



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA**

TÍTULO:

**INCIDENCIA DE DEFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON
PANHIPOBITUITARISMO
NUMERO DE REGISTRO DECS/JPO-CT-1636-2022**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**AUTOR:
DR. VICTOR ALFONSO BRAVO PADILLA**

**ASESOR EXPERTO
DRA. EDITH ALICIA VARGAS CONTRERAS**

**ASESOR METODOLÓGICO
DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA.**

CIUDAD DE MÉXICO NOVIEMBRE 2022.



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.

INDICE

1. ANTECEDENTES
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. JUSTIFICACIÓN
4. HIPÓTESIS
5. OBJETIVOS
6. METODOLOGÍA
 - 6.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO
 - 6.2 POBLACIÓN
 - 6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA
 - 6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN
 - 6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - 6.4.2 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN
 - 6.4.3 VARIABLES PARA EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS
 - 6.5 PROCEDIMIENTO
 - 6.6 6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD
9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS
10. RECURSOS DISPONIBLES
11. RESULTADOS
12. DISCUSIÓN
13. CONCLUSIÓN
14. BIBLIOGRAFÍA
15. ANEXOS

INCIDENCIA DE DEFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON PANHIPOPITUITARISMO SECUNDARIO A RESECCION DE TUMOR HIPOFISIARIO.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: Se conoce como panhipopituitarismo es un síndrome clínico caracterizado por el déficit o disminución de una o varias hormonas que son producidas y secretadas a nivel de la hipófisis, y el hipotálamo; que cumplen funciones específicas en el organismo. Este tipo de trastorno está relacionado con enfermedades o lesiones a nivel cerebral y las manifestaciones clínicas dependen de la causa, así como del tipo y grado de insuficiencia hormonal. Son muchas las causas relacionadas a este trastorno, pero en cuanto a la incidencia y prevalencia del panhipopituitarismo en la población general se conoce muy poco, y además hay pocos datos en la literatura, y más en relación a la deficiencia de hormona de crecimiento (GH) , que es una de las afectaciones más importante y que en pacientes con adenomas hipofisarios se ve comprometido el eje somatotropo, causando así un sin número de complicaciones como disminución de la masa corporal magra, densidad mineral ósea disminuida, aumento de la masa grasa, y mayor tasa de fracturas, teniendo en cuenta y no restándole importancia a las enfermedades cardiovasculares y mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, la adecuada sustitución mejora de forma positiva todos los síntomas y la salud en general de los pacientes con este déficit asociado

Objetivo: Conocer la incidencia de déficit de hormona de crecimiento en pacientes con panhipopituitarismo.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico. Se revisarán expedientes del Hospital General de México del servicio de Endocrinología con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento en pacientes con panhipopituitarismo asociado a adenoma hipofisario mayores de 18 años, a cargo del servicio de Endocrinología en el periodo comprendido de enero del 2018 a enero del 2022.

Palabras clave: Panhipopituitarismo, Adenoma Hipofisario, Déficit de GH

INCIDENCIA DE DEFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTE CON PANHIPOPITUITARISMO

1. ANTECEDENTES

El panhipopituitarismo es un síndrome clínico caracterizado por el déficit o disminución de una o varias hormonas que son producidas y secretadas a nivel de la hipófisis, y el hipotálamo; que cumplen funciones específicas en el organismo. Este tipo de trastorno está relacionado con enfermedades o lesiones a nivel cerebral y las manifestaciones clínicas dependen de la causa, así como del tipo y grado de insuficiencia hormonal.

Son muchas las causas relacionadas a este trastorno, pero en cuanto a la incidencia y prevalencia del panhipopituitarismo en la población general se conoce muy poco, y además hay pocos datos en la literatura.

A nivel mundial, epidemiológicamente la prevalencia es de 45 por cada 100.000 habitantes al año y de estos casos casi el 50% presentan un déficit de tres a cinco hormonas hipofisarias.¹

Estudios previos en distintas poblaciones han subestimado la verdadera prevalencia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los adenomas hipofisarios se clasifican según el tamaño y sobre la célula de origen. Las lesiones de menos de 1 cm son conocidas como microadenomas y aquellas lesiones mayores de 1 cm son conocidas como macroadenoma. Este tipo de lesiones pueden surgir de cualquier tipo de célula, ya sea en la hipófisis anterior o posterior y a su vez provocar disminución de su secreción debido a algún defecto o lesión a este nivel.²

De acuerdo con la causa desencadenante de este trastorno endocrino podemos encontrar dos tipos; el primario causado por trastornos a nivel de la glándula hipófisis en sí, mientras que el secundario es el resultado de enfermedades del hipotálamo ó del tallo hipofisario.³

Son varios los déficit que se pueden presentar en el panhipopituitarismo que como ya se mencionó hay distintas causas en relación , sin embargo los déficit hormonales o el eje de afectación más rápido , es el eje somatotropo o deficiencia de hormona del crecimiento (GH) presentándose de 1-2 por cada 10.000 habitantes/año , Hormona estimulante del Tiroides (TSH), Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH) , entre otras, que se ven afectadas cuando hay una lesión ó adenoma a nivel de la hipófisis , que si bien es cierto su tratamiento en ocasiones es quirúrgico y se corrige dicho trastorno, en ocasiones el déficit hormonal se hace permanente por lo que se requiere tratamiento de suplementación de por vida.⁴

Los tumores hipofisarios y/o su tratamiento mediante cirugía y/o radioterapia hipofisaria, constituyen la causa más frecuente de panhipopituitarismo, representando hasta un 60% de los casos es por esto que si bien es cierto hay una causa del panhipopituitarismo es poco lo que se conoce sobre la relación y la prevalencia asociada.⁵

Una vez se detectan alguna lesión o adenoma hipofisario, en ocasiones se ha observado el patrón secuencial y habitual de los distintos déficits hormonales, es el déficit inicial de GH, seguido de la disminución de gonadotrópicas (FSH, LH), TSH, y de ACTH u hormona adrenocorticotropa. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen varias excepciones en este orden secuencial, observado en algunas patologías como en la hipofisitis, donde se presenta en mayor medida la hipofunción a nivel de los ejes corticotropo y tirotrópico.⁶

Las manifestaciones clínicas del panhipopituitarismo son variables y dependen de varios factores, entre ellos, la etiología, el número, y el tipo de ejes afectados , así como la edad de aparición y el tiempo de instauración , que son puntos importantes que se evalúan al momento del abordaje, y que son las primeras manifestaciones dadas por la presencia de un adenoma hipofisario.⁷

Muchos del paciente que presentan adenomas hipofisarios pueden encontrarse asintomáticos, o pueden mostrar síntomas derivados del efecto de masa secundario al adenoma hipofisario, presentando clínica del déficit hormonal, de

las células comprometidas o en algunos casos clínica de hipersecreción hormonal en caso de ser un adenoma hipofisiario funcionante.

