes. Debido a que somos un centro de referencia, tenemos un gran número de pacientes con AHNF y debemos ofrecer una valoración integral y multidisciplinaria con la finalidad de intervenir de manera temprana en la prevención de dichas alteraciones y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Tener el conocimiento de las alteraciones en la densidad mineral ósea en los pacientes con adenoma hipofisario clínicamente no funcional aportará evidencia acerca del impacto que tiene el hipopituitarismo y otras variables a nivel óseo para sustentar una adecuada práctica preventiva y terapéutica en los pacientes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro hospital contamos con una clínica especializada que atiende a más de 600 pacientes con el diagnóstico de adenoma hipofisario no funcional. La mayoría de los pacientes con AHNF tienen evidencia de una o más deficiencias de las hormonas de la adenohipófisis. La prevalencia general de hipopituitarismo parcial en pacientes con AHNF varía de 37 a 85%. El panhipopituitarismo ocurre en 6 a 29% de los pacientes. En nuestra clínica de AHNF, la deficiencia hormonal más frecuente e importante es el hipotiroidismo (48.4%); en segundo término, el

hipogonadismo e hipocortisolismo que se encuentra con una frecuencia de 38.8 y 28.8 % de los casos, respectivamente.

Cualquiera de estas deficiencias hormonales pudiera conllevar a una afectación en los mecanismos tróficos del hueso, lo que puede ocasionar una disminución en la densidad mineral ósea. Sin embargo, de manera rutinaria no se realiza la búsqueda intencionada de esta afectación en los pacientes con AHNF.

En el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI no contamos con una descripción de las alteraciones y características de la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes. No se ha publicado en nuestro país algún artículo que evalúe las características de la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las alteraciones de la densidad mineral ósea en pacientes con adenoma hipofisario clínicamente no funcional?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO PRIMARIO

- Describir las alteraciones de la densidad mineral ósea en pacientes con adenoma hipofisario clínicamente no funcional

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las alteraciones de la densidad ósea utilizando la desviación estándar del T-score de columna y cadera, en mujeres postmenopáusicas y hombres de mayores de 50 años y Z-score de columna de cadera en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años.
- Identificar y describir las deficiencias hormonales de ejes hipofisarios presentes en los pacientes con adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales.
- Medir las concentraciones de calcio, fosforo, magnesio, parathormona, calcio urinario y 25-hidroxi vitamina D en los pacientes con adenoma hipofisarios clínicamente no funcional.
- Describir el número de fracturas previas por fragilidad en el grupo de estudio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño de estudio:** Es un estudio transversal, descriptivo, retroprolectivo.

**Lugar:** CMN Siglo XXI. Hospital de Especialidades. Clínica de adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales.

**Universo de trabajo.** Pacientes atendidos de manera habitual y consecutiva en la clínica de adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales, en la consulta externa del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico establecido de adenoma hipofisario clínicamente no funcional atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

#### Criterios de selección

##### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de ambos géneros mayores de 30 años de edad
- Pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario clínicamente no funcional.
- Pacientes que cuenten con estudio de densitometría ósea de columna y cadera.
- Pacientes que cuenten con los estudios de laboratorio de eje calcitropo.
- Pacientes que firmen consentimiento informado en caso necesario.

##### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con adenoma hipofisario funcional
- Pacientes con uso de fármacos o comorbilidades que afecten directamente la densidad mineral ósea.
- Antecedente de diagnóstico de osteopenia u osteoporosis previo al diagnóstico de adenoma hipofisario no funcional
- Pacientes con hipercalcemia y/o hiperparatiroidismo

##### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes que no deseen participar en el estudio
- Pacientes que no se cuente con la información completa.

**Tipo de muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos.

**Tamaño de la muestra.** Al ser un estudio descriptivo, el cálculo de tamaño de muestra se realizó con base en la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en poblaciones previamente estudiadas con adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales.

Variables del estudio

**DEFINICION DE LAS VARIABLES**

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa	Continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Género	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Género consignado en la hoja de registro	Hombre Mujer
Peso	Cualitativa	Continua	Mide la masa corporal total de un individuo.	Peso en kilogramos registrado	Kilogramos (kg)
Talla	Cualitativa	Continua	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Talla en metros registrada	Metros (m)
Índice de masa corporal (IMC)	Cualitativa	Continua	Es una razón matemática que asocia la masa y la	IMC calculado con la fórmula: peso en kilogramos dividido por la	Kg/m <sup>2</sup>

			talla de un individuo	estatura en metros cuadrados.	
T-score cadera y columna	Cuantitativa	Continua	Indica la cantidad de masa ósea o densidad mineral ósea que tiene el paciente comparado con un adulto joven del mismo sexo con una masa ósea máxima (promedio de 30 años de edad).	Número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población con una masa ósea máxima del mismo sexo.	Número de desviaciones estándar
Z-score cadera y columna	Cuantitativa	Continua	Indica la cantidad de masa ósea o densidad mineral ósea que tiene el paciente comparado con la población de la misma edad y sexo.	Número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo.	Número de desviaciones estándar
PTH	Cuantitativa	Continua	Concentración de hormona paratiroidea en la sangre	Determinación bioquímica en suero	pg/ml
Calcio sérico	Cuantitativa	Continua	Concentración de calcio en la sangre	Determinación bioquímica en suero	mg/dl

Albúmina	Cuantitativa	Continua	Concentración de albúmina en la sangre	Determinación bioquímica en suero	g/dl
Fósforo	Cuantitativa	Continua	Concentración de fósforo en la sangre	Determinación bioquímica en suero	mg/dl
Magnesio	Cuantitativa	Continua	Concentración de magnesio en la sangre	Determinación bioquímica en suero	mg/dl
Vitamina D	Cuantitativa	Continua	Concentración de vitamina D en la sangre	Determinación bioquímica en suero	ng/ml
LH	Cuantitativa	Continua	Concentración de hormona luteinizante en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de LH se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	mUI/ml
FSH	Cuantitativa	Continua	Concentración de hormona foliculo estimulante en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de FSH se realiza con técnica de inmunoensayo de	mUI/ml

