



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
Facultad de Medicina

Facultad de Medicina



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

TESIS

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES EN LAS
PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPATICA EN
PACIENTES CON HIPOPITUITARISMO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A

Sonia Citlali Juárez Comboni

DIRECTOR DE TESIS: DR. Daniel Cuevas-Ramos
DR. Francisco Gomez-Perez

MÉXICO, D.F.

2012





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

• MARCO TEORICO.....	3
• JUSTIFICACION	8
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
• HIPOTESIS	8
• OBJETIVOS.....	9
• PACIENTES Y METODO.....	10
• RESULTADOS	15
• DISCUSIÓN	18
• CONCLUSIONES	20
• TABLAS	21
• BIBLIOGRAFIA	23

MARCO TEORICO

a) Hipopituitarismo: Definición y epidemiología

Hasta ahora no existen reportes de la incidencia y prevalencia del hipopituitarismo en México.

El hipopituitarismo es un síndrome clínico de etiología diversa que resulta de una pérdida, parcial o total, de la función hormonal hipofisaria anterior o posterior, se dice hipopituitarismo a la deficiencia de 2 o más hormonas.

Es una enfermedad rara, se estima una incidencia anual de 4.2 casos por 100,000 habitantes, con una prevalencia de 45.5 casos por 100000 habitantes.ⁱ El impacto clínico de la enfermedad puede ser variable y es determinada principalmente por la edad a la que ocurre, la rapidez con la que aparece, el género, el patrón de deficiencia hormonal y la causa. Las manifestaciones clínicas pueden ser insidiosas y variar dependiendo de la deficiencia hormonal, por lo que puede tardarse inclusive años en realizar el diagnóstico.

El hipopituitarismo no llega a ser clínicamente evidente hasta que un 70-75% de la hipófisis resulta destruida, aunque con las pruebas de función hipofisaria actualmente disponibles es posible detectar una disminución de la reserva hormonal con grados menores de afección. Puede considerarse una enfermedad crónica y ocurre en ella lo que en cualquier otra enfermedad crónica: que, a pesar de disponer de tratamientos para reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida del paciente, no puede considerarse curadaⁱⁱ.

b) Manifestaciones clínicas.

Muchos de los síntomas y cambios fisiopatológicos que afectan varios sistemas biológicos son atribuidos a la deficiencia de GH en adultos, sin embargo a pesar del amplio espectro de cambios ninguno es patognomónico de esta condición. Los pacientes con deficiencia de GH presentan alteraciones en

la calidad de vida sobre todo por la presencia de cansancio, debilidad, labilidad emocional y disminución de la calidad del sueño. Presentan alteraciones en el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos con aumento del riesgo de obesidad y del depósito de grasa visceral intraabdominal. La deficiencia de gonadotropinas, cuando se presenta de forma aislada el crecimiento es normal durante la niñez, sin embargo en la edad adulta continua por la falla al cierre de las epíffisis, dando al individuo un aspecto eunucoide y talla larga. En los adultos la deficiencia se puede presentar por cansancio, disminución del grosor del vello y la disminución en el crecimiento del vello de la barba y el bigote, puede haber azoospermia. Debido a que los síntomas son insidiosos pueden pasar años antes de realizar el diagnóstico. En las mujeres el diagnóstico es más rápido, en las niñas se realiza en la pubertad por retraso en la telarca y amenorrea primaria. En la edad adulta es debido a la amenorrea secundaria e infertilidad.

La deficiencia de corticotropina produce insuficiencia adrenal secundaria, siendo esta la más peligrosa de las deficiencias. Los pacientes con hipopituitarismo están protegidos de alguna manera, porque no presentan insuficiencia grave aguda en comparación con los pacientes con falla adrenal primaria, debido a que el eje renina-aldosterona se encuentra conservado. La descompensación ocurre en periodos de enfermedad o choque. Otros síntomas pueden ser letargia, pérdida de peso, dolor abdominal inespecífico, cansancio e hipoglicemia.

En la deficiencia de tirotropina los síntomas son similares al hipotiroidismo primario, pero menos graves. La alteración del tirotrópo generalmente aparece en una fase tardía del hipopituitarismo y generalmente se observa acompañado de otras deficiencias hipofisarias.

En cuanto a la prolactina los niveles generalmente se encuentran elevados en enfermedades hipotálamo-hipofisarias por compresión o sección de la silla turca. Puede encontrarse hipoprolactinemia en pacientes con mutaciones en factores de transcripción como PIT1 y PROP1. En pacientes con enfermedad

estructural es un dato de daño hipofisario grave. Los síntomas son principalmente incapacidad para la lactancia.