El diagnóstico de este tipo de trastornos o del panhipopituitarismo en sí, está basado en la identificación del déficit hormonal sospechado, de acuerdo con los signos y síntomas referidos por el paciente, además mediante un estudio hormonal basal, y en ocasiones mediante pruebas dinámicas. Posteriormente estudios de imagen de alta calidad que permita una diferenciación anatómica de la hipófisis y de las estructuras adyacentes, siendo la resonancia magnética (RMN) de hipófisis, el estudio de elección para determinar lesiones a este nivel.^{7,8}

Detalladamente y teniendo en cuenta los distintos ejes hormonales afectados por adenomas hipofisarios tenemos algunas entidades como el hipotiroidismo central, donde se evidencia un nivel de T4 Libre por debajo del rango de referencia con un valor de TSH bajo, normal o levemente elevado en el contexto de una enfermedad hipofisiaria lo que confirma el diagnóstico.⁹ Otra entidad es el hipogonadismo central, donde se incluye la medición de niveles serios de LH y FSH , testosterona total en hombres y estradiol en mujeres premenopáusicas valoradas cuando mujeres presentan algunos signos como amenorrea u oligomenorrea con niveles bajos de LH y FSH . Descartamos dicha alteración en mujeres con periodos menstruales regulares y en varones con niveles normales de testosterona.¹⁰

El déficit de GH, y propiamente lo que nuestro estudio quiere mostrar en relación con este tipo de deficiencia, es que muchas veces el problema se desencadena secundario al compromiso por masas o lesiones intracraneales, ocasionando una serie de síntomas y signos que pueden orientar al diagnóstico. Las manifestaciones más comunes sumado a la lesión o adenoma hipofisiario, son disminución de la masa corporal magra, densidad mineral ósea disminuida, aumento de la masa grasa, y mayor tasa de fracturas, teniendo en cuenta y no restándole importancia a las enfermedades cardiovasculares y mayor riesgo de mortalidad.^{11,12}

En relación con el riesgo de mortalidad y complicaciones cardiovasculares, estudios han demostrado que el tratamiento muchas veces a este nivel no demostró ni menores ni mayores tasas de mortalidad en relación con las personas a quienes se les suplementa, como fue el caso de un estudio que se realizó con una corte de 2430 paciente con deficiencia y asociación a adenoma hipofisiario.¹³

La determinación basal de dicha hormona no es útil, mientras que los niveles de IGF1 pueden ser bajos o incluso normales, no excluyen el diagnóstico, es por eso precisar estudios funcionales para realizar el diagnóstico.

Finalmente, el tratamiento sustitutivo del panhipopituitarismo consiste en la reposición de hormonas de los órganos diana. Cuando existe un déficit hormonal múltiple es importante el orden de la sustitución terapéutica, el primer eje a sustituir es el corticotropo, seguido del tirotrópico y posteriormente el gonadal y somatotropo.^{14,15}

Hay que tener en cuenta que respecto al déficit de hormona de crecimiento (GH), la GHRH es el principal regulador de la secreción pulsátil de GH y resulta indispensable en la generación de respuestas de la GH a varios estímulos como clonidina, levodopa, arginina, hipoglucemia y piridostigmina. La disminución de los niveles de GH relacionada con la edad y el dimorfismo sexual en la estructura de los pulsos de secreción durante el día y la noche son fenómenos mediados por la GHRH, es la forma normal como algunas veces se presenta esta deficiencia de GH en los adultos, a diferencia cuando es el caso relacionado a un adenoma hipofisiario, que sin importar la edad los síntomas se hacen notorios y hay que corregir inmediatamente el déficit.¹⁶ La disminución de GH asociada a la edad, es lo que se conoce como somatopausia, y básicamente se debe a la reducción en la amplitud de los pulsos de secreción de GHRH. Por otro lado, en los hombres la GH se secreta por la noche, con niveles basales muy bajos durante el día, mientras que en las mujeres tienen más pulsos de secreción y mayores niveles basales matutinos, lo que refleja mayor secreción nocturna de GHRH en los hombres y diurna en las mujeres.^{17,18}

Finalmente aunque existe un cuadro clínico característico no hay síntomas o signos patognomónicos de este déficit por lo que se requiere la confirmación por

parte de una prueba de laboratorio que determine el diagnóstico y no es recomendable realizar pruebas diagnósticas sin antes tener algún antecedente de alguna lesión hipotalámico-hipofisiaria.^{19,20}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Está bien establecido la relación del panhipopituitarismo con la asociación de adenomas hipofisarios, sin embargo los estudios previos no han determinado la epidemiología exacta frente a esta problemática, se conoce muy poco, y además hay pocos datos en la literatura, es por esta razón que determinar la incidencia de estos déficit hormonales y principalmente el déficit de hormona de crecimiento en pacientes con panhipopituitarismo, nos ayudaría a establecer que es un problema más común y que cada día nos vemos enfrentados a ello, ya que los pocos estudios han subestimado algunas estadísticas. En México no contamos con cifras exactas y establecidas para esta patología por lo que es importante comenzar con datos en nuestro hospital que servirían de mucho para determinar en una parte de nuestra población, por lo cual se ha formulado el siguiente cuestionamiento ¿Cuál es la incidencia de déficit de hormona de crecimiento en paciente con panhipopituitarismo?

3. JUSTIFICACION

Si bien es cierto los adenomas hipofisarios representan la principal causa panhipopituitarismo en un 60%, a nivel mundial es poco lo que se sabe sobre la prevalencia, se ha estimado que es de 45 por cada 100.000 habitantes al año y de estos casos casi el 50% presentan un déficit de tres a cinco hormonas hipofisarias. Se conoce que la primera línea afectada normalmente es la somatotropa sin embargo no hay datos concluyentes y exactos a este nivel. Es por ello que conocer la incidencia de nuestro hospital que es un centro de referencia para diagnóstico y tratamiento de enfermedades endocrinológicas, serviría de referencia para futuros estudios en nuestro país y generaría mejoras

en el conocimiento, la atención, y detección temprana no solo del déficit de hormona de crecimiento , sino de los diferentes déficit hormonales asociados a adenomas hipofisarios impactando en la salud de los pacientes .

