



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TITULO

**FACTORES ASOCIADOS AL HIPOPITUITARISMO EN ADENOMAS DE HIPOFISIS NO  
FUNCIONALES**

R-2017-3601-34

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DR. HERNANDO MAURICIO GIRALDO RENGIFO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

Ciudad de México.

FEBRERO 2018



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.

FACTORES ASOCIADOS AL HIPOPITUITARISMO EN ADENOMAS DE HIPOFISIS NO  
FUNCIONALES



---

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



---

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



---

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante  
COFEPRIS

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

FECHA 30/03/2017

**M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

**PRESENTE**

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

**FACTORES ASOCIADOS AL HIPOFISITARISMO EN ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3601-34

ATENTAMENTE

**DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

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

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

*Agradezco a la presencia incondicional de mi esposa Lina María, su lealtad, su apoyo y su amor que ha sido muy importante para mí.*

*También al apoyo constante, espiritual y moral de mis padres Hernando Giraldo y Amparo Rengifo quienes a pesar de la distancia siempre han sido una motivación.*

*Agradezco a mis grandes amistades mexicanas (Diego, Dalia, Giovanni, Bernardo, Laura, David, Fausto y Angel) que tuve la fortuna de conocer en esta etapa tan difícil de mi vida, gracias por ser un apoyo más y brindarme su amistad sincera.*

*Y por supuesto a mis asesores que tuvieron la amabilidad de acogirme y abrirme la posibilidad de este proyecto.*

*Orgulloso de ser un egresado más de centro médico nacional siglo XXI, de contar con el acompañamiento de grandes maestros como el Dr. Flores, la Dra. Chong, y sobre todo de ser egresado la UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO.*

**ALUMNO**

Dr. Hernando Mauricio Giraldo Rengifo

R4 de Medicina Interna

Matricula: sin matrícula IMSS (extranjero)

Matricula UNAM: 514712103

Correo: maogiraldomd@hotmail.com      teléfono: 5566948450

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

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

MC Guadalupe Vargas Ortega.

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI nivel I.

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

**INVESTIGADOR ASOCIADO**

MC Baldomero José Gregorio González Virla.

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I.

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

**DATOS DE LA TESIS**

TITULO “FACTORES ASOCIADOS AL HIPOPITUITARISMO EN ADENOMAS DE HIPOFISIS  
NO FUNCIONALES”

No. PAGINAS

AÑO 2017

NUMERO DE REGISTRO R-2017-3601-34

## ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Pregunta de investigación	12
Planteamiento del problema	12
Justificación	12
Objetivos	13
Material y métodos	13
Criterios de selección	14
Variables de interés	15
Descripción del estudio	22
Análisis estadístico	23
Factibilidad	23
Aspectos éticos	23
Resultados	25
Discusión y Conclusiones	31
Bibliografía	33
Anexo	39

## RESUMEN

### **“FACTORES ASOCIADOS AL HIPOPITUITARISMO EN ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES”**

**Introducción:** Los adenomas de hipófisis son tumores epiteliales generalmente benignos, relativamente comunes en la población. La mayor parte son hormonalmente silentes, aunque en ocasiones pueden producir síntomas relacionados a la compresión de la hipófisis normal y las estructuras vecinas. Cuando estos tumores son mayores de 1 cm de diámetro se les denomina macroadenomas no funcionantes (MAHNF). Se considera que de un 30-40% de los pacientes cursan con deficiencias hormonales al diagnóstico, las cuales ameritan ser reemplazadas con el tratamiento hormonal correspondiente para asegurar el éxito quirúrgico y la evolución del paciente. Algunas veces existe una recuperación de estos ejes hormonales, por lo que consideramos necesario establecer algunas características clínicas que nos predigan la evolución del hipopituitarismo.

**Objetivo:** Identificar la frecuencia del hipopituitarismo en pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales antes y después del tratamiento quirúrgico.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, analítico, comparativo, en dos tiempos en el que se incluyeron a pacientes mayores de 16 años, de ambos sexos con diagnóstico de MAHNF, que contaron con un estudio hormonal donde se corroboró que se trató de un adenoma no funcional; que tenían un reporte oficial de patología que correspondía a un MAHNF.

**Análisis estadístico:** Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba t-student o U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon.

**Resultados:** se reclutaron 117 pacientes valorados en la consulta externa de Endocrinología y Neurocirugía en las fechas descritas en la metodología, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. La media de la edad de los pacientes fue 52,76 años (+-13.49), con una edad máxima de 89 y una mínima de 22 años. Fueron 61 hombres y 56 mujeres en total. Dentro de las variables que más destacaron se encontró un 41% de los pacientes (48) padecían de hipertensión arterial sistémica. Un 17,1% de los pacientes (20) eran diabéticos al momento del diagnóstico y un 25,6% de los pacientes (30) comentaron en su expediente tener dislipidemia. 74,4% (87) debutó con cefalea como síntoma principal. Un 77,8% de los pacientes (91) se presentaron con déficit campimétrico desde su primera valoración, un 75,2% (88) tuvieron algún déficit hormonal. El eje hormonal más afectado fue el tirotrópico, teniendo hipotiroidismo central al momento del diagnóstico en un 68,4% (80) de los pacientes, en segundo lugar, el hipocortisolismo con un 40,2% de los pacientes (47), en tercer lugar, el hipogonadismo central con un 27,4% (32) de los pacientes. Por último un 12,8% de los pacientes (15) presentaron hiposomatotropismo. Un 38,5% de los pacientes (45) presentaron invasión a senos cavernosos.

#### **Discusión y conclusión:**

hay similitud con la literatura internacional en algunas características: sigue habiendo un ligero predominio en el género masculino como lo marca la literatura previa. También coincidimos con los síntomas de presentación más frecuentes, como la cefalea y déficit en campo visual.

También la edad media de presentación de nuestra población fue de 52,7, lo cual coincide con los rangos que marca la literatura entre 20 y 70 años en el 78% de los casos. Nuestra base de datos evidencia que el eje tirotrópico es el más afectado en nuestra población seguido del eje corticotropo. Se valoró la influencia de edad, género, adenoma gigante, radioterapia, invasión a senos cavernosos, déficit campimétrico, apoplejía hipofisaria, presentación como Incidentaloma, hipertensión intracraneal, fistula de LCR, tipo de abordaje quirúrgico Transesfenoidal o Transcraneal y número de cirugías.