C) Causas de hipopituitarismo

- ✓ Congénito o idiopático. Mutaciones en POU1F1 o PROP1, que son necesarias para la síntesis hormonal, producen deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias
- ✓ Tumores hipofisarios, hasta un 57% tienen lesiones no funcionantes, hasta un 37% son productores de prolactina. Son el 10% de todas las neoplasias de SNC.
- ✓ Tumores supraselares: los más frecuentes son los craneofaringiomas, otras lesiones a este nivel son los quistes de Rathke, quistes dermoides, epidermoide, y quistes de aracnoide; germinomas, hamartomas, meningioma y aneurismas, al igual que lesiones metastásicas.
- ✓ Radioterapia: principalmente la realizada en hipófisis y cabeza y cuello o en leucemia, dependiendo de la dosis realizada. El primer eje en verse afectado y el más sensible es el de hormona de crecimiento. Generalmente se presentan años después de recibir la radiación. Posteriormente ocurre deficiencia de gonadotropinas y al ultimo se afecta el corticotropo y el tirotripo.

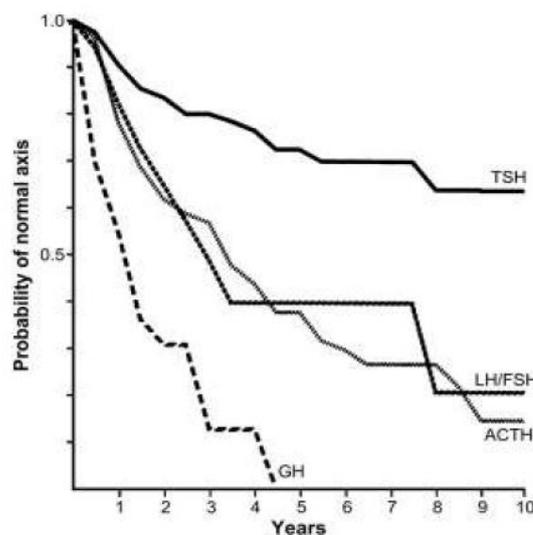


Fig. 1. The evolution of hypopituitarism after radiotherapy for pituitary disease in patients who had intact pituitary function before irradiation. (From Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. Q J Med 1989;70:145-60; with permission.)

✓

- ✓ Traumatismo: la causa de hipopituitarismo post trauma es el infarto de la glándula, encontrándose desde un 26% a 86% en las autopsias de muertes post trauma cráneo encefálico.
- ✓ Infiltrativo: hipofisitis linfocítica, más frecuente en mujeres que en hombres, se presenta principalmente durante el embarazo como una masa en hipófisis con datos de compresión local. La incidencia es 1 en 9 millones. Otras causas incluyen sarcoidosis, tuberculosis, granulomatosis de Wegener, histiocitosis de langerhan's y sífilis.

d) Efectos del hipopituitarismo a nivel hepático

En los recién nacidos el hipopituitarismo es una causa infrecuente de síndrome colestásico neonatal prolongando. Esta asociación se describió por primera vez en 1956 por De Morsier, quien observó la displasia septo-óptica, caracterizada por alteración de estructuras de la línea media, especialmente ausencia o hipoplasia del septum pellucidum e hipoplasia de los nervios ópticos. La frecuencia de la asociación de colestasis e hipopituitarismo no se conoce. Hay dos series de casos descritos: un estudio de siete casos en 20 años en Australia, y uno en Alemania de nueve casos en 25 añosⁱⁱⁱ. En una serie de 8 casos de recién nacidos con colestasis secundaria a hipopituitarismo, las pruebas de función hepática mejoraron en el lapso de 8 a 9 semanas posterior al adecuado remplazo hormonal.^{iv}

Se conoce poco acerca del efecto de las hormonas hipofisiarias y el funcionamiento hepático, sin embargo, se cree que el déficit de hormona del crecimiento puede alterar la función hepática reduciendo la síntesis de sales biliares y alterando la estructura del canalículo biliar; asimismo, se piensa que hay disminución de las enzimas necesarias para el metabolismo de los ácidos biliares; que se requieren en cortisol, tiroxina y hormona del crecimiento. También se cree que el cortisol influye en la formación de bilis y la hormona tiroidea influye en la formación de bilis y secreción biliar.

En los adultos se ha descrito que los pacientes con hipopituitarismo, con el tiempo desarrollan síndrome metabólico, hecho relacionado fundamentalmente a

la deficiencia de hormona de crecimiento. La dislipidemia asociada es por un mecanismo multifactorial. La complicación hepática descrita con mayor frecuencia en estos pacientes es la esteatosis hepática, sin embargo se ha observado que la esteatosis no mejora a pesar de corregir la obesidad^v.

Los pacientes con hipopituitarismo presentan síndrome metabólico independientemente del IMC. La principal deficiencia hormonal relacionada con este efecto es la hormona de crecimiento.

El mecanismo de la resistencia a la insulina no está claro, pero la evidencia menciona una interacción entre la hormona de crecimiento y la leptina. Los pacientes con hipopituitarismo tienen niveles más altos de leptina circulante, independientemente de la obesidad, lo que sugiere un mayor grado de resistencia a la leptina.

Algunas de las series reportadas han mostrado enfermedad terminal hepática llegando a requerir trasplante hepático.