4. HIPOTESIS

Si, el panhipopituitarismo se asocia en 10 a 15% a la presencia de lesiones hipofisarias a nivel mundial y las células del somatotrofo se afectan tempranamente en el curso de la enfermedad, entonces, 1 de cada 10 pacientes con adenoma hipofisario desarrollarán deficiencia de hormona de crecimiento durante el periodo de observación.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Conocer la prevalencia de déficit de hormona de crecimiento en pacientes con panhipopituitarismo secundario a resección de tumor hipofisario.

5.2 Objetivos específicos

- Describir las características generales y epidemiológicas de los pacientes con déficit de hormona de crecimiento en pacientes con panhipopituitarismo secundario a resección tumor hipofisario.
- Describir las características imagenológicas en cuanto al ancho y alto de las lesiones tumorales de los pacientes con déficit de hormona de crecimiento secundario a tumor hipofisario.
- Describir el déficit de hormona de crecimiento de acuerdo con el tamaño del adenoma.
- Describir el déficit de hormona de crecimiento de acuerdo al sexo.

- Describir la población que recibe terapia con reemplazo hormonal secundario a déficit de hormona de crecimiento.

6.METODOLOGIA

6.1 Tipo y diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico.

6.2 Población

Expedientes de pacientes del Hospital General de México con diagnóstico de panhipopituitarismo asociado a tumor hipofisiario, mayores de 18 años, a cargo del servicio de Endocrinología en el periodo comprendido de enero del 2018 a enero del 2022.

6.3 Tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo del tamaño mínimo de muestra para el estudio de la prevalencia de déficit de hormona de crecimiento en pacientes con panhipopituitarismo asociado a adenomas hipofisarios, considerando una prevalencia del 15%⁴, con un nivel de confianza del 95% y un error de muestreo (precisión) igual a 0.05, mediante la fórmula de estimación de una proporción en una población infinita o de tamaño desconocido, obteniéndose que se requiere un tamaño de la muestra mínimo de 196 expedientes.

$$n = \frac{Z_{1-\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

$\alpha = 0.05$ (error tipo1) $Z_{1-\alpha} = 1.96$ (nivel de confianza) $p = 15\% = 0.15$ (prevalencia) $q = 1-p = 1 - 15\% = 85\% = 0.85$ $d = 0.05$ (precisión)
--

$$n = \frac{(1.96)^2 * 0.15 * 0.85}{0.05 * 0.05}$$

$$n = 0.4898 / 0.0025 = 195.9 \sim 196$$

6.4 Criterios de selección

6.4.1 Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años atendidos en el Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga que cuenten con expediente clínico, y seguimiento por la consulta externa de Endocrinología.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico panhipopituitarismo o déficit de hormona de crecimiento secundaria a tumor hipofisario.
- Expedientes de pacientes que fueron sometidos a cualquier tipo intervención quirúrgica a nivel hipofisario y con diagnóstico de panhipopituitarismo.

6.4.2 Criterios de eliminación

- No aplican los criterios de eliminación, ya que es un estudio retrospectivo donde se revisaran expedientes clínicos

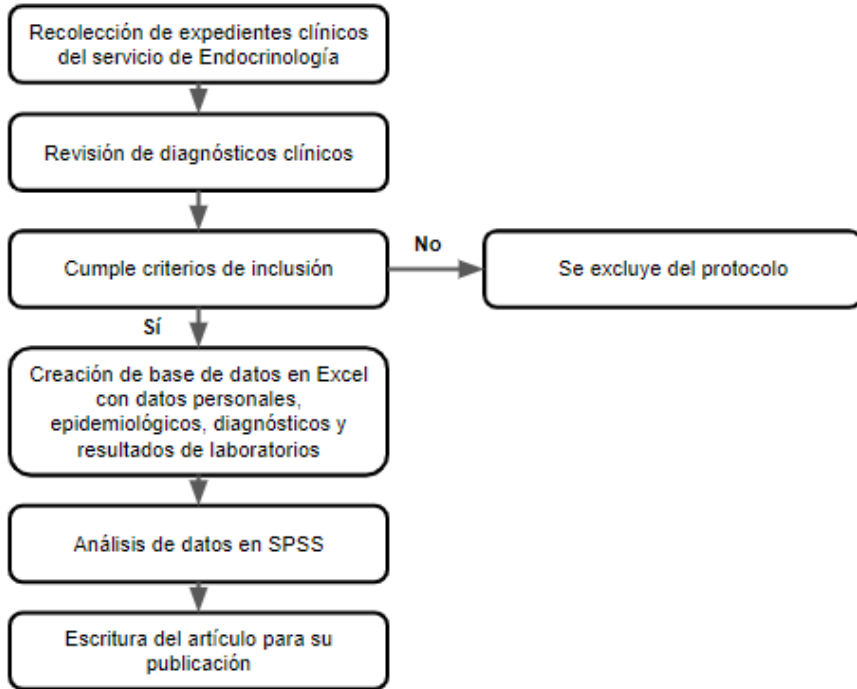
6.5 Definición de las variables a evaluar y formas de medirlas

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo Transcurrido a partir del nacimiento	Cuantitativa	Continua	Años cumplidos
Sexo	Condición orgánica determinada por los caracteres sexuales	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Etiología del panhipopituitarismo	Tipo de etiología tumoral que causa el panhipopituitarismo	Cualitativa	Nominal	Microadenoma: < 1 cm Macroadenoma: > 1 cm
Reemplazo Hormonal	Administración sustitutiva de la hormona deficitaria	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Deficiencia de GH	Afección	Cualitativa	Nominal	Presente

(Deficiencia de Hormona de Crecimiento)	de de	caracterizada por la secreción baja de GH, determinada por IGF1 menor al rango de referencia para la edad y sexo)			Ausente
Escala Hardy	Wilson	Escala para describir tamaño e infiltración de adenomas hipofisarios a la silla turca	Cualitativa	Ordinal	I, II, III, IV. A, B, C, D, E.
Escala Knosp		Escala para describir infiltración del adenoma hipofisario a través del seno cavernoso	Cualitativa	Ordinal	1, 2, 3, 4.

6.6 Procedimiento

Se trata de un estudio piloto, en el cual se obtendrá información proveniente de expedientes de la consulta externa del departamento de Endocrinología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" de la Secretaría de Salud. Se incluirán expediente de pacientes que hayan acudido a consulta desde enero de 2018 hasta Enero 2021 y cuenten con el diagnóstico de panhipopituitarismo asociado a tumor hipofisario.