Según los resultados reportados, no podemos definir asociaciones significativamente estadísticas que impacten sobre el pronóstico o resultado final en esta población.

## INTRODUCCION

Los adenomas hipofisarios suponen al menos el 10-15% de las neoplasias intracraneales primarias<sup>1</sup>. Y son la causa más frecuente de síndrome de híper o hiposecreción de hormonas hipofisarias en el adulto. Las prevalencias poblacionales están en 80 casos por cada 100 000 habitantes. En algunas comunidades del Reino Unido se ha encontrado prevalencias de hasta 77 casos por cada 100.000 habitantes<sup>2</sup>. Algunas series de autopsias reportan una prevalencia alrededor del 20%-25%, sin embargo, frecuentemente estos casos son incidentalomas y no tienen expresión clínica representativa.<sup>8-9</sup> Otras series en Francia tienen datos de prevalencias de adenomas pituitarios entre 80-100 casos por cada 100.000 personas, de los cuales un 15-30% corresponden a adenomas no funcionantes, e incidencias anuales de adenomas pituitarios no funcionantes de 1 nuevo caso por cada 100.000 personas.<sup>12-13</sup> También suelen ser encontrados como hallazgos en estudios de imagen en el 10% de personas sanas.

Uno de los pocos y más grandes trabajos que se han hecho respecto al tema en México, es la evaluación retrospectiva de pacientes con AHNF, de pacientes manejados entre 2008 y 2013, la cual evaluó las características de presentación clínica, diagnóstico imagenológico, estado hormonal de los pacientes, tratamiento quirúrgico, radioterapéutico y farmacológico. Se evaluaron en total 485 pacientes con un ligero predominio de hombres, 54%, fueron seguidos por una media de 6,5 años, encontrando como resultados más importantes que la cefalea y la alteración del campo visual fueron las manifestaciones más importantes, con un 66% y 87% respectivamente. Dentro de los déficits hormonales más prevalentes se encontró un hipotiroidismo central, hipogonadismo e hipocortisolismo en un 47,2%, 35,9% y 27,4% respectivamente.<sup>14</sup>

La información en cuanto al déficit hormonal o la función pituitaria posterior a la cirugía de AHNF es controversial. Algunos estudios reportan un descenso moderado en la incidencia de deficiencias hormonales pituitarias luego de la cirugía <sup>15,17-20</sup>. Mientras que otros estudios mostraron que no hay cambios en el posoperatorio o incluso un ligero aumento en la tasa de hipopituitarismo <sup>21,19,20,22</sup>. Esto es uno de los aspectos más importantes que motivan el presente estudio, y es precisamente determinar cuáles son los factores asociados al estado de

hipopituitarismo que presentan estos pacientes, ya que no contamos con muchos estudios que aclaren este punto.

Dentro de la clasificación de estos tumores podemos agruparlos como adenomas funcionantes y no funcionantes (AHNF) estos últimos representan el 14-28% de todos los adenomas de hipófisis clínicamente relevantes<sup>2,3</sup> y la mitad de todos los macroadenomas hipofisarios<sup>4</sup>.

También se puede hacer una división según el tamaño del tumor en Macroadenoma si es mayor de 10mm, o microadenoma si es menor. Es ligeramente mayor la frecuencia de microadenomas vs macroadenomas (57.4% vs 42.6%) <sup>27</sup>

En cuanto a su etiología, se sabe que los Prolactinomas comprenden un 40%-57% de todos los adenomas; en segundo lugar, se encuentran los adenomas no funcionantes como lo mencionamos, en tercer lugar, los adenomas secretores de hormona de crecimiento con un 11%-13%, en cuarto lugar, los adenomas secretores de corticotropina (ACTH) con un 1-2%. Y finalmente los adenomas secretores de hormona luteinizante y foliculo estimulante (LH, FSH) y los de hormona estimulante de la tiroides (TSH) son bastante raros.<sup>27-28</sup>.

Los AHNF son generalmente tumores monoclonales benignos que se originan de una de los cinco tipos de células que comprenden la hipófisis anterior o adenohipofisis (células lactotropas, gonadotropas, somatotropas, corticotropas o tirotropas). La mayor parte de estos AHNF son de origen gonadotrópico<sup>10</sup>. El fenotipo clínico y bioquímico del tumor depende del tipo celular del que procede. Hay tumores plurihormonales que pueden expresar combinaciones de hormonas, pero es muy raro <sup>29</sup>. Es importante tener claro que no siempre existe correlación entre la producción hormonal y el tamaño tumoral. Pequeños adenomas pueden generar una clínica muy importante, mientras que macroadenomas son productores de menor cantidad de hormonas y pueden pasar inadvertidos, hasta producir efectos compresivos.

Los tumores o lesiones malignas como los carcinomas Hipofisarios con metástasis Extra craneales son extremadamente raros.

Hasta la actualidad se han descrito numerosas alteraciones genéticas que pueden contribuir a la formación de los adenomas Hipofisarios <sup>11-16</sup>, pero es difícil atribuir especial relevancia a una de ellas.

También se ha descrito deficiencia del gen de la apoptosis tumoral hipofisaria en algunos tumores hipofisarios. Esto puede modificar los mecanismos normales de la apoptosis

dirigidos a eliminar células portadoras de alteraciones genéticas potencialmente tumorigénicas. Los factores hipotalámicos de liberación y los factores de crecimiento producidos localmente por las propias células tumorales parecen actuar más como factores de progresión que como iniciadores de la tumorigénesis. Desafortunadamente, aún no se ha detectado una alteración molecular única en AHNF que permita servir como diana terapéutica o ayude a predecir el comportamiento tumoral y su posible recurrencia. Tampoco se conocen los mecanismos por los que algunos adenomas funcionantes son clínicamente silentes.

El conocer el subtipo histológico del AHNF ayuda a predecir su evolución posquirúrgica, ya que algunos parecen tener un comportamiento más agresivo que otros. La mayoría de los AHNF expresan gonadotropinas o sus subunidades alfa y beta, y constituyen el 10% de todos los adenomas hipofisarios<sup>5,6</sup>. Casi el 15% de los AHNF son adenomas silentes capaces de expresar, pero no secretar, otras hormonas hipofisarias (ACTH, TSH, PRL y GH)<sup>6</sup>. El 30% de los AHNF, los adenomas de células nulas, no expresan ni secretan ningún tipo de hormona<sup>7</sup>.