				electroquimioluminiscencia.	
Estradiol	Cuantitativa	Continua	Concentración de estradiol en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de estradiol se realiza con inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	pg/ml
Testosterona Total	Cuantitativa	Continua	Concentración de testosterona en la sangre	Determinación bioquímica en suero La determinación de testosterona se realiza con inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	ng/dl
Prolactina	Cuantitativa	Continua	Concentración de prolactina en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de prolactina se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	ng/ml
IGF-1	Cuantitativa	Continua	Concentración de IGF-1 en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de IGF-1 se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	ng/ml
TSH	Cuantitativa	Continua	Concentración de hormona foliculo	Determinación bioquímica en suero.	μUI/ml

			estimulante en la sangre	La determinación de TSH se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	
T4 libre	Cuantitativa	Continua	Concentración de T4 libre en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de T4L se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	ng/dl
Cortisol	Cuantitativa	Continua	Concentración de cortisol en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de cortisol se realiza con técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia.	Ug/dl
Resección quirúrgica	Cualitativa	Nominal dicotómica	Tratamiento quirúrgico para resección de la lesión	Detección de antecedente mediante anamnesis	Ausente Presente
Radiocirugía	Cualitativa	Nominal dicotómica	Es una modalidad de tratamiento craneal basada en la administración de altas dosis de radioterapia con intención ablativa sobre	Detección de antecedente mediante anamnesis	Ausente Presente

			lesiones cerebrales.		
Radioterapia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Procedimiento que "utiliza partículas u ondas de alta energía, tales como los rayos X, rayos gamma, rayos de electrones o de protones, para eliminar o dañar las células neoplásicas"	Detección de antecedente mediante anamnesis	Ausente Presente
Terapia de sustitución hormonal	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sustitución del eje gonadal con la hormona correspondiente (estrógenos/ progestina o testosterona )	Detección de antecedente mediante anamnesis	Ausente Presente
Panhipopituitarismo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Es la deficiencia de al menos 3 hormonas hipofisarias	Detección de antecedente mediante revisión de expediente	Ausente Presente
Hiposomatotropismo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución de los niveles	Concentraciones en suero de IGF-1 por debajo del límite inferior normal de acuerdo a edad y género	Presente o ausente

			normales de IGF-1		
Hipotiroidismo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el descenso de secreción de hormonas tiroideas.	Concentraciones en suero de tiroxina libre por debajo del límite del ensayo con o sin elevación de las concentraciones de TSH.	Presente o ausente
Insuficiencia suprarrenal (Hipocortisolismo)	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución absoluta de la actividad funcional de la glándula suprarrenal y el descenso de secreción de cortisol.	Concentraciones en suero de cortisol por debajo de 5 mcg/L por la mañana (8:00 am) o menos de 10 mcg/L aleatorio.	Presente o ausente
Hipogonadismo hipogonadotrópico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-	Concentraciones de testosterona menos a 300 ng/dl en hombres y concentración de estradiol menores a 20 pg/ml en mujeres.	Presente o ausente.

			gónadas y el descenso de esteroides sexuales.		
Hiperprolactinemia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por incremento en los niveles séricos de prolactina	Concentraciones en suero de prolactina sérica por arriba del límite del ensayo.	Presente o ausente
Osteopenia o densidad mineral ósea baja	Cualitativa	Nominal dicotómica	Afección por la que la masa ósea o densidad mineral ósea es más baja que la normal. La osteopenia es una forma de pérdida ósea menos grave que la osteoporosis.	Mujeres postmenopáusicas y hombres >50 años un valor de DMO de T-score -1 a -2.5 desviaciones estándar. Mujeres premenopáusicas y hombres <50 años un valor de DMO de Z-score $\leq$ -2.0 desviaciones estándar	Presente o ausente
Osteoporosis	Cualitativa	Nominal dicotómica	Afección por la que la masa ósea o densidad mineral ósea es más baja que la normal. La osteoporosis es una forma de pérdida ósea más grave que	Mujeres postmenopáusicas y hombres >50 años un valor de DMO de T-score mayor de -2.5 desviaciones estándar con o sin fracturas.	Presente o ausente

			la osteopenia		
Fracturas por fragilidad	Cuantitativa	Discreta	Son aquellas producidas por un bajo impacto, como una caída desde una altura correspondiente a la bipedestación, principalmente en el húmero, la muñeca, las vértebras y la cadera.	Son aquellas producidas por un bajo impacto, como una caída desde una altura correspondiente a la bipedestación, principalmente en el húmero, la muñeca, las vértebras y la cadera.	Número de fracturas

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo a través de medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas fueron definidas como frecuencias y porcentajes. Se estableció normalidad a través de la prueba de Shapiro-Wilk. En caso necesario, la comparación de proporciones y frecuencias, se establecerá a través de la prueba de Chi-cuadrada y la comparación de variables cuantitativas será establecida a través de prueba T o prueba U de Mann-Whitney, según su distribución. Una  $p < 0.05$  será considerada como estadísticamente significativa. Se utilizará paquete estadístico STATA versión 11.2.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó de acuerdo con las normas éticas actuales, el Reglamento de la Ley General de Salud del país (artículo 14) en materia de investigación para la salud y en base a la Declaración de Helsinki realizada en 1975 y corregida y enmendada en 1989, considerando que el propósito principal de la investigación médica es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, velando siempre por la salud, bienestar y derechos de los pacientes. Se asegurará el cumplimiento de los principios éticos básicos establecidos por el Informe de Belmont

(respeto, beneficencia y justicia); Así como, los Códigos y Normas Internacionales vigentes de las Buenas Prácticas de la Investigación Clínica.

Así mismo, el investigador principal declara que realiza su actividad con base a las normas y reglamentos institucionales.

Al tratarse de un estudio transversal descriptivo en el que no se realiza ninguna intervención experimental, pero en el cual se requiere realizar el estudio de densitometría ósea (estudio que emplea rayos x) esta investigación de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en Materia de Investigación para la Salud de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos se clasifica como investigación con riesgo mayor que el mínimo, esta clasificación fue con base en el artículo 17 del Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, que son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas. Por lo anterior, a los pacientes que aún no cuenten con el estudio de densitometría ósea, el investigador les dará a firmar un consentimiento informado. Los participantes obtendrán como beneficio el tratamiento dirigido, en caso de presentar disminución de la densidad mineral ósea. Además, este estudio es valioso ya que permitirá describir que el hipopituitarismo si repercute en la densidad mineral ósea de los pacientes y generar conocimiento que permita intervenir de manera favorable en el seguimiento y salud de los pacientes, ya que de manera rutinaria no se realiza la búsqueda intencionada de esta afección en los pacientes con AHNF. Por lo anterior, en el balance riesgo/beneficio de los pacientes se considera mayor el beneficio.