6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis de los datos, se realizará estadística descriptiva estimando frecuencias, porcentajes, incidencia, medidas de tendencia central (media, moda y mediana) y de dispersión (desviación estándar).

Para el análisis estadístico se realizará una base de datos en el programa Excel de Microsoft, la cual será depurada y limpiada para posteriormente ser exportada al paquete estadístico IBM SPSS v25.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene.2023	Feb.2023
Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias	X									
Elaboración del marco teórico		X	X							
Elaboración				X	X	X	X	X		

del planteamiento del problema, justificación, objetivos, hipótesis, criterios de inclusión y exclusión.										
Registro y revisión del protocolo por el comité de investigación								X		
Análisis de resultados									X	
Elaboración de discusión y conclusiones										X
Redacción del artículo										X
Envío del artículo y realizar correcciones para publicación										X

8. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

La investigación será realizada en base al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación, conforme con el artículo 17, el cual clasifica a la investigación como sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor. A este estudio se le clasifico como “**sin riesgo**”, debido a que es parte de los estudios retrospectivos que emplean una revisión de notas medicas de expedientes clínicos. Titulo segundo, capítulo I , Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo , no requiere consentimiento informado.

9.RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS

Las áreas de aplicación de los resultados de este proyecto de investigación serán para el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, así como para institutos nacionales que tienen la capacidad de formar médicos especialistas en endocrinología, medicina interna, neurología y neurocirugía, al informar el riesgo que pueden presentar por los adenomas hipofisarios que pueden desencadenar alteraciones hormonales desencadenando panhipopituitarismo, así como también dar a conocer los resultados una vez se analice la muestra definitiva en la tesis de grado , publicaciones en revistas científicas , en congresos , entre otras.

10.RECURSOS DISPONIBLES

a. Recursos Humanos:

Se cuenta con recursos humanos (investigador principal), quien realizará la búsqueda, recolección y análisis de los datos, además, con un asesor clínico con experiencia en el tema y asesor metodológico especialista en investigación, quien apoyará en el proceso del análisis estadístico.

b. Recursos Físicos:

Respecto a recursos físicos, se utilizará el área de archivo del servicio de endocrinología para la revisión y recolección de los datos.

c. Recursos Materiales:

Laptop impresora, material de papelería (hojas, bolígrafos y gomas)

- Software: SPSS versión 25

- Programa de paquetería office

d. Recursos financieros:

Los gastos generados por la presente investigación serán cubiertos por el médico residente que participe en la misma y se ha estimado de la siguiente forma:

Recurso	Valor (pesos Mx)	Cantidad	Total (pesos Mx)
---------	------------------------	----------	------------------------

Laptop Lenovo idea pad S340 procesador Intel CORE i5 10th GEN	13000	1	13.000
Microsoft Office	2000/ año	1	2000
SPSS v25	1800	1	1800
Papelería	200	1	200
Total			17000

11.RESULTADOS

Se recolecto información de 173 pacientes, los cuales tenían antecedente de adenoma hipofisiario, quienes en su gran mayoría fueron sometidos a resección quirúrgica de dichas lesiones.

En total fueron 116 mujeres y 57 hombres, donde la edad promedio para el grupo de mujeres fue de 45.1 ± 14.42 y para los hombres 41.64 ± 14.35 . Otras variables evaluadas fueron tanto el alto como el ancho del tamaño del adenoma hipofisario, donde el alto del adenoma en el grupo de los hombres fue de 109.84 ± 89.0 comparado con las mujeres que tenían 104 ± 111.35 , donde no hubo significancia estadística para esta variable, caso contrario en la comparación con el ancho del adenoma en ambos grupos donde las mujeres presentaron 78.1 ± 86.63 frente al grupo de hombres, quienes tuvieron un ancho de 105.3 ± 80.13 y el cual si fue significativamente estadístico.

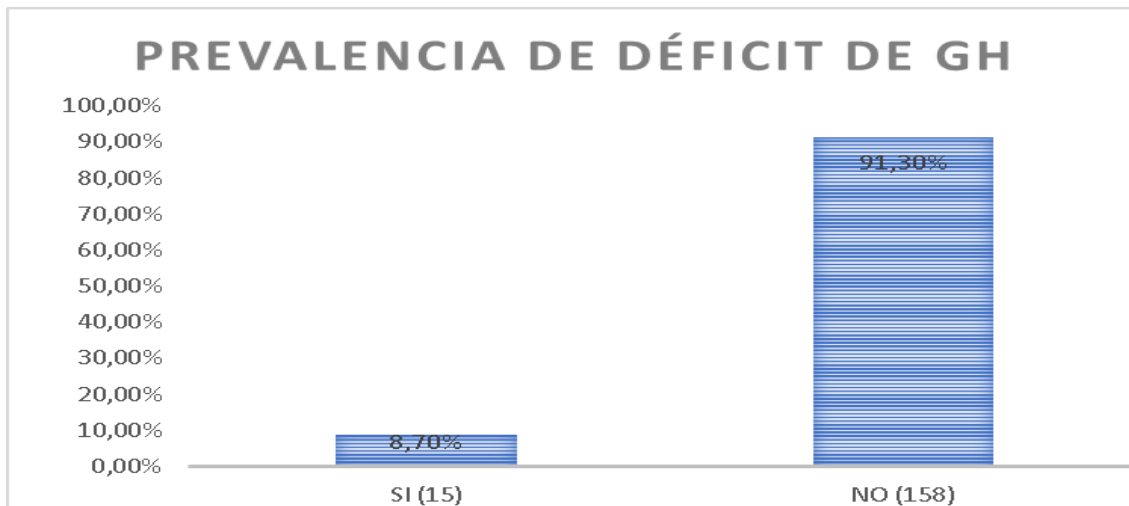
En comparación de los parámetros entre ambos grupos y las variables analizadas, se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de la población

VARIABLES	HOMBRES (57) - X ± DE	MUJERES (116) - X ± DE	IC 95%	VALOR P
EDAD	41.64 ± 14.35	45.1 ± 14.42	(-7.3;8.4)	0.092
ALTO DEL ADENOMA	109.84 ± 89.0	104 ± 111.35	(-39.21; 27.55)	0.73
ANCHO DEL ADENOMA	105.3 ± 80.13	78.1 ± 86.63	(-54.19; -0.19)	0.048*