Otro de los factores que están implicados en la tumorigénesis es la pérdida de la inhibición por retroalimentación negativa, y la angiogénesis paracrina o estimulada por estrógenos. También hay varios oncogenes implicados como *RAS* y el gen transformador de tumores hipofisarios (*PTTG*) o la desactivación de genes supresores de crecimiento como el *MEG3*

En cuanto a su presentación clínica, estos tumores se diagnostican entre los 20 y 60 años en el 78% de casos<sup>3</sup> y son algo más prevalentes en varones<sup>23</sup>. Al no presentar signos o síntomas por hipersecreción hormonal, muchas veces se detectan casualmente en pruebas radiológicas realizadas por otros motivos (incidentalomas)<sup>3,24</sup>. Casi la mitad de los AHNF son incidentalomas en las series más recientes<sup>25</sup>.

Las deficiencias hipofisarias encontradas con mayor frecuencia son las de GH y gonadotropinas. Las manifestaciones clínicas varían según la ubicación anatómica del tumor y la dirección de expansión, como comentamos previamente. La raíz dorsal de la silla turca tiene menos resistencia a la expansión del tejido blando intrasillar, por lo tanto, es más frecuente que se extiendan en dirección suprasillar.

Los AHNF solo causan síntomas clínicos cuando su tamaño es capaz de alterar la secreción hormonal, afectar al quiasma óptico, aumentar la presión intracraneal o dañar estructuras neurológicas. En el momento del diagnóstico, el 50-60% de los pacientes con macroadenomas presenta alteraciones visuales<sup>3,26</sup>, estas pueden darse por distintos mecanismos como compresión del quiasma, infiltración directa de los nervios ópticos u obstrucción del flujo de LCR. El 50-62,1% cefalea<sup>3,24</sup>, la cual es la manifestación más frecuente, incluso aunque no haya extensión suprasillar. No hay una buena correlación entre la intensidad de la cefalea y el tamaño o extensión del adenoma.

También se dan manifestaciones clínicas por compresión del tallo de la hipófisis, comprimiendo vasos portales, interrumpiendo el paso de hormonas hipotalámicas y la dopamina a la hipófisis, con lo cual se produce una hiperprolactinemia. Otra de las estructuras afectadas es el seno cavernoso, el cual puede ser infiltrado por el tumor, produciendo daño de los pares craneales III, IV y VI, también afectar las ramas oftálmica y maxilar del V par. Derivando en síntomas como diplopía, ptosis, oftalmoplejia y disminución de la sensibilidad facial.

Estos tumores también pueden invadir el seno esfenoidal al erosionar el piso de la silla turca, producir fuga o fistulas de LCR, infecciones en SNC, invasión del paladar y obstrucción nasofaríngea. Los casos en los que aparecen crisis uncinadas por extensión tumoral hacia el lóbulo temporal, lóbulos frontales generando alteraciones de la personalidad y anosmia, aunque son casos muy raros. La invasión directa del hipotálamo trae consecuencias como pubertad precoz, hipogonadismo, diabetes insípida, trastornos del sueño, distermia y alteraciones del apetito.

Dentro del abordaje preoperatorio de estos tumores se debe realizar un screening y varias exploraciones buscando hipersecreción o deficiencia hormonal, que pudieran requerir terapia de reemplazo. Se realizan test estáticos y dinámicos, dentro de los primeros están la medición de gonatropinas (LH, FSH), la mitad de los hombres y un cuarto de mujeres premenopáusicas muestran un incremento en el nivel de las mismas. La medición de prolactina debe ser sistemática en adenomas Hipofisarios no funcionantes; En macroadenomas esta medición debe realizarse con diluciones séricas de 1/100 para evitar el efecto hook, el cual enmascara los niveles elevados de prolactina. El estudio hormonal completo debe incluir: 1.

Cuantificación de concentraciones basales de PRL, 2. Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF 1), 3. Cortisol libre en orina de 24 hrs, Prueba de supresión con Dexametasona oral (1mg) o ambas, 4. Medición de subunidad alfa de FSH y LH, 5. Pruebas de función tiroidea.

Dentro de los test dinámicos que se deben realizar se encuentran los test de estimulación de GnRH o TRH, aunque no se recomienda realizarlos de rutina, para diagnóstico o seguimiento, ya que tienen un riesgo de apoplejía pituitaria, aunque poco frecuente. La mayoría de los incidentalomas son adenomas clínicamente no funcionantes, pero aproximadamente el 18% pueden ser funcionantes, sobre todo Prolactinomas o adenomas secretores de GH. Por ello, algunos autores como Orija et al., sugieren que en los microincidentalomas (< 1 cm) asintomáticos sería suficiente determinar solo PRL e IGF-1, valorando el resto de las hormonas hipofisarias únicamente si se sospecha hiperfunción por el cuadro clínico que presenta el paciente<sup>32</sup>. Sin embargo, otros autores recomiendan descartar siempre la existencia de adenomas corticotropos. En el caso de macroincidentalomas, todos deberían ser estudiados para descartar alteraciones de hormonas hipofisarias y/o afectación visual<sup>32</sup>.

Al momento del diagnóstico de un Macroadenoma hipofisario no funcionante el 60-85% de los pacientes presentan al menos un déficit pituitario, el más prevalente, la deficiencia gonadotropa (más del 80% de los casos) como se mencionó atrás, seguido de deficiencia somatotropa, tirotrópica y corticotropa, estas tres últimas encontradas en un 20-50% de los casos. De aquí deriva la importancia de realizar este tipo de screening previo a la cirugía.

La valoración oftalmológica es otro pilar importante en la atención de estos pacientes, es clásico observar hemianopsia bitemporal o defectos bitemporales superiores que reflejan la ubicación de las cintillas ópticas dentro de la parte inferior y posterior del quiasma. Las alteraciones campimétricas homónimas traducen lesiones posquiasmáticas y las alteraciones monoculares lesiones prequiasmáticas. La pérdida de la percepción del color rojo es un signo temprano de presión sobre las vías ópticas. Obviamente los pacientes se benefician de un diagnóstico oportuno, disminuyendo riesgo de ceguera, escotomas, etc.