En pacientes adultos con hipopituitarismo se sabe poco acerca del daño hepático a largo plazo. Se ha observado, en reportes de casos alteración en las pruebas de función hepática, principalmente en las enzimas ALT y AST en adultos que no recibieron tratamiento^{vi}, es probable que el desarrollo y funcionamiento de algunas enzimas hepáticas dependan de alguna hormona, principalmente la hormona de crecimiento.

Se ha observado resolución de la alteración de pruebas de función hepática con la pronta administración hormonal, sin embargo se ha observado daño irreversible en casos donde se tardó mucho el inicio del reemplazo hormonal. Se han reportado casos en niños de cirrosis en los cuales la causa fue asociada a hipopituitarismo congénito no tratado, sin embargo no hay suficientes datos publicados en adultos acerca de este suceso, solo existen reportes de casos.

JUSTIFICACIÓN:

No se conoce la prevalencia de alteraciones hepáticas ni el patrón de esta alteración en la población con hipopituitarismo del instituto (INCMNSZ) a nivel internacional existe poca información al respecto sin embargo existen varios reportes de casos que incluso requirieron trasplante hepático. Es importante identificar los casos y poder determinar si existe una relación con el tiempo de diagnóstico e inicio de tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El hipopituitarismo es una enfermedad rara, sin embargo se asocia a mayor riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y alteraciones hepáticas como esteatosis y algunos, incluso cirrosis, en nuestro medio se desconocen la frecuencia de alteraciones de enzimas hepáticas o cirrosis en estos pacientes.

HIPÓTESIS

La prevalencia de alteraciones en las pruebas de función hepática es más frecuente en pacientes con hipopituitarismo antes de recibir tratamiento en comparación a los mismos pacientes después de haber iniciado la sustitución hormonal o aquellos casos que no recibieron tratamiento oportuno o adecuado.

OBJETIVOS.

- **Objetivo primario**

Evaluar la prevalencia de alteraciones en las pruebas de función hepática en pacientes con hipopituitarismo antes de recibir tratamiento y compararla con los mismos pacientes después de haber iniciado la sustitución hormonal o con aquellos casos que no recibieron tratamiento oportuno o adecuado.

- **Objetivos secundarios**

Determinar si el tiempo de evolución sin tratamiento sustitutivo para hipopituitarismo determina daño irreversible en la función hepática.

PACIENTES Y METODOS.

- A. DISEÑO DEL ESTUDIO: observacional, transversal, comparativo y retrolectivo.

- B. PARTICIPACION DE LOS INVESTIGADORES: Estudio observacional.

- C. UNIVERSO DE ESTUDIO: Se realizó revisión de expedientes de pacientes con hipopituitarismo que fueron atendidos en la consulta externa del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- a) pacientes que se confirme al menos 2 deficiencias hormonales producidas en la hipófisis, por medio de pruebas séricas o dinámicas confirmatorias.

- b) Pruebas de función hepática antes del inicio de la sustitución hormonal o al diagnóstico.

- c) Pruebas de función hepática después de haber recibido al menos 6 semanas de tratamiento

- d) En caso de alteración hepática, tener un perfil de hepatitis viral aguda y crónica negativa

- e) Inmunoglobulinas y niveles de hierro normales

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- a) Pacientes con esteatosis hepática o DM2 antes del inicio del hipopituitarismo.
- b) Pacientes con enfermedad concomitante causante de hepatopatía crónica (ej., hepatitis viral, autoinmune, alcohólica)
- c) Enfermedad hepática autoinmune (hepatitis autoinmune o cirrosis biliar primaria).
- d) Pacientes con dislipidemia primaria.

A. DEFINICIONES OPERACIONALES.

- Diagnóstico de hipopituitarismo

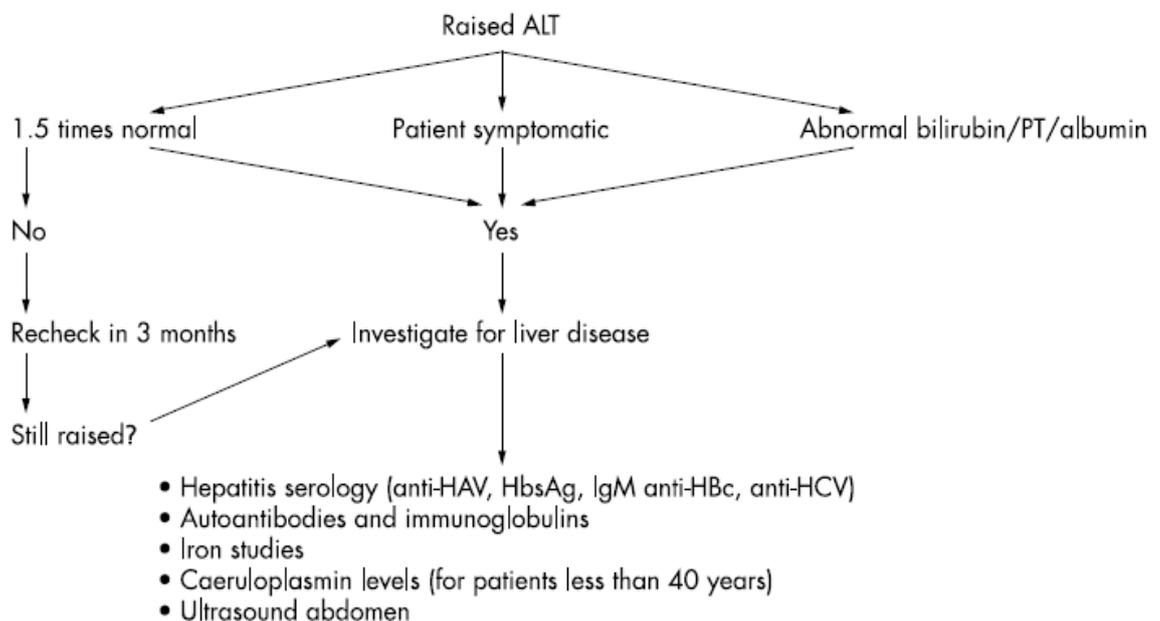
Se requiere la comprobación de al menos 2 ejes hipofisarios afectados.