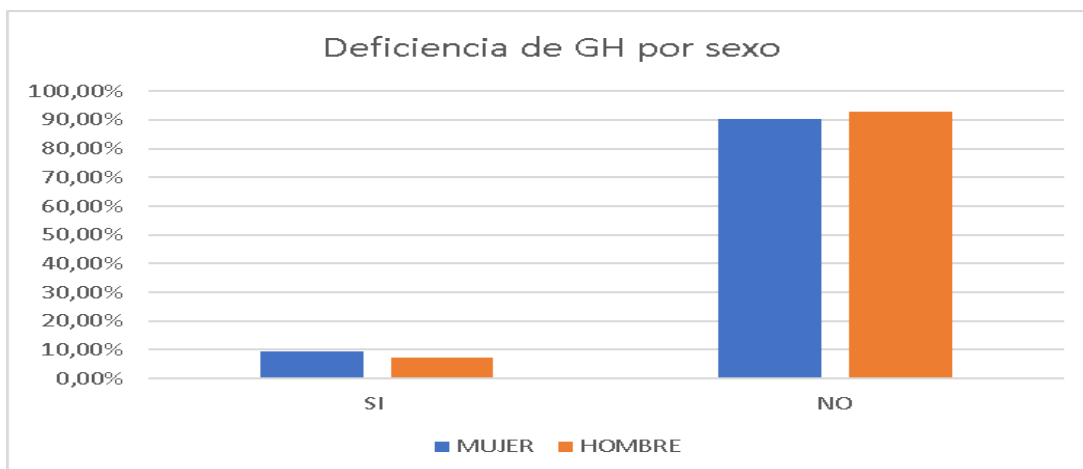
*Mas ancho en hombres estadísticamente significativo

La prevalencia de déficit de hormona de crecimiento en los pacientes con adenomas hipofisarios posterior a resección de este tipo de lesiones fue del 8.70% en pacientes que, si la presentaron, frente a 91.30% que no presentaron deficiencia de hormona de crecimiento posterior a la resección del adenoma. (Grafica 1)



Grafica 1. Prevalencia de deficit de Hormona de Crecimiento (GH) en post quirurgicos de reseccion de adenoma hipofisario.

En cuanto a la prevalencia del déficit de hormona de crecimiento comparando ambos sexos, en el grupo de mujeres se observó 9.4% en este grupo, frente a 7.4% en el grupo de hombres que lo presentaron, evidenciando una mayor prevalencia en el grupo de las mujeres. (Grafica 2)



Grafica 2. Prevalencia de deficit de Hormona de Crecimiento (GH) de acuerdo al sexo.

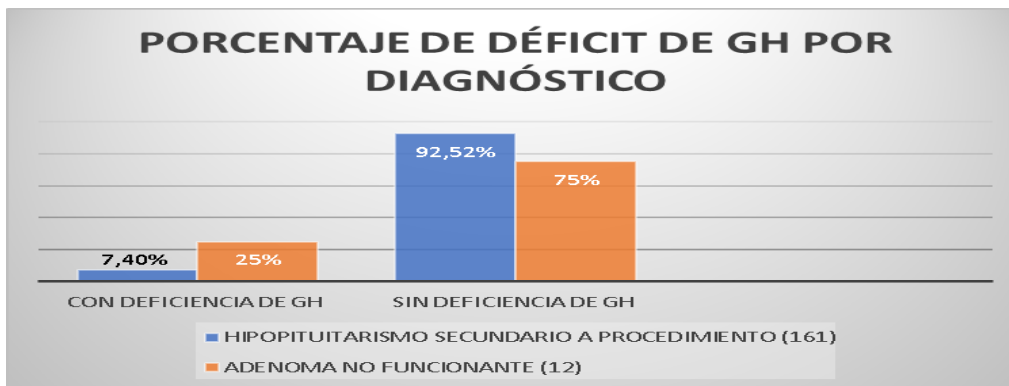
Se describieron las características de los paciente con deficit de hormona de crecimiento donde la edad promedio para los pacientes que la tenían fue de 50.53 ± 14.4 y de 43.64 ± 14.37 para los que no la tenían; se evaluó además el ancho del

adenoma el cual fue de 106.0 ± 109.47 mm para los pacientes que tenían el déficit, frente a 105.9 ± 104.1 mm para los que no tuvieron deficiencia, así como el ancho en ambos grupos, reportándose 82.3 ± 110.9 mm en el grupo con deficiencia, y 87.5 ± 82.8 mm en el grupo sin deficiencia, sin significancia estadística en el análisis de estas variables. (Tabla 2)

VARIABLE	CON DEFICIENCIA	SIN DEFICIENCIA	IC 95%	VALOR P
EDAD	50.53 ± 14.4	43.64 ± 14.37	(-0.78;14.5)	0.078
ALTO	106.0 ± 109.47	105.9 ± 104.1	(-55.7;55.85)	0.998
ANCHO	82.3 ± 110.9	87.5 ± 82.8	(-58.87;40.34)	0.82

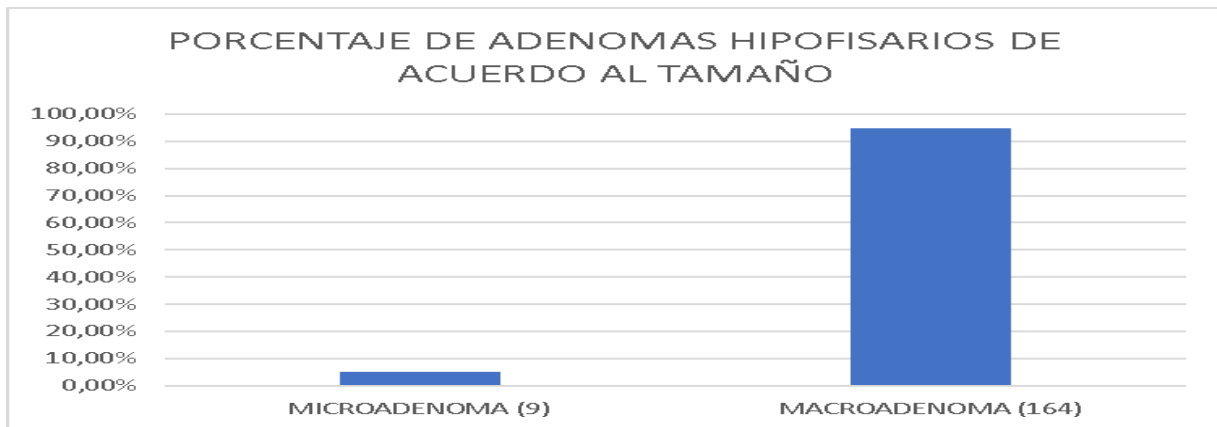
Tabla 2. Descripción de los pacientes con déficit de hormona de crecimiento en pacientes con panhipopituitarismo posterior a resección de adenoma hipofisario.