Dentro del diagnóstico por imagen, es fundamental la resonancia magnética nuclear, las imágenes sagitales y coronales ponderadas en T1, antes y después de la administración de

gadolinio, es lo que permite visualizar todos los tejidos de la hipófisis, hipotálamo, tálamo, silla hipofisiaria, seno esfenoidal, senos cavernosos y quiasma óptico. La densidad de los adenomas suele ser menor que la del tejido normal vecino en las imágenes ponderadas en T1, mientras que la intensidad de la señal aumenta en las ponderadas en T2. El contenido elevado de fosfolípidos en la hipófisis posterior ocasiona lo que muchos llaman la “mancha brillante”. Es frecuente que los meningiomas se acompañen de hiperostosis ósea, los craneofaringiomas pueden calcificarse y son generalmente hipointensos, mientras que los gliomas son hiperintensos en T2.

El estudio histológico es de vital importancia, la tinción de inmunohistoquímica confirma el diagnóstico cuando los estudios hormonales son dudosos, y en casos de tumores no funcionales. Tras el tratamiento quirúrgico, los pacientes con macroadenomas no funcionales pueden presentar también astenia y somnolencia que condicionan una disminución importante de su calidad de vida<sup>26</sup>. Ambos síntomas se han relacionado con la presencia de hipopituitarismo, pero pueden contribuir también las alteraciones del sueño que aparecen con frecuencia cuando existe expansión tumoral suprasellar.

Se ha descrito un crecimiento tumoral en el 5,8% de los pacientes por año <sup>33</sup>. Los microadenomas no funcionales suelen permanecer estables pero la mitad de los macroadenomas tiene tendencia a crecer durante el seguimiento<sup>34,35</sup> y, cuando esto ocurre, la mitad de los tumores muestra además empeoramiento clínico<sup>7</sup>. En el seguimiento de los AHNF también hay que considerar que puede producirse una regresión tumoral espontánea hasta en un 11% de pacientes, posiblemente por isquemia silente<sup>4</sup>, y que, tras un episodio de apoplejía hipofisaria, puede aparecer nuevo crecimiento tumoral en otro 11% de casos<sup>36</sup>.

Dentro del diagnóstico diferencial hay que considerar varios tumores sillaes, los craneofaringiomas, tumores quísticos benignos y supraselares. Generalmente afecta a personas jóvenes y niños. se caracterizan por cefalea, alteraciones visuales y un grado variable de hipopituitarismo, además provocan cuadros de hipertensión endocraneana. En la tomografía generalmente lucen con calcificaciones y útil para valorar la invasión ósea, pero la resonancia es más útil para valorar los componentes tumorales.

Los quistes de Rathke, son remanentes embrionarios de la bolsa de Rathke, se manifiestan generalmente por compresión, diabetes insípida, e hiperprolactinemia, el

diagnóstico diferencial requiere uso de MRI, el contenido del quiste puede oscilar entre líquido similar a LCR y un material mucoso. Los cordomas sillaes son otro diagnóstico diferencial a tener en cuenta, suelen tener erosiones óseas en el clivus, infiltración local y en ocasiones calcificaciones, pero hay tejido hipofisario normal, lo que permite diferenciarlo de adenomas Hipofisarios agresivos. Hay otras lesiones más raras como los gliomas hipotalámicos, los tumores de células germinales como coriocarcinomas, teratomas, también están los hamartomas, muchas veces solo se llega al diagnóstico tras el estudio histopatológico de la pieza.

La decisión terapéutica en los AHNF se tomará considerando la edad, el tamaño, la presencia de alteraciones visuales, la función endocrina, si existe crecimiento durante el seguimiento y la historia natural de estos tumores. Si no está afectado el quiasma óptico se puede optar por tratamiento conservador con control de la función hipofisaria cada 6-12 meses y vigilancia del tamaño tumoral con RM anual durante 5 años. Si durante el seguimiento el tumor se mantiene alejado del quiasma y no se observa progresión de su tamaño, el estudio radiológico puede repetirse cada 2 años.

Cuando existe clínica compresiva, la cirugía es el tratamiento de elección. La edad, por sí misma, no debería considerarse como contraindicación quirúrgica<sup>23</sup>. El abordaje transesfenoidal es el más empleado en la actualidad y la técnica endoscópica permite mejor visión de zonas de difícil acceso como son la suprasillar, paraselar y pared medial del seno cavernoso. La curación es menos probable en el caso de tumores grandes, cuando presentan configuración suprasillar lobulada, o si hay invasión marcada del seno cavernoso<sup>31</sup>. La extirpación de la masa tumoral hace desaparecer la cefalea en casi el 100% de los pacientes y mejora las alteraciones visuales en el 80%<sup>30</sup>. La recuperación de la visión puede seguir produciéndose hasta un año después de la cirugía. La tasa de recurrencia o persistencia de los adenomas varía entre las series, pero puede ser más alta de un 49% <sup>38-39</sup>

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico de los adenomas de hipófisis no funcionantes según la revisión detallada de Castinetti <sup>53</sup> son: en el macroadenoma sintomático, Trastornos visuales. Cuya mejoría se informa en alrededor del 80-90% de los casos, hasta un año después de la cirugía <sup>53</sup>. Hipopituitarismo. La recuperación es incierta (alrededor del 30% de los casos), con un 5-10% de riesgo de agravar o inducir el hipopituitarismo. El riesgo de

aparición de Diabetes insípida es inferior al 5%. Efecto de masa. El adenoma hipofisario no puede ser incriminado como la causa del dolor de cabeza hasta que todas las demás causas hayan sido descartadas. El dolor de cabeza incapacitante puede ser una indicación para Cirugía no urgente, pero el paciente debe ser advertido de que puede no ser la causa y el dolor puede no desaparecer. En el Macroadenoma sin trastorno visual, la decisión se toma sobre una base individual y se basa en la progresión de la lesión en dos MRI sucesivas.

La prevalencia de hipopituitarismo anterior a la cirugía oscila entre un 30 y un 70%. La recuperación de la función hipofisaria es menos frecuente que en los adenomas funcionantes [40](#) pero ha aumentado con la introducción de las técnicas endoscópicas. Messerer et al. encuentran mejoría en las deficiencias hormonales en el 56% de los pacientes con AHNF tratados con endoscopia y solo en el 25% de los tratados con cirugía transesfenoidal microscópica sublabial tradicional ( $p = 0,01$ )[42](#). La aparición de nuevas deficiencias hormonales es similar a la encontrada tras el tratamiento quirúrgico de prolactinomas o acromegalia y significativamente inferior a la que aparece en adenomas productores de ACTH [37](#).