La selección de los participantes se realizará bajo la pauta 3 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), siendo de manera imparcial sin considerar la raza, etnicidad, situación económica, o sexo, respetando la libertad y autonomía de los pacientes.

Se garantizará la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetará la privacidad de los pacientes. Se informará 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.

## RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### ❖ Recursos humanos

o Investigador principal y asesor.

### ❖ Recursos físicos

o Instalaciones y servicios del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### ❖ Recursos materiales:

o Consentimientos informados, computadora, impresora, expedientes médicos, sistema electrónico hospitalario.

❖ **Financiamiento y Factibilidad**

o No se requiere financiamiento, ya que nuestro hospital cuenta con laboratorio disponible para la realización de los estudios bioquímicos necesarios, únicamente la densitometría ósea es un estudio que se realizará a los pacientes en el segundo nivel de atención (IMSS).

o Este estudio es factible ya que en nuestro hospital contamos con una clínica especializada que atiende a más de 600 pacientes con el diagnóstico de adenoma hipofisario no funcional y el Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con los recursos necesarios para la realización de este estudio.

## RESULTADOS

Del análisis realizado en la cohorte de 30 pacientes se encontró que 66.67% eran mujeres y 33.33% hombres, con una media de edad de  $58 \pm 11.3$  años; los pacientes tuvieron un peso en kilogramos de  $68.39 \pm 13.01$  con un IMC de  $27.33 \pm 4.34$ . En la tabla 1 se describen las características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los pacientes estudiados.

**Tabla 1. Características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los pacientes estudiados (n = 30)**

Variables	
Edad, años	$58 \pm 11.3$
Peso, kg	$68.39 \pm 13.01$
Talla, m	$1.57 \pm 0.06$
IMC, $\text{kg}/\text{m}^2$	$27.33 \pm 4.34$
TSH, $\mu\text{UI}/\text{ml}$	1.55 (0.017-3.03)
T4libre, $\text{ng}/\text{dl}$	2.95 (0.86-1.58)
Cortisol, $\text{ug}/\text{dl}$	9.23 (0.95-17.4)
FSH, $\text{mUI}/\text{ml}$	12.06 (0.76-29.22)
LH, $\text{mUI}/\text{ml}$	6.7 (0.27-16.12)

Estradiol, pg/ml	35.58 (5-18)
Testosterona total, ng/dl	272.56 (46.07-454.90)
IGF1, ng/ml	72.56 (32.32-131.3)
Prolactina, ng/ml	24.04 (1.64-54.23)
PTH, pg/ml	37.91 ±13.95
Calcio, mg/dl	9.24 (8.8-9.6)
Albúmina, g/dl	4.27 ± 0.29
Calcio corregido, mg/dl	9.0 ± 0.36
Fósforo, mg/dl	3.63 ± 0.52
Magnesio, mg/dl	2.07 ± 0.19
Vitamina D, ng/ml	23.24 ± 8.22

*IMC índice de masa corporal, TSH hormona estimulante de la tiroides, FSH hormona foliculoestimulante, LH hormona luteinizante, IGF-1 factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, PTH parathormona.*

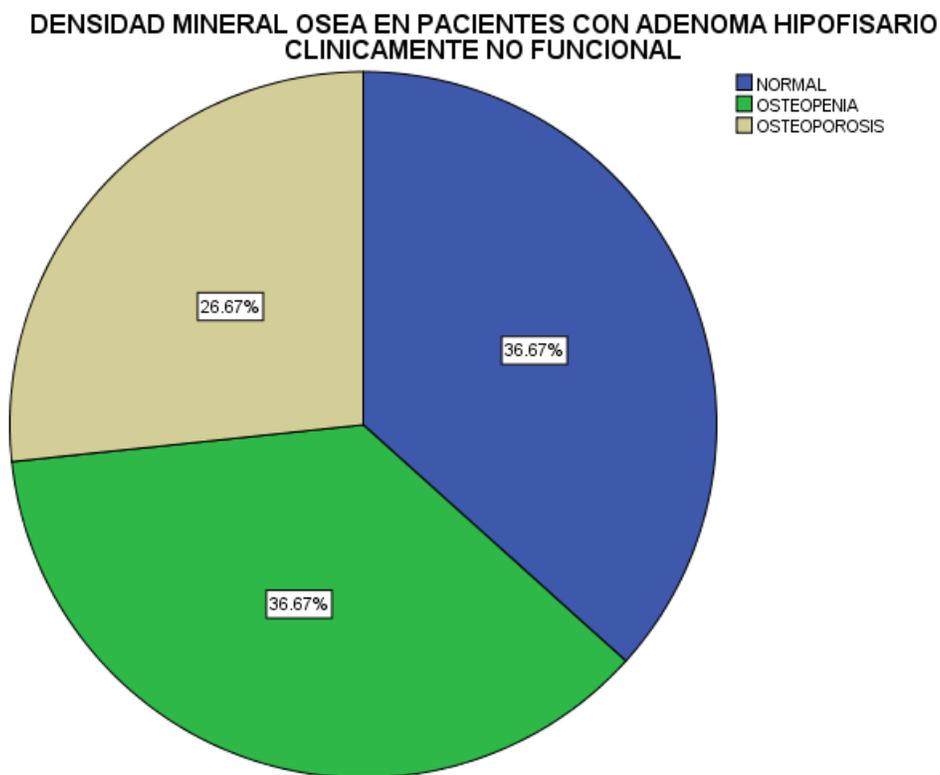
De los 30 pacientes incluidos en el estudio, 23 (76.67%) recibieron tratamiento para el adenoma hipofisario clínicamente no funcional; 23 pacientes de la cohorte recibieron tratamiento quirúrgico y sólo 5 (21.73%) y 3 (13.03%) adicionalmente recibieron radioterapia o radiocirugía, respectivamente.