El porcentaje de déficit de hormona de crecimiento en relación al diagnóstico, fue de un 7.40% para los pacientes que presentaron panhipopituitarismo secundario a procedimiento quirúrgico, y un 25% para adenomas no funcionantes; y en relación a los que no presentaron déficit de esta hormona fue de un 92.52% para los que tenían diagnóstico de panhipopituitarismo secundario a procedimiento versus 75% de los adenomas no funcionantes que no presentaron déficit de hormona de crecimiento (Grafica 3).



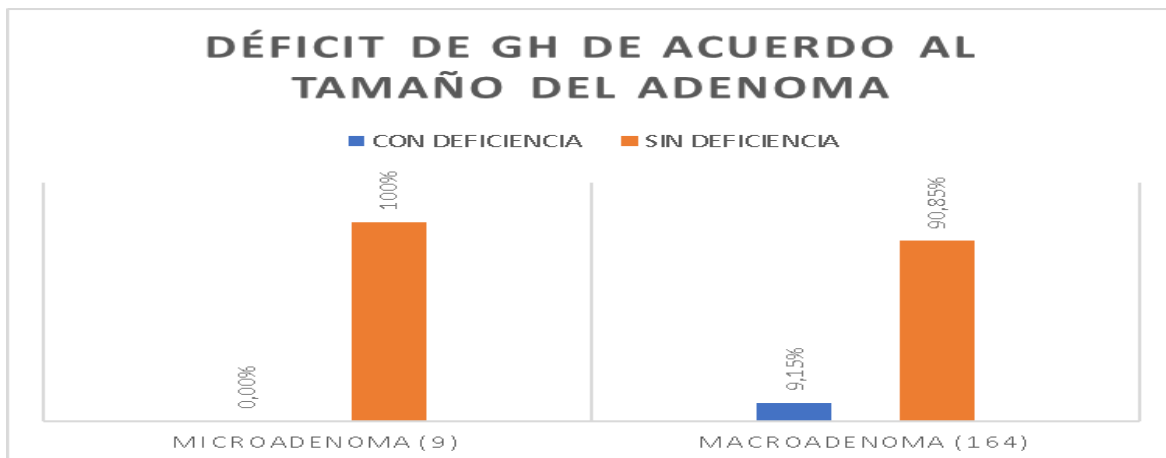
Grafica 3. Porcentaje de déficit de Hormona de Crecimiento (GH) de acuerdo al diagnóstico.

Otro punto general que se evaluó, fue el porcentaje de adenomas hipofisarios de acuerdo al tamaño, donde un porcentaje pequeño fue para microadenoma (9) con un 5.20%, y para macroadenoma hipofisarios (164) 94.80%. (Grafico 4)



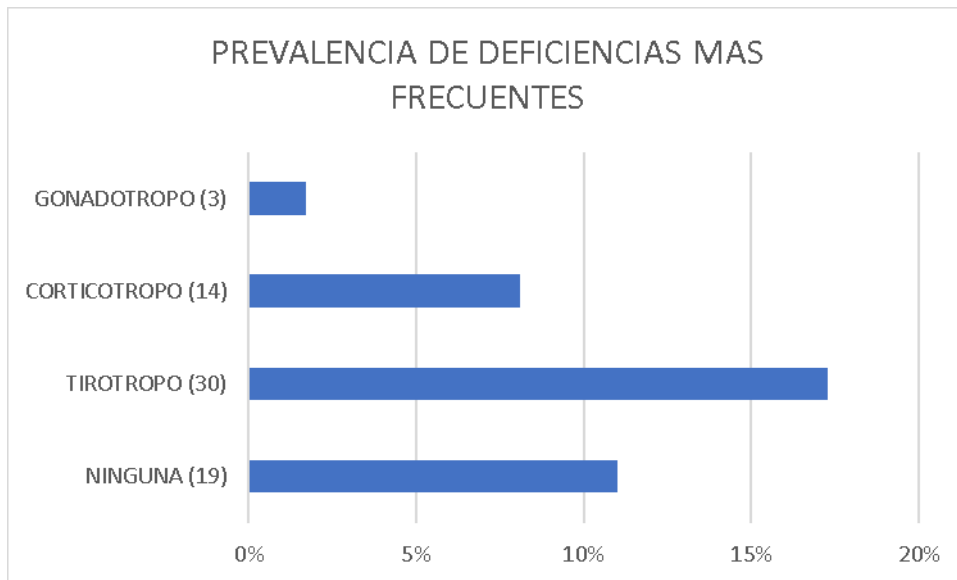
Grafica 4. Porcentaje de adenomas hipofisarios de acuerdo al tamaño.

La prevalencia de Deficit de hormona de crecimiento de acuerdo al tamaño del adenoma, fue de 0% para los microadenomas y del 9.15% para pacientes con macroadenomas. (Grafica 5)

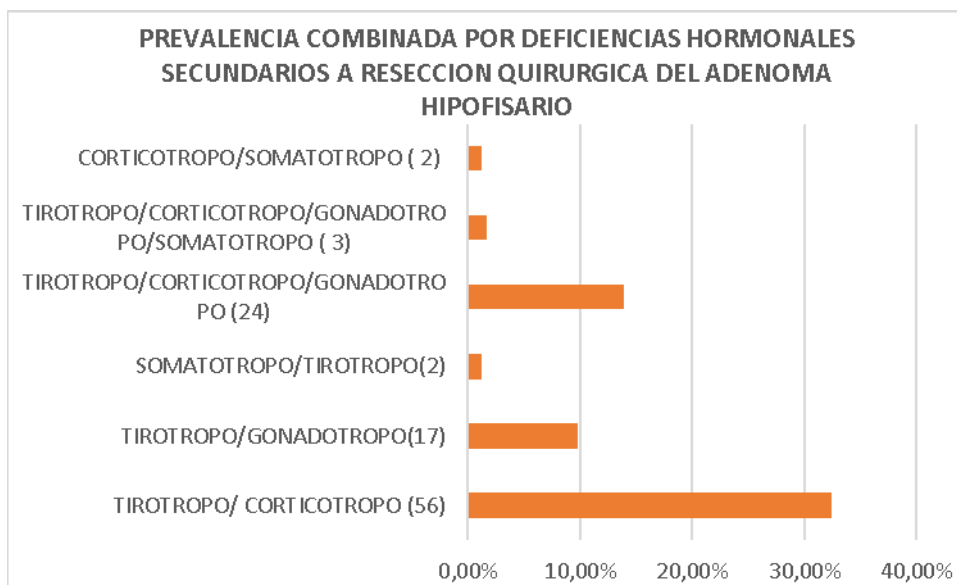


Grafica 5. Porcentaje de deficit de hormona de crecimiento de acuerdo al tamaño del adenoma hipofisario.