El seguimiento de los pacientes tras el tratamiento quirúrgico puede hacerse, como sugieren Wass et al., valorando la función hipofisaria a las 6 semanas de la cirugía, comprobando si persisten

Restos tumorales con RMI a los 3 meses y estudiando los campos visuales a la semana, 6 meses y un año. Si la resección tumoral es completa, el control radiológico con RM se puede repetir cada 6 meses el primer año, luego cada año durante los 5 años siguientes y cada 2 años posteriormente[43](#).

El acceso preferido para la cirugía es el esfenoidal, se reserva el transfrontal para aquellos tumores infiltrantes que rodea fosas media o anterior, o los nervios ópticos o que invaden hacia atrás en dirección al clivus. La hemihipofisectomía, o la hipofisectomía total están indicadas cuando no se puede identificar claramente una tumoración hipersecretante, cuando hay lesiones múltiples o se visualiza tejido hipofisario necrótico residual, estas condiciones aumentan el riesgo de hipopituitarismo secundario y obviamente la administración de tratamiento de sustitución hormonal de por vida.

La radioterapia (RT) convencional fraccionada se reserva para tumores inoperables en los que no se puede emplear radiocirugía por el tamaño, la mala definición de la masa tumoral,

la localización cercana al quiasma o la extensión del tumor, también se usa como terapia coadyuvante de la cirugía o del tratamiento farmacológico. Se administra un total de <50Gy (5000 rad) en fracciones de 180 cGy (180 rad) a lo largo de seis semanas. Dado que el comienzo de acción es relativamente lento, suele reservarse para el tratamiento posoperatorio. Se utiliza para tratar el tumor residual e impedir su crecimiento de nuevo. Es el único método eficaz para eliminar las cantidades significativas de tejido tumoral residual en tumores no funcionales.

Aunque puede conseguir el control en el 93% de casos e impedir la progresión tumoral en el 75-90% de los pacientes a los 20 años, no está exenta de efectos colaterales indeseables como pueden ser la aparición de nuevos déficits hormonales o daños visuales. Hay otras complicaciones, a corto plazo puede producir náusea y vómito transitorios, y a largo plazo alopecia, disgeusia y disosmia. El hipopituitarismo se presenta en más del 50% de los enfermos, con pérdida de la secreción de GH, ACTH, TSH, o gonadotropinas en los 10 años siguientes, por lo que se requiere dar seguimiento de por vida a la reserva hormonal de la adenohipófisis. El riesgo acumulado de padecer un tumor secundario a la RT, es cada vez más cuestionado en los últimos años, ya que el riesgo es de 1,3% después de 10 años y de 1,9% después de 20 años.

La radiocirugía empleada como segunda línea de tratamiento, tras la cirugía, consigue el control tumoral en el 83-97% de los casos y su regresión en 42-78% de pacientes. Kim et al. Revisan las publicaciones sobre las diversas técnicas de radiocirugía empleadas en el tratamiento de los adenomas hipofisarios, incluyendo los AHNF, y concluyen que todas son opciones terapéuticas efectivas y seguras, mínimamente invasivas, y útiles en tumores < 4 cm<sup>3</sup>, separados al menos 3 mm del quiasma óptico, y resistentes a otro tipo de tratamientos. Los autores también sugieren que las dosis entre 18 y 20 Gy son las más adecuadas en AHNF<sup>44</sup>. En cuanto al manejo farmacológico los agonistas dopaminérgicos y los análogos de la somatostatina pueden producir reducciones tumorales modestas de los AHNF y solo en un pequeño número de pacientes. Esto hace que no se consideren como tratamiento de primera elección<sup>45-46</sup>.

Los AHNF presentan receptores dopaminérgicos D4 en el 17% de los casos<sup>47</sup> y D2 en el 21,6%<sup>48</sup>. Los gonadotropinomas y los adenomas de células nulas son los subtipos de AHNF con expresión relativamente mayor de receptores D2<sup>49</sup>. La expresión de receptores D2 es muy baja en adenomas corticotropos silentes y en tumores plurihormonales <sup>49</sup>. Esta distribución de receptores sugiere que los agonistas dopaminérgicos pueden ser efectivos solo en una pequeña proporción de AHNF. Sin embargo, se ha descrito que pueden llegar a estabilizar las alteraciones visuales en el 70% de los pacientes y el volumen tumoral en más del 60% de los casos<sup>50</sup>. Hay pocos estudios sobre la utilidad de los agonistas dopaminérgicos tras la cirugía<sup>51</sup>, pero se podría considerar el empleo de cabergolina en casos donde persisten restos quirúrgicos sobre todo en adenomas silentes con inmunohistoquímica positiva para PRL. Con octreotida se ha observado reducción del tamaño tumoral en el 5% de los pacientes y estabilización de la enfermedad en el 83%<sup>52</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

1. ¿Cuáles son los factores asociados a la presencia de hipopituitarismo en los adenomas de hipófisis no funcionales antes y después del tratamiento quirúrgico?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los MAHNF representan la causa más frecuente de consulta en la clínica de tumores hipofisarios. El tratamiento inicial de esta patología es quirúrgico; la persistencia de remanentes tumorales en el seguimiento de los pacientes representa un problema para el clínico ya que no existe un algoritmo específico de manejo. El hipopituitarismo puede estar presente de un 30 a un 50% de los casos dependiendo de la serie que se valore. En nuestro hospital hemos documentado que está presente en 35% de los pacientes al diagnóstico y la mitad de los pacientes tienen ejes íntegros antes del tratamiento quirúrgico. La importancia de establecer la prevalencia y los factores asociados al panhipopituitarismo radica en que los reemplazos hormonales de algunas deficiencias hormonales deben de ser de por vida como lo son el hipotiroidismo y el hipocortisolismo secundarios; mientras que el gonadotropo se sustituye hasta los 50 años de edad en las mujeres y 65 años de edad en los hombres. Se ha documentado que puede existir una deficiencia en la calidad de vida de pacientes con hipopituitarismo a pesar de estar sustituidos por lo que es importante establecer los factores asociados a su presentación.