Del total de pacientes, el 66.67% presentaron panhipopituitarismo. Respecto a las deficiencias hormonales hipofisarias evaluadas, el 86.67% de los pacientes presentaron hipotiroidismo; 33.33% presentó hipocortisolismo; 80% presentó hipogonadismo; 56.67% Hiposomatotropismo y sólo el 30% hiperprolactinemia no tumoral. De los pacientes con hipogonadismo, sólo 29.16% (7 pacientes) recibieron terapia de reemplazo hormonal.

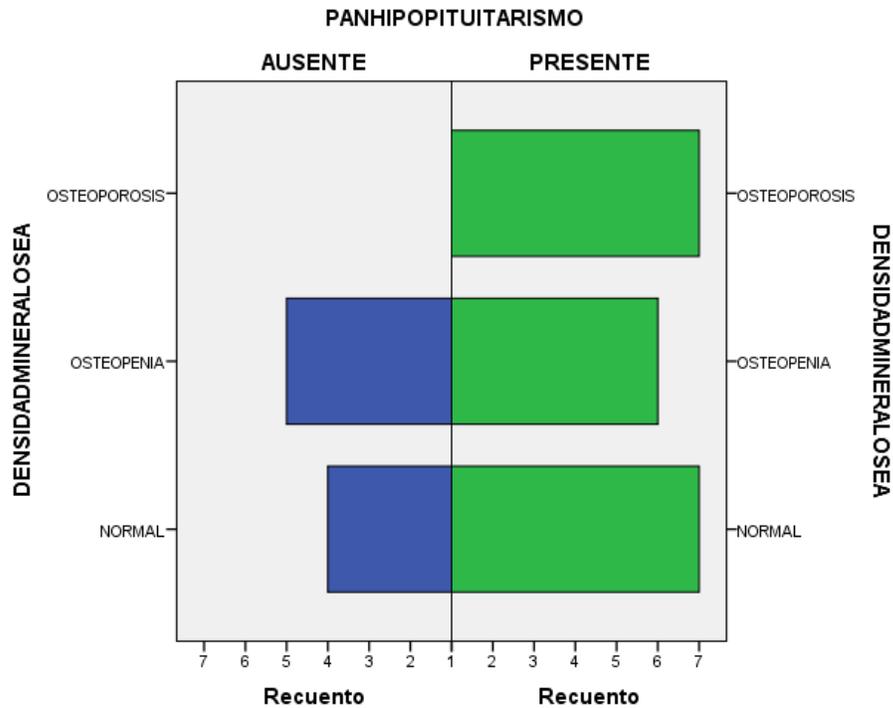
#### Hallazgos de la densitometría ósea

En relación a los hallazgos de la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO), se encontró que, de los 30 sujetos incluidos en el estudio, el 36.7% (11 pacientes) tenían osteopenia ó densidad mineral ósea baja y el 26.7% (8 pacientes) tenían osteoporosis, es decir, el 63.33% (19 pacientes) presentaron algún grado de afectación en la densidad mineral ósea y 11 pacientes presentaron densidad mineral ósea normal (gráfico 1). De los pacientes con panhipopituitarismo el 30% presentó

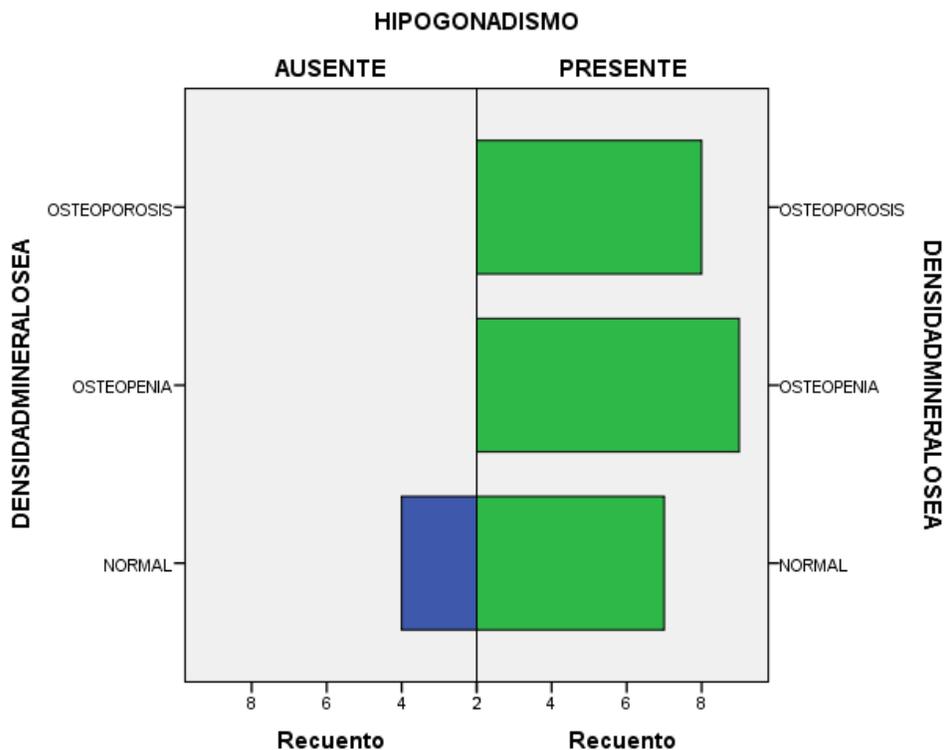
osteopenia ó densidad mineral ósea baja, 35% osteoporosis y 35% densidad mineral ósea normal; ninguno de los pacientes estudiados presentó osteoporosis en ausencia de panhipopituitarismo. Del 100% de los pacientes que no tuvieron panhipopituitarismo, la mitad (50%) desarrolló osteopenia ó densidad mineral ósea baja (gráfico 2). El 80% de la población tenía hipogonadismo; en el gráfico 3 se observa que los pacientes sin hipogonadismo tienen una densidad mineral ósea normal y en aquellos pacientes con deficiencia de eje gonadotropo el 41.6% (10 pacientes) presentaron osteopenia ó densidad mineral ósea baja y 33.3% (8 pacientes) osteoporosis y el resto (25.1%) densidad mineral ósea normal. Las deficiencias hormonales restantes y su relación con la densidad mineral ósea se ilustran en los gráficos 4-7.



**Gráfico 1.** Porcentaje de pacientes de acuerdo a su afectación en la densidad mineral ósea (DMO). En osteopenia se incluyen los pacientes con densidad mineral ósea baja.