- Déficit del eje corticotropo: cortisol basal matutino, ACTH y prueba de hipoglicemia.
- Déficit de eje tirotrópico: niveles bajos de T4 libre, en ocasiones T3 libre baja y TSH baja o inapropiadamente normal para los niveles de T4.
- Déficit de eje gonadotrópico: en hombres testosterona matutina (<10.4nmol) o testosterona libre (<0.255nmol) con niveles de LH <3 y FSH<5. en mujeres los mismos niveles de LH y FSH con niveles de estradiol <20.
- Déficit de hormona de crecimiento. se debe confirmar con pruebas dinámicas de estimulación. Estándar de oro: prueba de tolerancia a la insulina. Puede utilizarse la prueba combinada de GHRH más arginina (Gh<4 a <11.5µg/l)^{vii}.

- Definición y diagnóstico de las pruebas de función hepática.

Los niveles normales de alanino aminotransferasa (ALT) son de 0-45IU/l, los de aspartato aminotransferasa (AST) son de 0-35IU/l; los niveles considerados normales de fosfatasa alcalina son 30-120 IU/l.^{viii}

Se considera alteración hepática cuando el nivel de ALT y AST se eleva 1,5 veces el valor normal, es decir ALT > 68 y AST > 53. En casos de presentar los niveles antes mencionados se debe descartar enfermedad hepática por otras causas.^{ix}



- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

Se utilizaran los criterios de la ADA para diagnóstico. (glucosa en ayuno >126. Curva de glucosa con glucosa >200 a las 2hrs, Hb1Ac>6.5%)

- Diagnóstico de esteatosis hepática.

ALT y AST 2 veces el valor normal, con relación 1:1, en pacientes asintomáticos Corroborado por Ultrasonido y/o biopsia

B. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se llevó a cabo los siguientes procedimientos:

1. Revisión de expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Medicas de la Nutrición Salvador Zubirán.
2. Se utilizaron hojas de recolección de datos para ingresar causa del hipopituitarismo, edad al diagnóstico, pruebas séricas y dinámicas de las deficiencias hormonales encontradas, tipo de deficiencia hormonal, año de inicio del tratamiento, pruebas de función hepática al diagnóstico y posterior al inicio de la sustitución hormonal; Presencia o no de enfermedad hepática, tipo de enfermedad, perfil de lípidos al diagnóstico; diagnóstico de diabetes mellitus tipo2 y presencia o no de obesidad.

F. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA.

Se utilizó el programa SPSS 20 para evaluación de las variables. La variable dependiente fue la presencia o no de cambios en los niveles de alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina, antes y después del tratamiento. Las variables independientes fueron el tiempo de evolución, menos de 6 años de evolución al inicio del tratamiento y más de 6 años de evolución antes del inicio del tratamiento. Se utilizará estadística descriptiva con promedios y desviación estándar o medianas e intervalos intercuartilares según la distribución de las variables.

Se utilizó estadística pareada paramétrica o no paramétrica para comparar los mismos sujetos antes y después.