## **JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI", se cuenta 700 pacientes que han sido sometidos a cirugía hipofisaria debido a la presencia de un MAHNF. Tenemos documentado que aproximadamente 200 de estos pacientes cursan con hipopituitarismo y están sustituidos con múltiples reemplazos hormonales. Algunos de ellos refieren alteraciones clínicas compatibles con un hipopituitarismo infra sustituido. Debido a que somos un centro de concentración de tercer nivel, recibimos 4-5 pacientes nuevos semanalmente con este diagnóstico, por lo que es necesario, establecer los factores asociados a la presencia del hipopituitarismo que nos permitan predecir la evolución de los pacientes y de ser posible evitar la pérdida de ejes hormonales después del tratamiento quirúrgico

## **OBJETIVO PRIMARIO**

1. Determinar los factores de riesgo asociados a la presencia de hipopituitarismo en los adenomas de hipófisis no funcional al diagnóstico y después de la cirugía de hipófisis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño del estudio. Estudio observacional transversal analítico en dos tiempos.

**UNIVERSO DE TRABAJO.** Servicios de Endocrinología y Neurocirugía del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**POBLACIÓN BLANCO.** Pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN "Siglo XXI", con diagnóstico de MAHNF.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos con los pacientes atendidos por primera vez en el periodo comprendido de enero de 2016 a mayo del 2017.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de MAHNF mayores de 18 años.
2. Que cuenten con un estudio hormonal hipofisario completo al diagnóstico, donde se corroboré que se trata de un adenoma no funcional.
3. Que tengan una evaluación hormonal hipofisaria completa durante la primera visita postquirúrgica
4. Que tengan un reporte oficial de patología que corresponda a un MAHNF.
5. Que cuenten con un archivo radiológico completo donde se evidencie la presencia del adenoma selar.
6. Que cuenten con carta de consentimiento informado firmada.

### Criterios de no inclusión:

1. Pacientes que hayan recibido radioterapia o radio-cirugía (Gamma-Knife) de forma primaria.

### Criterios de eliminación:

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

## VARIABLES DE ESTUDIO

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
GÉNERO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en el expediente de cada paciente	1= hombre 2= mujer
DISLIPIDEMIA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Cifras en sangre de colesterol total >200mg/dl, triglicéridos >150mg/dl y LDL>100mg/dl	Se registra en cada consulta si el paciente padece dislipidemia	0= no 1= si
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Cifras de tensión arterial sistólica $\geq 140$	Se registra en cada consulta si el	0= no 1= si

(HAS)			mmHg y/o tensión arterial diastólica $\geq$ 90 mmHg	paciente padece hipertensión arterial sistémica	
DIABETES MELLITUS (DM)	Cualitativa dicotómica	Nominal	Dos mediciones de glucosa sérica $\geq$ 126 mg/dL o glucosa sérica medida en cualquier momento del día $\geq$ 200 mg/dL y síntomas de diabetes o glucosa sérica 2 horas después de carga oral de glucosa de 75 g $\geq$ 200 mg/dL o hemoglobina glicosilada $\geq$ 6.5%	Se registra en cada consulta si el paciente tiene diagnóstico de DM2	0= no  1= si
HIPERTENSIO N ENDOCRANEA NA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Elevación sostenida de la PIC por encima del valor normal (0-15mmHg) debido a perdida de los	Se considerara cuando los pacientes hayan presentado cefalea,	0= no  1= si

			mecanismos compensatorios	vómito y papiledema	
INVASION AL SENO CAVERNOSO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Invasión al seno cavernoso determinado por la RMN	Invasión al seno cavernoso que pasa la línea intercarotídea	0= no 1= si
CEFALEA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Dolor de cabeza generalizado o unilateral de intensidad variable	Se registra en su nota de ingreso como parte del interrogatorio dirigido	0= no 1= si
DEFICIT CAMPIMETRIC O	Cualitativa dicotómica	Nominal	Deterioro o ausencia de campo visual, que puede ser bilateral o unilateral	Se determina por campimetría por confrontación durante el examen físico y con campimetría por oftalmología	0= no 1= si
PARALISIS OCULOMOTORIA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Alteración en los movimientos oculares debido	Se valora en el examen físico a su	0= no 1= si

			a afectación de los nervios de cráneo III, IV, VI	ingreso y en las valoraciones posteriores	
APOPLEJIA HIPOFISIARIA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Zona de isquemia y/o infarto en área hipofisaria determinada por Tomografía o resonancia de cráneo	Es valorada en todos los pacientes una vez son ingresados	0= no 1= si
FISTULA DE LCR	Cualitativa dicotómica	Nominal	Son pérdidas anormales de líquido cefalorraquídeo debido a la ruptura de las barreras que separan la cavidad nasal y los senos paranasales de los espacios subaracnoideos.	Se valoró como complicación posquirúrgica en cada paciente que fue operado.	0= no 1= si
INCIDENTALOMA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Son lesiones ocupantes de espacio en zona selar, identificadas	Se registrara si el paciente fue asintomático y el	0= no 1= si

			casualmente en una prueba de imagen realizada por otra enfermedad	diagnóstico de adenoma fue incidental.	
HIPOTIROIDISMO CENTRAL	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución o ausencia en la producción de las hormonas tiroideas por deficiencia de TSH por afección hipofisaria o deficiencia de TRH por afección hipotalámica.	Se registra en cada consulta el valor de T4L y TSH	0= no deficiencia 1= hipotiroidismo central.
HIPOSOMATOTROPISMO CENTRAL	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución en la producción de hormona de crecimiento por afección hipofisaria o deficiencia de GHRH por afección hipotalámica.	Se registra en cada consulta el valor de hormona de crecimiento e IGF 1.	0= no deficiencia 1= hiposomatotropismo central.

<p>HIPOSGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Nominal</p>	<p>Disminución en la producción de estrógenos/progesterona en mujeres o testosterona en hombres por deficiencia o ausencia de LH y/o FSH por afección hipofisaria o deficiencia de GnRH por afección hipotalámica.</p>	<p>Se registra en cada consulta el valor de LH, FSH + estradiol/progesterona en mujeres o testosterona en hombres</p>	<p>0= no 1= si</p>
<p>HIPOCORTISOLISMO CENTRAL</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Nominal</p>	<p>Disminución en la producción de cortisol por deficiencia o ausencia de ACTH por afección hipofisaria o deficiencia de CRH por afección hipotalámica.  hipófisis</p>	<p>Se registra en cada consulta el valor de cortisol y ACTH</p>	<p>0= no 1= si</p>