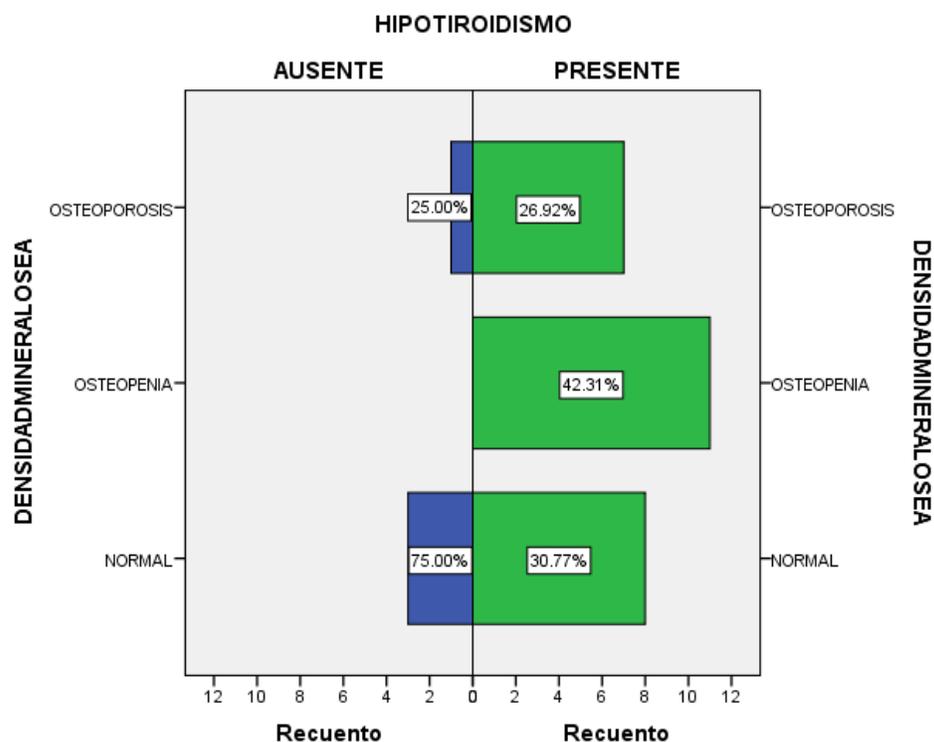


**Gráfico 2.** Gráfico comparativo de la DMO de acuerdo a presencia o ausencia de panhipopituitarismo. Se observa como en ausencia de panhipopituitarismo ningún paciente presentó osteoporosis. En osteopenia se incluyen los pacientes con densidad mineral ósea baja.

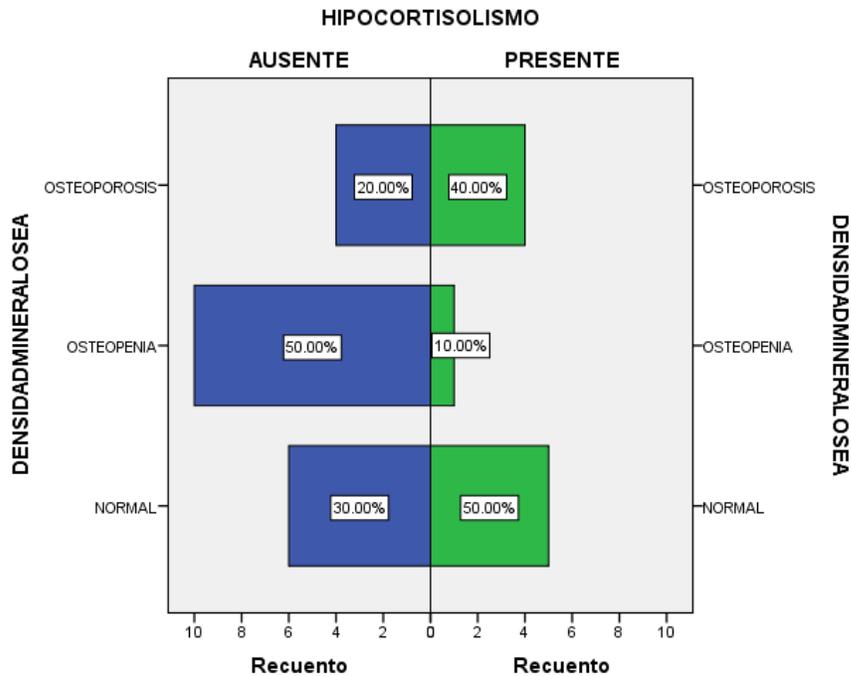


**Gráfico 3.** Gráfico comparativo de la DMO de acuerdo a presencia o ausencia de hipogonadismo. Se observa como en ausencia de hipogonadismo todos los pacientes presentaron DMO normal. En osteopenia se incluyen los pacientes con DMO baja.

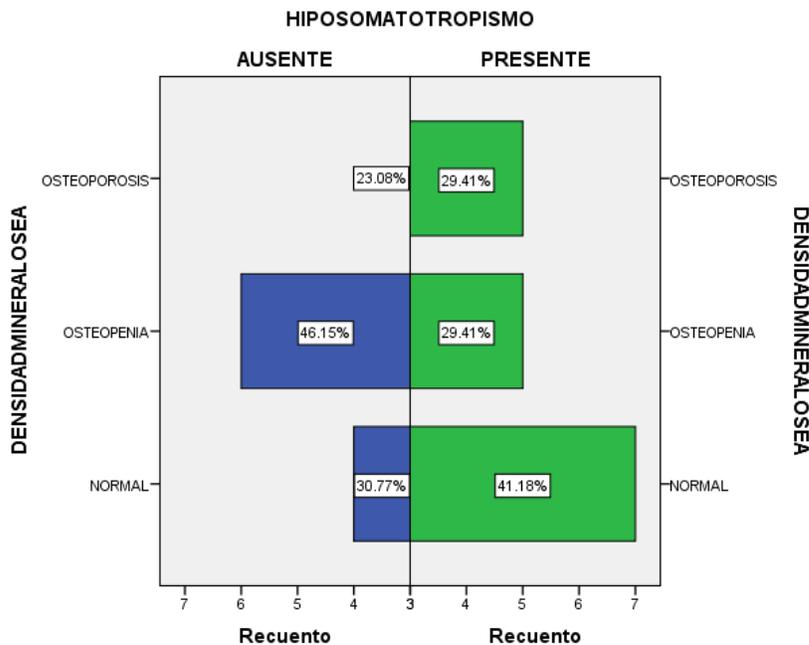
En la mayoría de los pacientes la vertebra lumbar más afectada era L1 (40%), seguida de L2 en un 30% y la vertebra lumbar menos afectada fue L3 en un 3.3%. La media de T-score en la población fue de  $-1.0 \pm 1.0$  en cuello de fémur; de  $-0.6 \pm 1.1$  en cadera total; de  $-1.5 \pm 1.5$  en vertebra lumbar más afectada y de  $-1.0 \pm 1.5$  en columna de L1-L4. En mujeres premenopáusicas y en hombres < 50 años se evaluó Z-score encontrando una media de  $-0.2 \pm 0.6$  en cuello de fémur; de  $-0.2 \pm 0.9$  en cadera total; de  $-0.8 \pm 1.1$  en vertebra lumbar más afectada y de  $-0.3 \pm 1.2$  en columna de L1-L4. Ninguno de los pacientes había presentado fracturas patológicas.