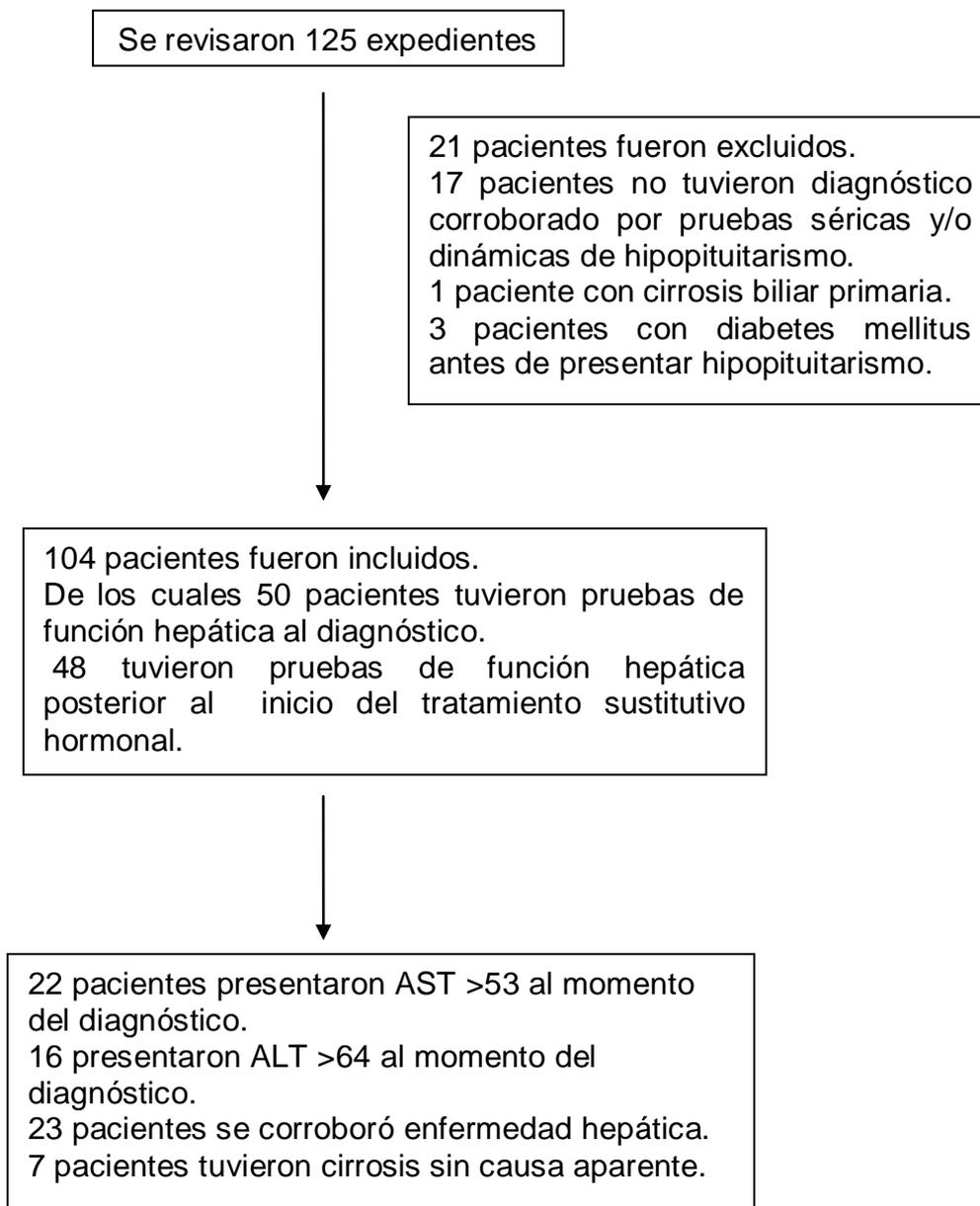
Se utilizó estadística independiente, paramétrica o no paramétrica para comparar la prevalencia entre los casos con y sin tratamiento. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Escala nominal: prueba de chi

cuadrada. El nivel de significancia $p < 0.05$ será empleado para rechazar la hipótesis nula (H_0).

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

1. Se revisaron expedientes.
2. No se aplicaron procedimientos invasivos en este estudio.
3. Los resultados de pruebas de laboratorio se tomaron del expediente clínico.
4. En este estudio no se agregaron fármacos distintos al esquema terapéutico establecido por el médico tratante.
5. Se acatan los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki, relativo a la investigación en humanos.

RESULTADOS.



De los 104 pacientes incluidos en el estudio, 67,3% fueron mujeres, con un promedio de edad de 34 años (23-45). Las causas de hipopituitarismo se dividieron en 5: Sheehan 35,6%, Cirugía 28,8%, Adenomas 17,3%, Congénitas 10,6% y Otras 7,7%.

La población estudiada se dividió en 2 grupos: los pacientes que presentaron aproximadamente 6 años de evolución (62,7%) antes del inicio del tratamiento con sustitución hormonal adecuada y los pacientes que tuvieron una evolución mayor de 6 años (37,3%) antes de iniciar el tratamiento de sustitución

hormonal. Se dividieron por género, edad, causas, los niveles de alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina (FA) al momento del diagnóstico y después del inicio del tratamiento, pacientes con diabetes mellitus tipo2 y obesidad. (TABLA1).

La diferencia en el tiempo de evolución antes de recibir tratamiento entre las diferentes causas de hipopituitarismo fue estadísticamente significativo ($p=0.00$) el diagnóstico es más rápido cuando se trata de hipopituitarismo secundario a adenomas o cirugía, sin embargo en los casos de Sheehan y causas congénitas en el adulto lleva más tiempo (>6 años) el iniciar tratamiento sustitutivo.