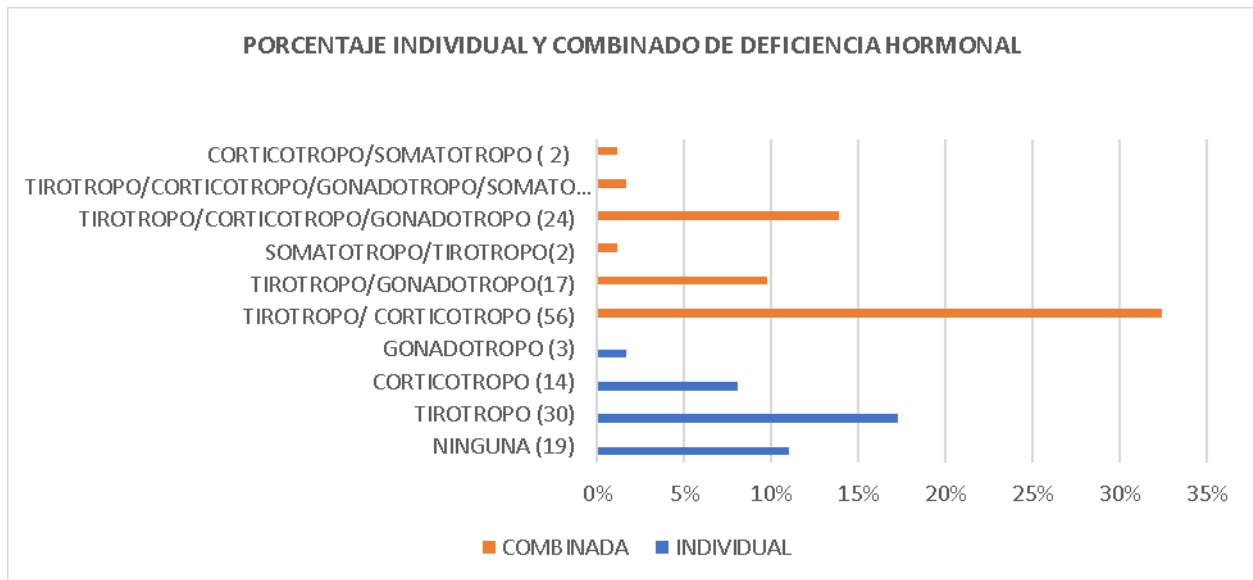
Por otra parte se evaluo la deficiencia hormonal mas frecuentes posteriores a la reseccion de adenoma hipofisario encontrando deficiencia de tirotripo 17.3%, deficiencia corticotropo 8.10%, deficiencia de gonadotropo 1.70% (Grafico 6) , y para las deficiencias combinadas tirotripo/corticotropo 32.40%, tirotripo/gonadotropo 9.80%, somatotropo/tirotripo 1.2% , tirotripo/corticotropo/gonadotropo 13.90%, tirotripo/corticotropo/gonadotropo/somatotropo 1.70% corticotropo/somatotropo 1.20% (Grafico 7, 8).



Grafica 6. Prevalencia de deficiencias mas frecuentes de forma individual



Grafica 7. Prevalencia de deficiencias combinadas secundaria a reseccion de adenoma hipofisario



Grafica 8. Porcentaje individual y combinado de deficiencias hormonales posterior a resección de adenoma hipofisario

12.DISCUSION

El déficit de hormona de crecimiento se ha asociado de forma directa , a pacientes con panhipopituitarismo luego de resección de lesiones a nivel hipofisario , y teniendo en cuenta que puede estar relacionado a muchas otras causas, por ejemplo aquellos con deficiencia desde la edad pediátrica u otras de tipo adquiridas , como traumas, radioterapia entre otros; sin embargo las causas no difieren mucho de las causas que producen otras deficiencias de hormonas hipofisarias, que también se ven comprometidas.

A nivel de la literatura si bien es cierto la deficiencia de GH es de las primeras en verse comprometida, se ha observado un patrón secuencial y habitual de los distintos déficits hormonales, seguido de la disminución de gonadotrópicas (FSH, LH), TSH, y de ACTH u hormona adrenocorticotropa. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen varias excepciones en este orden secuencial teniendo en cuenta que la deficiencia de hormona de crecimiento no siempre está presente en los pacientes post operados de resección de adenomas hipofisarios, caso observado también en nuestro estudio que solo un 8.7% presentaron este déficit y que comparativamente solo están reportados 1-2 casos por 10.000 habitantes año.

Otro punto importante es en relación al tamaño del adenoma hipofisario pues a mayor tamaño de la lesión o que cumplan criterios de macroadenoma aumenta de un 30% a

60 % de tener al menos una deficiencia de tipo hormonal , entre ellos deficiencia de hormona de crecimiento ; como es lo observado en nuestros pacientes del estudio , donde la prevalencia de deficit de hormona de crecimiento de acuerdo al tamaño del adenoma, fue de 0% para los microadenomas y del 9.15% para pacientes con macroadenomas.

Coincidente con la literatura , en el sexo femenino , predomina la presentacion general de la deficiencia de deficit de hormona de crecimiento observandose en el grupo de mujeres un 9.4 % , frente a 7.4% en el grupo de hombres.

La edad promedio del diagnóstico documentado en la literatura esta alrededor de los 40 años para ambos, la media del presente estudio para lesiones en general de los pacientes analizados fue de 41.64 ± 14.35 para hombres y 45.1 ± 14.42 para las mujeres, la cual concuerda con muchas de las series de casos analizados que exponen al adenoma hipofisario como el tercer tumor cerebral mas frecuente en la edad adulta y además deficiencias hormonales posterior al tratamiento quirúrgico como es en estos casos.

13.CONCLUSION

La evidencia asocia al deficit de hormona de crecimiento como una de las deficiencias hormonales en los pacientes con panhipopituitarismo, la cual esta presente luego de una reseccion quirurgica de dicha lesiones , que puede estar sola o asociada a otro tipo de deficiencias y mas frecuentemente en pacientes con macroadenomas hipofisarios . Se presentan en mayor porcentaje en el sexo femenino , con una edad de presentacion en la edad adulta predominantemente. En el presente pudimos observar de manera exploratoria la prevalencia y frecuencia en cuanto al deficit de acuerdo al tamaño del adenoma , edad de presentacion , frecuencia en el sexo y la asociacion relacionada con el diagnostico.