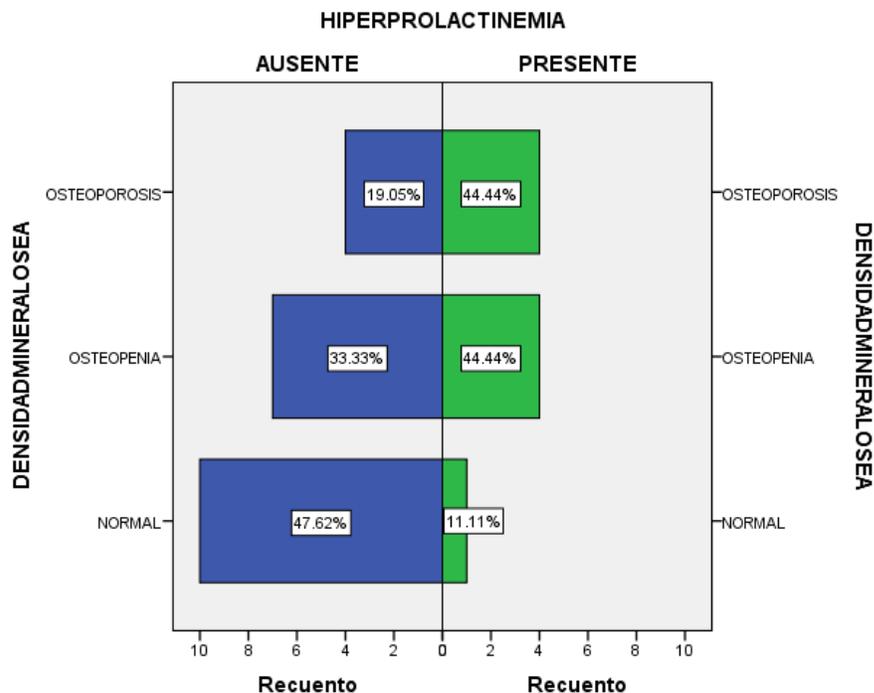
**Gráfico 4.** Gráfico comparativo de la DMO de acuerdo a presencia o ausencia de hipotiroidismo. Del total de pacientes con hipotiroidismo, 7 (26.92%) presentó osteoporosis, 11 (42.31%) osteopenia o densidad mineral ósea baja y 8 (30.77%) DMO normal. En ausencia de hipotiroidismo, 3 (75%) presentaron DMO normal y 1 paciente (25%) presentó osteoporosis, pero este paciente tenía hiperprolactinemia no tumoral e hipogonadismo.



**Gráfico 5.** Gráfico comparativo de la DMO de acuerdo a la presencia o ausencia de hipocortisolismo. Del total de pacientes con hipocortisolismo, 4 (40%) presentó osteoporosis, 1 (10%) osteopenia o DMO baja y 5 (50%) DMO normal. En ausencia de hipocortisolismo, 6 (30%) presentaron DMO normal, 10 (50%) osteopenia o DMO baja y 4 (20%) osteoporosis.



**Gráfico 6.** Gráfico comparativo de la DMO de acuerdo a presencia o ausencia de hiposomatotropismo. Del total de pacientes con hiposomatotropismo, 5 (29.41%) presentó osteoporosis, 5 (29.41%) osteopenia o DMO baja y 7 (41.18%) DMO normal. En ausencia de hiposomatotropismo, 4 (30.77%) presentaron DMO normal, 6 (46.15%) osteopenia o densidad mineral ósea baja y 3 (23.08%) osteoporosis.



**Gráfico 7.** Gráfico comparativo de la DMO de acuerdo a presencia o ausencia de hiperprolactinemia no tumoral. Del total de pacientes con hiperprolactinemia no tumoral, 4 (44.44%) presentó osteoporosis, 4 (4.44%) osteopenia o DMO baja y 1 (11.11%) DMO normal. En ausencia de hiperprolactinemia no tumoral, 10 (47.62%) presentaron DMO normal, 7 (33.33%) osteopenia o DMO baja y 4 (19.05%) osteoporosis.

## DISCUSION

El objetivo de este estudio fue describir las alteraciones de la densidad mineral ósea en pacientes que tienen el diagnóstico de adenoma hipofisario clínicamente no funcional. De los 30 pacientes estudiados el 36.7% (11 pacientes) tenían osteopenia o densidad mineral ósea baja y sólo el 26.7% (8 pacientes) tenían osteoporosis, es decir, el 63.33% (19 pacientes) presentaron algún grado de afectación en la densidad mineral ósea y 11 pacientes presentaron densidad mineral ósea normal. En la literatura médica no existe ningún estudio que evalúe la densidad mineral ósea de manera exclusiva en pacientes con diagnóstico de AHNF. Algunas endocrinopatías asociadas a adenomas hipofisarios hiperfuncionantes como enfermedad Cushing, prolactinomas y acromegalia y sus complicaciones asociadas a la presencia del tumor y al manejo quirúrgico del mismo, como son el hipopituitarismo y la deficiencia de hormona del crecimiento pueden provocar disminución de la densidad mineral ósea e incrementar el riesgo de fractura. En el caso de la enfermedad de Cushing en el estudio de Van der Eerden et al<sup>36</sup>, se encontró que 82% de los pacientes tuvieron osteopenia en columna o cadera y 31% tuvieron osteoporosis. Si bien el porcentaje de osteopenia u osteoporosis encontrada en tumores funcionales parece ser mayor que la que encontramos en

este estudio de AHNF, más de la mitad de nuestros pacientes tuvieron algún grado de afectación en la densidad mineral ósea y aunque la muestra es pequeña, es algo importante a tomar en cuenta para futuras investigaciones.