Los niveles de aspartato aminotransferasa y de alanino aminotransferasa posterior al inicio del tratamiento presentan una diferencia estadísticamente significativa (p de 0.04 y 0,02 respectivamente) lo que significa que los niveles de estas enzimas, posterior al inicio de tratamiento en pacientes con menos de 6 años de evolución son estadísticamente más bajos que los niveles posterior al inicio de tratamiento en los pacientes con más de 6 años de evolución, es probable que con mayor tiempo de evolución de la enfermedad los niveles de enzimas hepáticas no regresan a niveles completamente normales, lo que indica que el tiempo de evolución influye en la mejoría de las enzimas hepáticas. (TABLA1).

Dentro de los pacientes con cirrosis, de los cuales no se encontró una causa aparente, la mayoría desarrollo el cuadro cuando presentaron una evolución mayor a 6 años sin tratamiento sustitutivo. Se asoció la presencia de cirrosis a un mayor tiempo de evolución ($P=0.05$). (TABLA1).

Cuando se dividió la población por causas de hipopituitarismo no hubo una diferencia estadísticamente significativa dentro de los 5 grupos para la presencia de cirrosis, diabetes u obesidad. (TABLA2).

Al realizar la prueba de kruskall wallis para evaluar los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) al momento del diagnóstico y posterior al inicio del tratamiento por causa de hipopituitarismo se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa en los valores antes y después del tratamiento

($P=0.01$ y 0.04 respectivamente) los niveles de AST son más elevados en pacientes con Sheehan y en pacientes con hipopituitarismo congénito diagnosticado en la edad adulta, que los pacientes con adenomas o hipopituitarismo posterior a cirugía, en la evaluación posterior al tratamiento los pacientes con adenoma o postoperados regresan a niveles normales o niveles más bajos que los pacientes con Sheehan y con causas congénitas, lo cual también va en relación al tiempo de diagnóstico, los pacientes con hipopituitarismo por Sheehan o congénito diagnosticado en el adulto pasan más tiempo sin tratamiento y presentar mayor elevación de AST y menor disminución de AST posterior al inicio del tratamiento.(TABLA3).

Se realizó prueba de wilcoxon para evaluar los cambios en ALT y AST antes y después del inicio del tratamiento y la diferencia es importante, los niveles basales son más elevados que los niveles posterior al tratamiento ($P=0.02$ y $0,00$ respectivamente) lo que sugiere un efecto positivo del inicio del tratamiento sobre las pruebas de función hepática. En cuanto a la fosfatasa alcalina la tendencia es la misma, al momento del diagnóstico es más elevada en comparación a la medición posterior al diagnóstico. (TABLA4).

En cuanto a la valoración de las pruebas de función hepática por tiempo de evolución, también se observaron niveles séricos basales de ALT, AST y FA menores que los pacientes con más de 6 años de evolución. (TABLA5). Los niveles basales con respecto a los niveles posterior al tratamiento en ambos grupos son estadísticamente significativos, sin embargo los niveles basales y posterior al tratamiento son ligeramente más elevados en los pacientes con mas de 6 años de evolución. En ambos grupos se demostró una mejoría de las pruebas de función hepática (en ALT y AST) con el inicio del tratamiento ($P=0.001$ y 0.01 respectivamente) (TABLA5).

DISCUSIÓN.

De acuerdo a lo descrito en la literatura los pacientes con hipopituitarismo presentan principalmente alteración en las pruebas de función hepática compatible con esteatosis debido al síndrome metabólico secundario a este, no asociado a obesidad. En la población estudiada encontramos una alteración a nivel de las pruebas de funcionamiento hepático, compatible con hepatitis, en estos pacientes se realizaron múltiples estudios inclusive biopsias sin encontrar una causa aparente de la lesión y sin diagnosticar esteatosis, este fenómeno se da en los pacientes que tuvieron un largo tiempo de evolución sin tratamiento. También se observó mejoría o el retorno a niveles normales de las pruebas de función hepática después del inicio del tratamiento hormonal (cortisona, levotiroxina y hormonales), hasta el momento la principal hormona sospechosa de alteraciones hepáticas es la hormona de crecimiento (GH), sin embargo en estos pacientes ninguno recibió sustitución con hormona de crecimiento y aun así presentaron mejoría en las pruebas de función hepática, lo que sugiere otro mecanismo de la lesión, el cual es dependiente del tiempo de evolución y puede ser reversible.

La diferencia entre los niveles séricos con menos y mayor tiempo de evolución es estadísticamente significativa, lo cual traduce que a mayor tiempo de evolución mayor daño hepático. Se observó que los casos con Sheehan e hipopituitarismo congénito diagnosticado en la edad adulta son los que más tiempo de evolución presentan antes de ser diagnosticados y generalmente, al momento del diagnóstico presentan niveles más elevados de AST y ALT, que a pesar del tratamiento presentan una menor disminución que los pacientes diagnosticados de forma temprana.