14.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bonneville J. Sheehan Syndrome. MRI of the Pituitary Gland. 2016; 315-318

2. Williams Textbook of Endocrinology 14th Edition 2020. Shlomo Melmed, Rhicard J. Auchus, Allison B. Goldfine, Ronald J. Koenig, Clifford J. Rosen.
3. Pekic S, Popovic V. Alternative causes of hypopituitarism. *Clinical Neuroendocrinology*. 2014; 271-290.
4. Maria Fleseriu, Ibrahim A. Hashim, Niki Karavitaki, Shlomo Melmed, M. Hassan Murad, Roberto Salvatori, Mary H. Samuels, Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 11, 1 November 2016, Pages 3888–3921, <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>.
5. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007;369(9571):1461-70.
6. Capatina C, Wass JA. Hypopituitarism: growth hormone and corticotropin deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):127-41
7. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3888-921.
8. Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2551-62.
9. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3068-78.
10. Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, McKinlay JB. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):907-1
11. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1587-609.
12. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Deficiencia de la hormona del crecimiento en la edad adulta y los efectos del reemplazo de la hormona del crecimiento: una

revisión. Comité Científico de la Sociedad de Investigación de la Hormona de Crecimiento. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:382.

13. Hartman ML, Xu R, Crowe BJ, et al. Vigilancia de seguridad prospectiva de adultos con deficiencia de GH: comparación de pacientes tratados con GH y no tratados. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:980.
14. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(3):1137-45
15. Banco's I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(3):216-26.
16. Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. Endocrinol Metab Clin N Am. 2007;36(1):37-55.
17. Jessup S, Dimaraki E, Symons K, et al. Sexual dimorphism of growth hormone (GH) regulation in humans: Endogenous GH-releasing hormone maintains basal GH in women but not in men. J Clin Endoc Metab. 2003;88(10):4776-80.
18. Clayton PE, Gill MS, Tillmann V, et al. Translational neuroendocrinology: control of human growth. J Neuroendocrinol. 2014;26(6):349-55.
19. Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, et al. Familial pituitary tumor syndromes. Nat Rev Endocrinol. 2009;5:453-61.
20. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. Eur J Endocrinol. 2013; 168:533-41

15.ANEXOS

15.1 Definición de las variables a evaluar y formas de medirlas

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo	Cuantitativa	Continua	Años cumplidos

	Transcurrido a partir del nacimiento			
Sexo	Condición orgánica determinada por los caracteres sexuales	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Etiología del panhipopituitarismo	Tipo de etiología tumoral que causa el panhipopituitarismo	Cualitativa	Nominal	Microadenoma: < 1 cm Macroadenoma: > 1 cm
Reemplazo Hormonal	Administración sustitutiva de la hormona deficitaria	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Escala Wilson Hardy	Escala para describir tamaño e infiltración de adenomas hipofisarios a la silla turca	Cualitativa	Ordinal	I, II, III, IV. A, B, C, D, E.
Escala Knosp	Escala para describir infiltración del adenoma hipofisario a través del seno cavernoso	Cualitativa	Ordinal	1, 2, 3, 4.

15.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION

FOLIO #	INICIALES DEL PACIENTE :
EDAD (AÑOS)	
SEXO	
ETIOLOGIA DE PANHIPOPITUITARISMO	
MACROADENOMA HIPOFISIARIO	
MICROADENOMA HIPOFISIARIO	
REEMPLAZO HORMONAL	SI ____ NO ____
ESTUDIOS DE LABORATORIOS	
DETERMINACIONES BIOQUIMICAS	

Concentración sérica de IGF1-GH	
Hormona estimulante del Tiroides TSH	
Hormona Luteinizante LH	
Hormona Foliculoestimulante FSH	
Hormona Adrenocorticotropa ACTH	
Cortisol	

15.3 TABLA DE CONCENTRACIONES DE IGF1

Cuadro 34-10. Concentraciones séricas de IGF-1 (µg/L) en sujetos sanos, de acuerdo con la edad¹²⁹

Edad	Percentil 0.1	Percentil 5	Percentil 10	Percentil 50	Percentil 90	Percentil 95						
0 a 2	13	28	34	66	128	156						
2 a 4	20	40	48	87	159	189						
4 a 6	26	50	59	108	196	233						
6 a 7	34	62	72	124	212	248						
7 a 8	45	78	90	148	243	281						
	Mu- jer	Va- rón	Mu- jer	Va- rón	Mu- jer	Va- rón	Mu- jer	Va- rón	Mu- jer	Va- rón	Mu- jer	Va- rón
8 a 9	55	54	99	90	115	102	193	160	324	250	376	284
9 a 10	68	63	114	102	130	115	205	176	323	269	369	304
10 a 11	81	77	134	117	153	130	239	189	374	274	426	305
11 a 12	91	85	160	129	185	144	305	209	503	304	581	339
12 a 13	116	88	201	141	231	159	377	243	614	371	707	419
13 a 14	163	111	256	179	287	203	428	311	637	477	716	540
14 a 15	193	140	284	229	314	260	443	404	625	628	691	713
15 a 16	187	176	279	269	309	299	442	433	632	626	700	697
16 a 17	183	178	270	267	298	296	422	424	597	607	660	673
17 a 18	176	173	246	243	268	265	362	358	488	484	533	527
18 a 19	167	167	233	235	254	256	341	347	458	469	499	512
19 a 20	158		220		240		322		433		471	
21 a 30	72		115		130		198		302		340	
31 a 40	68		109		123		188		287		324	
41 a 50	64		103		116		178		272		310	
51 a 60	60		97		110		169		260		292	
61 a 70	55		91		103		161		251		292	
71 a 80	25		47		55		98		173		207	
> 80	21		40		47		85		153		184	

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

FOLIO #	INICIALES DEL PACIENTE:
EDAD (AÑOS)	
SEXO	
ETIOLOGIA DE PANHIPOPITUITARISMO	
TAMAÑO DEL TUMOR (mm)	
ESCALA WH/ KNOSP	
REEMPLAZO HORMONAL	SI ____ NO ____
ESTUDIOS DE LABORATORIOS	
DETERMINACIONES BIOQUIMICAS	
Concentración sérica de IGF1/ GH	
Hormona estimulante del Tiroides TSH	
Hormona Luteinizante LH	
Hormona Foliculoestimulante FSH	
Hormona Adrenocorticotropa ACTH	
Cortisol	