En su artículo de revisión Bolanowski et al<sup>37</sup>, menciona que los pacientes con deficiencia aislada de GH (GHD) y con múltiples deficiencias hipofisarias suelen tener una DMO baja. Sin embargo, en algunos casos también se puede observar una DMO normal. Además, las deficiencias de hormonas hipofisarias que causan hipogonadismo, hipotiroidismo o hipocortisolismo también pueden contribuir a la pérdida ósea. Somma et al<sup>38</sup>, en su estudio encontró que de los 20 pacientes evaluados con hiperprolactinemia e hipogonadismo secundario se hizo el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis en 16 (80%) en columna lumbar y en 6 (30%) en el cuello femoral. En nuestro estudio de 30 pacientes, se encontraron resultados similares, que 18 pacientes (74.9%) con hipogonadismo con o sin hiperprolactinemia tenían diagnóstico de osteopenia (incluida DMO baja) u osteoporosis (41.6% y 33.3%, respectivamente). Además, cabe resaltar que se encontró que todos los pacientes en eugonadismo tenían DMO normal.

Los mecanismos que subyacen a la asociación entre la deficiencia de ACTH o TSH y una DMO más baja no están aclarados y podrían ser una consecuencia de las deficiencias de las hormonas hipofisarias o del reemplazo hormonal excesivo<sup>37</sup>. Mazziotti et al<sup>39</sup>, encontró que los pacientes con hiposomatotropismo que se encontraban con reemplazo hormonal con glucocorticoides por diagnóstico de hipocortisolismo asociado, presentaron mayor proporción de fracturas en el grupo de dosis altas comparados con el grupo de dosis bajas, (95.2 vs 50.0%,  $P=0.009$  and 90.5 vs 55.6%,  $P=0.04$  respectivamente). En nuestro estudio no se evaluó como tal el exceso de sustitución con glucocorticoides, pero todos los pacientes con hipocortisolismo se encontraban en tratamiento sustitutivo con prednisona y se encontró que del 100% de los pacientes con hipocortisolismo, el 50% tenían osteopenia (o DMO baja) u osteoporosis y esto se puede explicar ya sea por la asociación con alguna otra deficiencia hormonal hipofisaria o quizá una sobresustitución con glucocorticoide. La sobresustitución con hormona tiroidea también tiene efecto sobre el hueso, el exceso de hormona tiroidea es una causa bien conocida de osteoporosis secundaria<sup>31</sup>. Es decir, que el reemplazo hormonal excesivo también contribuye a mayor disminución de la DMO. Aunque también, se ha informado de que la TSH inhibe la resorción ósea directamente, lo que sugiere que la supresión de la TSH puede causar pérdida ósea<sup>25</sup>, y en la mayoría de los estudios se ha demostrado que el hipotiroidismo disminuye la DMO<sup>27,28</sup>. En este estudio encontramos que el hipotiroidismo era la deficiencia hormonal más frecuente y que 69.23% de los pacientes con hipotiroidismo presentaron ya sea osteopenia (o DMO baja) u osteoporosis y esto se podría deber a diferentes causas como el hipotiroidismo per se, la TSH suprimida al tratarse de origen central, la asociación con alguna otra deficiencia hormonal hipofisaria o quizá una

sobresustitución con levotiroxina. Hacen falta más estudios para dilucidar cuál es realmente la causa que mayormente contribuye a la pérdida de masa ósea.

El hipopituitarismo también podría ser una causa de pérdida ósea debido a deficiencias de varias hormonas hipofisarias<sup>37</sup>. Debido a que no existen estudios que relacionan el panhipopituitarismo por AHNF y la densidad mineral ósea, usaremos como analogía los pacientes con diagnóstico de síndrome de Sheehan que es una causa conocida de panhipopituitarismo. Chihaoui M, et al<sup>40</sup> realizó un estudio retrospectivo en 60 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sheehan (SS) y panhipopituitarismo, todos en sustitución con hidrocortisona, levotiroxina y estrógenos-progestágenos cíclicos, se reportó que la osteopenia estuvo presente en 25 pacientes (41,7%) y la osteoporosis en 21 (35,0%). La DMO fue significativamente menor en el grupo con SS que en el grupo control ( $p < 0,001$ ). La duración de la enfermedad y las dosis de hidrocortisona y levotiroxina estuvieron implicadas en la pérdida mineral ósea. En nuestro estudio, se encontró que del 100% de pacientes con panhipopituitarismo el 30% presentó osteopenia o DMO baja y 35% osteoporosis; ninguno de los pacientes estudiados presentó osteoporosis en ausencia de panhipopituitarismo, sin embargo, la mitad (50%) desarrolló osteopenia o DMO baja que pudiera ser causada por la presencia de 2 o menos deficiencias hormonales hipofisarias.

Respecto al riesgo de fractura, Bolanowski et al<sup>37</sup> menciona que tanto el hipopituitarismo, como el hipogonadismo y la deficiencia de hormona del crecimiento aumentan el riesgo de fractura, sin embargo, en este estudio ningún paciente presentó antecedente de fractura patológica. Pero las limitaciones de este estudio es el bajo volumen de pacientes incluidos.