7 casos son los que presentaron cirrosis catalogada como criptogénica, es decir sin causa aparente, estos casos 5 fueron con diagnóstico de Sheehan y 2 con diagnóstico de hipopituitarismo congénito, hubo una relación estadísticamente significativa con la temporalidad y la aparición de cirrosis, también se observó que los pacientes con mayor tiempo de evolución presentan mayor afectación de pruebas de función hepática, los pacientes que son diagnosticados con mayor frecuencia de forma tardía son justamente los

pacientes con Sheehan e hipopituitarismo congénito, grupo que presentó cirrosis, lo anterior nos lleva a pensar en una relación entre el deterioro de las pruebas de función hepática debido a la deficiencia hormonal por un mecanismo todavía no descrito y en caso de un tiempo prolongado ser causa de un daño irreversible hepático. Hasta el momento solo existen reportes de casos en niños y adultos con cirrosis y como única causa agregada hipopituitarismo. En esta serie de casos se demuestra un cambio estadísticamente significativo de las pruebas de función hepática en estos pacientes, y que es un daño reversible con el inicio adecuado de la sustitución hormonal. También se observó, como lo descrito en los casos reportados, una asociación con daño hepático irreversible (cirrosis) en los pacientes con deficiencia grave y de larga evolución sin tratamiento como son los casos de Sheehan e hipopituitarismo congénito.

CONCLUSIONES.

En esta serie de casos se pudo demostrar una asociación el hipopituitarismo no tratado y la alteración de pruebas de función hepática, el mecanismo de esta lesión no está bien descrito, la alteración hepática es reversible, sin embargo en casos con deficiencia hormonal grave y mucho tiempo de evolución puede ser irreversible.

Es importante el diagnóstico e inicio oportuno en estos pacientes, pues se demostró que hay pacientes que pueden pasar hasta 30 años sin diagnóstico.

Se requieren más estudios para poder determinar el efecto de las hormonas en el funcionamiento hepático y determinar las causas y relación del hipopituitarismo con el daño hepático.

Para poder identificar causalidad con mayor precisión se requieren estudios prospectivos, pero este estudio nos permite observar que existe una clara relación que debe ser tomada en cuenta.

TABLAS Y GRAFICAS.

Tabla1. Características de la población estudiada

Variables	< 6 años N=64	> 6años N=38	Valor de P
Genero			
Hombre	24 (37,5)	10 (26,3)	0,247
Mujer	40 (62,5)	28 (73,7)	
Edad (años)	31,5(21-42)	32 (27-45,5)	0,217
Causa			
Cirugía	23 (35,9)	6 (15,7)	0,00
Sheehan	16 (25)	20 (52,6)	
Adenomas	18 (28,1)	0 (0)	
Congénita	1 (1,5)	10 (26,3)	
otras	6 (9,3)	2 (20)	
ALT basal	25 (18-51)	38 (19-65)	0,28
ALT post tx	22 (14-34)	30 (22-50)	0,04
AST basal	27 (23-49)	43(27-80)	0,09
AST post tx	25 (22-35)	34(27-55)	0,02
FA basal	86 (61-125)	96 (63-192)	0,32
FA post tx	81 (69-102)	108(67-188)	0,15
Cirrosis			
Si	2 (3,2)	5 (13,2)	0,05
No	62 (96,8)	33 (86,8)	
DM2			
Si	7 (14,1)	5 (13,2)	P=0,781
No	55 (85,9)	33 (86,8)	
Obesidad			
Si	10 (17)	10 (29)	P=0,237
No	49 (83)	27 (71)	

Variables expresadas en porcentajes para genero, causa, DM2, cirrosis y obesidad se utilizo Chi cuadrada con P significativa <0.05. Para edad y el resto de variables se utilizo mediana y rangos intercuartilares y análisis con prueba de Mann Whitney. ALT: alanino amino transferasa; AST aspartato amino transferasa; FA: fosfatasa alcalina. ALT post tx: alanino amino transferasa posterior al inicio del tratamiento. ALT post tx: alanino amino transferasa posterior al inicio del tratamiento. DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabla2. Características de la población por causa de hipopituitarismo

Variables	CAUSAS					P
	Cirugía	Adenomas	Sheehan	Congénita	Otras	
ALTbasal	27 (18-47)	22 (17-27)	49 (18-71)	28 (21-68)	28(17-42)	0.10
ASTbasal	29 (23-39)	26 (21-36)	62 (29-111)	46 (28-67)	29(23-47)	0.01
FAbasal	75 (62-144)	74 (58-102)	122 (75-185)	160(58-206)	73(48-118)	0.12
ALTpost tx	22 (11-45)	18 (14-26)	30 (21-50)	31 (29-49)	25(19-38)	0.22
ASTpost tx	23 (20-34)	27 (17-34)	34 (24-55)	38 (32-58)	25(23-59)	0.02
FApost tx	79 (53-102)	77 (62-91)	99 (70-118)	123(69-253)	109(52-225)	0.34
Cirrosis						
No	30 (100)	18(100)	32(86,5)	9 (81,8)	8 (100)	0,58
Si	0	0	5(13,5)	2(18,2)	0	
DM2						
No	25 (83,3)	17(94,4)	30 (83,3)	10 (90,9)	7 (100)	0,141
Si	5 (16,7)	1(3,6)	6 (16,7)	1 (9,1)	0	
Obesidad						
No	22(78,6)	13(76,4)	30 (88)	8 (72,7)	4(57)	0.18
Si	6 (22,4)	4 (23,6)	4 (12)	3 (27,3)	3(43)	