<p>HIPERPROLACTINEMIA</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Nominal</p>	<p>Aumento en la producción de prolactina por disrupción de la vía dopaminérgica por efecto compresivo del tumor. Se considera elevada si las concentraciones PRL son mayores de 30 ng/Dl</p>	<p>Se registra en cada consulta el valor de prolactina.</p>	<p>0= no 1= si</p>
<p>PANHIPOPIUITARISMO</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Nominal</p>	<p>Disminución o ausencia de la producción de 3 o más hormonas secretadas por la hipófisis o el producto de los órganos blanco a las que éstas estimulan:  hormonal estimulante de tiroides (TSH), T4 libre (T4L),</p>	<p>Se registra en cada consulta el valor de las hormonas medidas</p>	<p>0= no 1= si</p>

			cortisol (F), hormona foliculoestimulan te (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol en mujeres (E2), testosterona en hombres (T), hormona antidiurética (ADH)		
--	--	--	--	--	--

### Descripción del estudio

Se captarán los pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI con MAHNF. Una vez realizado el estudio hormonal completo donde se establezca que se trata de un adenoma de hipófisis no funcional y se haya descartado que se trata de un tumor funcional; se solicitará una resonancia de hipófisis donde se demuestre la lesión. Se programará el tratamiento quirúrgico correspondiente, es decir, la cirugía de hipófisis, la cual podrá ser mediante un abordaje transesfenoidal o transcraneal. Durante el internamiento hospitalario previo a la cirugía se firmará la hoja correspondiente al consentimiento informado y una vez autorizado se procederá a llenar la hoja de recolección de datos. En la consulta externa, durante la primera visita postquirúrgica (la cual se programará de 3 a 6 meses después de la cirugía), se recabará el reporte de patología correspondiente a la lesión y se verificará el estado hormonal de suficiencia o insuficiencia hormonal para el ajuste de los medicamentos de sustitución hormonal. Una vez obtenidos todos los datos se procederá al análisis de los mismos.

### **Análisis estadístico**

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

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

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

### **Factibilidad**

En lo que respecta a la afluencia de pacientes en el servicio de Endocrinología se presentan 4-5 casos nuevos al mes de MAHNF. Contamos con los recursos humanos necesarios para la atención integral de éstos pacientes en el área de la consulta externa del hospital de Especialidades. El residente en formación participará tanto en la atención y evaluación clínica de los pacientes, así como la captura y análisis de datos correspondientes a la tesis.

### **Aspectos éticos**

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

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

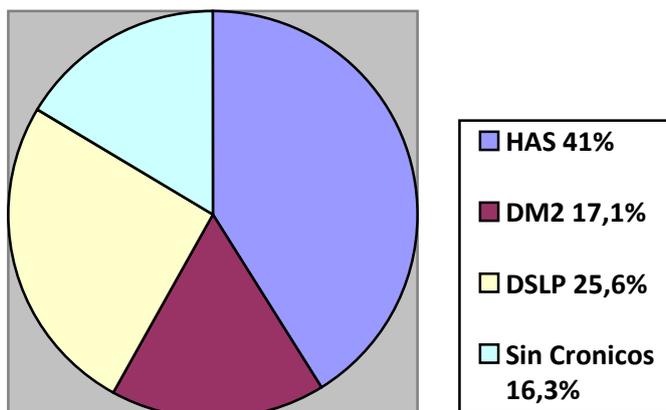
## RESULTADOS.

Para el presente estudio se reclutaron 117 pacientes valorados en la consulta externa de Endocrinología y Neurocirugía en las fechas descritas en la metodología, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, y un expediente clínico completo. La media de la edad de los pacientes fue  $52,7\pm 13.4$ , con una edad máxima de 89 y una mínima de 22 años.

En cuanto a las variables clínicas al momento del diagnóstico destaca lo siguiente: un 41% de los pacientes (n=48) padecían de hipertensión arterial sistémica. Un 17,1% de los pacientes (n=20) eran diabéticos al momento del diagnóstico y un 25,6% de los pacientes (n=30) comentaron en su expediente tener dislipidemia. (tabla 1)

Edad (años)	52 ,7±13.49
Género (número de pacientes)	Masculino: 61 Femenino: 56
Hipertensión arterial sistémica	41% (48)
Diabetes Mellitus	17,1% (20)
Dislipidemia	25,6% (30)
Cefalea	74,4% (87)
Déficit campimétrico	77,8% (91)
Parálisis oculomotora	1,7% (2)
Incidentaloma	6,8% (8)
Apoplejía	6% (7)
Invasión a senos cavernosos	38,5% (45)
Hipertensión endocraneana	2,6% (3)
Hipotiroidismo central	68,4% (80)
Hipocortisolismo	40,2% (47)
Hipogonadismo	27,4% (32)
Hiposomatotropismo	12,8% (15)
Hiperprolactinemia	4,3% (5)
Panhipopituitarismo	25,6% (30)

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



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

Grafico 2. Porcentaje de pacientes con algún déficit campimetrico u oculomotor al momento del diagnóstico (n=117)

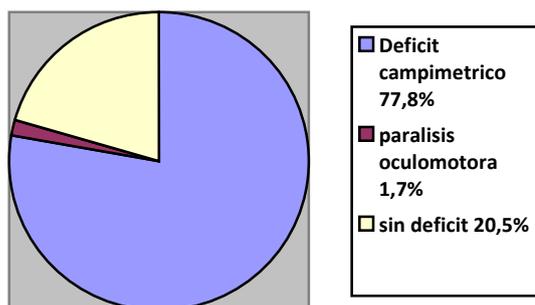


Gráfico 3. Otras presentaciones iniciales encontradas en la población (n=117)

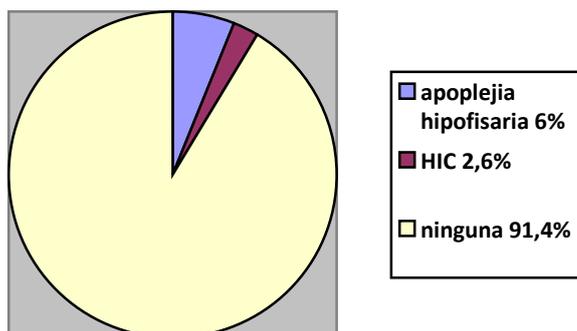
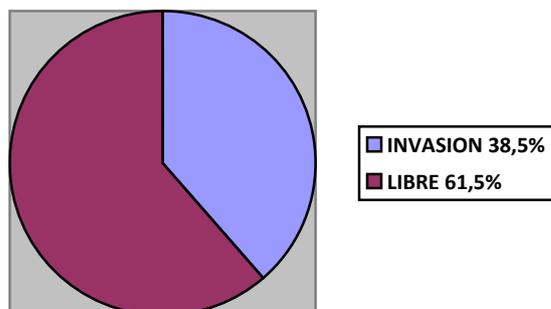