## CONCLUSIÓN

En el presente trabajo, se encontró una alta frecuencia de alteraciones en la densidad mineral ósea en pacientes con diagnóstico de AHNF, las cuales pueden estar relacionadas con las deficiencias hormonales hipofisarias y el panhipopituitarismo, así como, por el exceso en la sustitución de algunas hormonas. Por lo tanto, se concluye que se debe realizar la búsqueda intencionada de disminución en la densidad mineral ósea en los pacientes con diagnóstico de AHNF. Sin embargo, este es un estudio descriptivo pionero, hacen falta estudios con un mayor volumen de pacientes y analíticos que exploren este tema.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 Aug-Sep;64(7):384-395.
2. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):111-118.
3. Balcázar-Hernández Lourdes Josefina, Benítez-Rodríguez Francisco Javier, Jandete-Medina Miguel Ángel, Murillo-Galindo Karla Vanessa, Sánchez-Mentado José Antonio, Torres-Paniagua José Luis et al. Tratamiento multimodal de los adenomas de hipófisis recidivantes clínicamente no funcionales. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev. Fac. Med. (Méx.).* 2017; 60 (4): 19-26.
4. López-Juárez, Nitzia, et al. "Valor pronóstico de las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas en los pacientes con macroadenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes al momento del diagnóstico." *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2009;17(3):115-119.
5. Vargas G, Gonzalez B, Ramirez C, Ferreira A, Espinosa E, Mendoza V, Guinto G, Lopez-Felix B, Zepeda E, Mercado M. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:756069.
6. García-Sáenz, Manuel, et al. "Adenoma hipofisario silente plurihormonal: relevancia clínica de la inmunohistoquímica." *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(1):48-55.
7. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):228-43.
8. Vargas-Ortega G, Pérez-Villarreal G, Ramírez de Santiago A, Balcázar-Hernández L, Mendoza-Zubieta V, Landa-Gutiérrez O, Estrada-Robles C, González-Virla B. The Testosterone Effect on Metabolic and Urologic Outcomes in Patients with Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas and Hypogonadotropic Hypogonadism. *Int J Endocrinol.* 2019; 2019:2356580.
9. Arenas G, Joaquín L, Arriagada M, et al. Determinantes de la densidad mineral ósea y el papel del ejercicio físico con cargas en personas mayores. *Rev. Nutr. Clin. Metab.* 2021;4(3):136-149.
10. Cannarella R, Barbagallo F, Condorelli R, Aversa A, La Vignera S, Calogero A. Osteoporosis from an endocrine perspective: The role of hormonal changes in the elderly. *J Clin Med.* 2019;8(10).
11. Bassett J, Williams G. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocr Rev.* 2016;37(2):135-87.
12. Apostu D, Lucaciu O, Oltean-Dan D, Mureşan AD, MoisescuPop C, Maxim A, et al. The influence of thyroid pathology on osteoporosis and fracture risk: A review. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(3):149.

13. Lindsey R, Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 432:44-55.
14. Tritos N, Klibanski A. Effects of growth hormone on bone. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016; 138:193-211.
15. Tritos N. Focus on growth hormone deficiency and bone in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(1): 49-57.
16. Yakar S, Werner H, Rosen C. Insulin-like growth factors: actions on the skeleton. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1): T115-T37.
17. Levasseur R. Fisiología del tejido óseo. EMC – aparato locomotor. 2019;52(2):1-25.
18. Silva B, Bilezikian J. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*. 2015; 22:41-50.
19. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018; 50:1-13.
20. Barake M, Arabi A, Nakhoul N, El-Hajj Fuleihan G, El Ghandour S, Klibanski A, Tritos NA. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018 Jan;59(1):39-49. doi: 10.1007/s12020-017-1440-0.
21. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, et al. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:669-74.
22. Murray RD, Columb B, Adams JE, et al. Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1124-30.
23. Wuster C, Abs R, Bengtsson BA, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2001;16:398-405.
24. Lee MJ, Ryu HK, An SY, Jeon JY, Lee JI, Chung YS. Testosterone replacement and bone mineral density in male pituitary tumor patients. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014 Mar;29(1):48-53.
25. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sep;173(3):131-51.
26. Colaianni G, Cuscito C, Colucci S. FSH and TSH in the regulation of bone mass: the pituitary/immune/bone axis. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013:382698.
27. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018 Jan;41(1):99-109.
28. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med*. 2020 Apr 6;9(4):1034.

29. Maccagnano G, Notarnicola A, Pesce V, Mudoni S, Tafuri S, Moretti B. The Prevalence of Fragility Fractures in a Population of a Region of Southern Italy Affected by Thyroid Disorders. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:6017165.
30. Anderegggen L, Frey J, Andres RH, Luedi MM, Widmer HR, Beck J, Mariani L, Christ E. Persistent bone impairment despite long-term control of hyperprolactinemia and hypogonadism in men and women with prolactinomas. *Sci Rep.* 2021 Mar 4;11(1):5122.
31. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocr Rev.* 2018 Aug 1;39(4):440-488.
32. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1929-36.
33. Barrios-Moyano A, De la Peña-García C. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en pacientes laboralmente activos [Prevalence of osteoporosis and osteopenia in patients occupationally active]. *Acta Ortop Mex.* 2018 May-Jun;32(3):131-133.
34. Aisa-Álvarez A, Espinoza-Sevilla A, Torres-Pacheco MÁ, et al. Factores de riesgo y prevalencia de osteoporosis y masa ósea baja en el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México. *Med Int Mex.* 2015;31(1):25-33.
35. Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, Ragi S, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: The Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009; 20:275-282.
36. Van der Eerden AW, den Heijer M, Oyen WJ, Hermus AR. Cushing's syndrome and bone mineral density: lowest Z scores in young patients. *Neth J Med.* 2007 Apr;65(4):137-41. PMID: 17452762.
37. Bolanowski M, Halupczok J, Jawiarczyk-Przybyłowska A. Pituitary disorders and osteoporosis. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 206853. doi: 10.1155/2015/206853.
38. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Faccioli G, Pivonello R, Panza N, Salvatore M, Lombardi G. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):807-13. doi: 10.1210/jcem.83.3.4674.
39. G. Mazziotti, T. Porcelli, A. Bianchi et al., "Glucocorticoid replacement therapy and vertebral fractures in hypopituitary adult males with GH deficiency," *European Journal of Endocrinology.* 2010; 163 (1): 15–20. Doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0125>.
40. Chihaoui M, Yazidi M, Chaker F, Belouidhine M, Kanoun F, Lamine F, Ftouhi B, Sahli H, Slimane H. Bone Mineral Density in Sheehan's Syndrome; Prevalence of Low Bone Mass and Associated Factors. *J Clin Densitom.* 2016 Oct;19(4):413-418. doi: 10.1016/j.jocd.2016.02.002.