Para las variables cuantitativas se utilizó mediana y rangos intercuartilares, para las variables cualitativas Chi cuadrada y análisis línea por línea. ALT: alanino amino transferasa basal; AST: aspartato amino transferasa basal; FA: fosfatasa alcalina; ALT post tx: alanino amino transferasa posterior a tratamiento con sustitución hormonal. AST post tx: aspartato

amino transferasa posterior a tratamiento con sustitución hormonal. FA post tx: fosfatasa alcalina posterior a tratamiento con sustitución hormonal. DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 3. Valores de AST al momento del diagnóstico y después del tratamiento por causa de hipopituitarismo

Criterios	N	AST basal	Media de rango	AST posttx	Media de rango
Sheehan	27	62 (29-111)	47,22	34 (24-55)	28,59
Congénita	11	46 (28-67)	44,77	38 (32-58)	33,92
Otras causas	7	29(23-47)	31,57	25(23-59)	23,25
Cirugía	29	29 (23-39)	31,09	23 (20-34)	16,79
Adenomas	18	26 (21-36)	25,62	27 (17-34)	18,42

AST: aspartato amino transferasa; ALT: alanino amino transferasa. Basal: al momento del diagnóstico. Posttx: posterior al inicio del tratamiento. La AST basal y AST posttx se expresó en medianas y rangos intercuartiles. Los parámetros de la prueba Kruskal-Wallis para AST basal tuvo una Chi cuadrada=12.4; P <0.01 y los parámetros de la prueba Kruskal-Wallis para AST posttx tuvo una Chi cuadrada=9,9; P<0.04.

Tabla 4. Pruebas de función hepática antes y después del tratamiento.

PFH	Mediana antes de tratamiento	Rango	Mediana Después de tratamiento	Rango	P
ALT	28	18-52	23	18-37	0,02
AST	31	31-62	30	23-40	0,00
FA	90	90-161	88	69-118	0,07

PFH: pruebas de función hepática. ALT: alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina. Se realizó prueba de rangos con signo de Wilcoxon para valorar cambios significativos en el antes y después del tratamiento.

Tabla 5. Cambios en las pruebas de función hepática de acuerdo al tiempo sin tratamiento con remplazo hormonal.

PFH	< 6 años		> 6 años.	
	mediana	P	mediana	P
ALT basal	25 (18-51)	0.002	38 (19-65)	0.1
ALT post tx	22 (14-34)		30 (22-50)	
AST basal	27 (23-49)	0.001	43(27-80)	0.01
AST post tx	25 (22-35)		34(27-55)	
FA basal	86 (61-125)	0.34	96 (63-192)	0,12
FA post tx	81 (69-102)		108(67-188)	

PFH: pruebas de función hepática. ALT basal: alanino aminotransferasa al momento del diagnóstico. ALT post tx: alanino aminotransferasa después de iniciar tratamiento. AST basal: aspartato aminotransferasa al momento del diagnóstico, AST post tx: aspartato aminotransferasa después de iniciar tratamiento. FA basal: fosfatasa alcalina basal. FA post tx: fosfatasa alcalina después de iniciar tratamiento. Para las variables se utilizó mediana e intervalos intercuartiles. Se realizó prueba de Wilcoxon para comparar 2 variables pareadas.

BIBLIOGRAFIA.

- ⁱToogood. A et al. Hypopituitarism: Clinical Features, Diagnosis and Management. *Endocrin Metab Clin N Am* 37 (2008) 235–261
- ⁱⁱRegal-Vazquez et al. Epidemiología del hipopituitarismo y los tumores hipofisarios. *Med Clin (Barc)*.2002;119:345-50. - vol.119 núm 09
- ⁱⁱⁱ Toro-Monjaraz,E. et al. Síndrome colestásico neonatal prolongado secundario a panhipopituitarismo. *Acta Pediátrica de México Volumen 33, Núm. 3, mayo-junio, 2012*
- ^{iv} Wikrom K et al. anterior pituitary hormone effects on hepatic functions in infants with congenital hypopituitarism. *Annals of hepatology* 2007;6(2):april-june 97-103
- ^v Ebenezer A.Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome in Hypopituitary Patients. *The American Journal of the Medical Sciences • Volume 338, Number 3, September 2009*
- Anterior pituitary hormone replacement therapy—a clinical Review.*Pituitary* (2007) 10:1–15
- ^{vi} Adult cirrhosis due to untreated congenital hypopituitarism *J R Soc Med* 2005;98:316–317
- ^{vii} Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism: An Update, *Pituitary* 8: 183–191, 2005
- ^{viii} Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003;79:307–312
- ^{ix} Liver enzyme alteration: a guide for clinicians, *CMAJ* . Feb. 1, 2005; 172 (3).