Gráfico 4. Porcentaje de invasión tumoral a senos cavernosos al momento del diagnóstico (n=117)



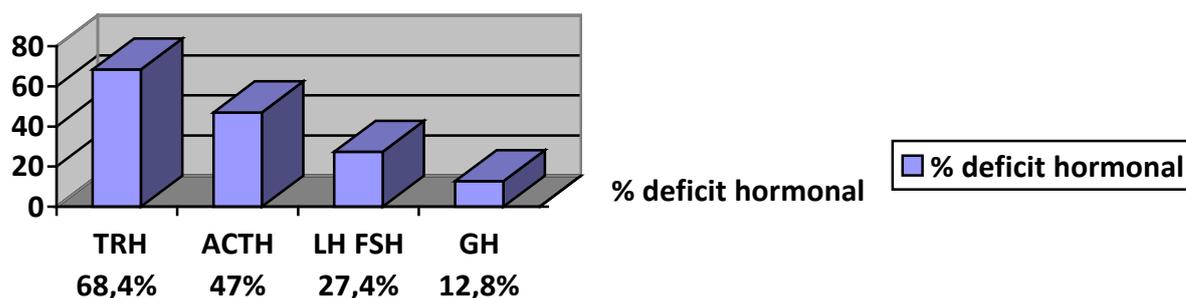
En cuanto a la valoración de hipopituitarismo, solo un 24,8% de los pacientes (n=29) tuvieron ejes hormonales íntegros al momento del diagnóstico y un 75,2% (n=88) tuvieron algún déficit hormonal.

El eje hormonal más afectado fue el tirotrópico, teniendo hipotiroidismo central al momento del diagnóstico en un 68,4% (n=80) de los pacientes, en segundo lugar, el hipocortisolismo con un 40,2% de los pacientes (n=47), en tercer lugar, el hipogonadismo central con un 27,4% (n=32) de los pacientes. Por último un 12,8% de los pacientes (n=15) presentaron hiposomatotropismo.

Solo el 4,3% de los pacientes (n=5) presentaron datos de hiperprolactinemia al momento del diagnóstico, esto debido a compresión de la vía dopaminérgica.

De toda la población estudiada un 25,6% (n=30) cumplieron características de panhipopituitarismo al momento del diagnóstico.

Grafico 5. Ejes hormonales afectados al momento del diagnóstico (n=117)



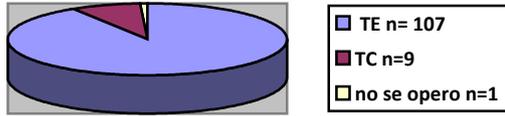
Referente a las características radiológicas encontradas en la población un 38,5% de los pacientes (n=45) presentaron invasión a senos cavernosos, y un 6% (n=7) presentaron apoplejía hipofisaria en las imágenes diagnósticas iniciales.

La media del tamaño tumoral al momento del diagnóstico según medidas por resonancia magnética y tomografía computada, teniendo como diámetros cefalocaudal (CC) x transversal (T) x anteroposterior (AP) fue de 30.0 x 25.4 x 26.1 mm, y los controles luego de 1 año de su cirugía fueron de 18.9 x 17.0 x 18.2 mm.

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

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

Grafico 6. Tipo de abordaje quirúrgico, transesfenoidal, transcraneal. n=117



El objetivo principal de este estudio fue determinar los factores asociados al hipopituitarismo en pacientes con adenomas Hipofisarios no funcionantes, se valoraron diferentes variables en dos grupos principales, los pacientes que desarrollaron panhipopituitarismo y los que no.

Se evaluaron las siguientes características, que consideramos son las que más podrían influir sobre el desarrollo del hipopituitarismo

Tabla 2. Características clínicas en pacientes con y sin panhipopituitarismo. (n=117)

Variables	PANHIPOPITUITARISMO n=30	SIN PANHIPOPITUITARISMO n=87	VALOR P
EDAD (años)	55.8 ±13.7	51.7 ±13.3	0.15
GENERO	H: 21 (34) M: 9 (16)	H: 40 (65.5) M: 47 (84)	<b>0.023</b>
ADENOMA GIGANTE >3 cm n=(%)	8 (27)	24 (28)	0.90
RADIOTERAPIA n=(%)	7 (23)	12 (14)	0.22
INVASION A SENO CAVERNOSOS n=(%)	13 (43)	32 (37)	0.52

NUMERO DE CIRUGIAS n=(%)	1= 17 (56.6) 2= 11 (36.6) 3= 2 (7)	1= 63 (72.4) 2= 22 (25.2) 3= 1 (1.1)	0.185
DEFICIT CAMPIMETRICO n=(%)	24 (80)	67 (77)	0.734
APOPLEJIA HIPOFISIARIA n=(%)	1 (3)	6 (7)	0.478
INCIDENTALOMA n=(%)	1 (14)	6 (86)	0.647
HIPERTENSION INTRACRANEAL n= (%)	1 (3.3)	2 (2.2)	0.757
FISTULA LIQUIDOCEFALORAQUIDEO n=(%)	2 (16,6)	10 (83,3)	0.452
TIPO DE CIRUGIA n= (%)	TE= 27(25) TC= 3 (33.3)	TE= 80 (75) TC= 6 (66.6)	0.309

## **DISCUSION Y CONCLUSIONES**

Como se mencionaba en nuestra introducción, el hipopituitarismo previo a la cirugía oscila en un 25-70% y la recuperación de la función posterior a la cirugía es menor en adenomas funcionantes que no funcionantes como lo refieren Webb y Rigla en la literatura, la prevalencia de panhipopituitarismo encontrada en nuestro estudio es acorde con este margen con un 25,6%.

Lo que motivo la realización de este estudio fue la evidencia controversial en la literatura en cuanto a los factores que influyen en el desarrollo de dicho hipopituitarismo.

Dentro de los datos más relevantes encontramos que hay similitud con la literatura internacional en algunas características: sigue habiendo un ligero predominio en el género masculino como lo marca la literatura previa. También coincidimos con los síntomas de presentación más frecuentes, como la cefalea y déficit en campo visual. También la edad media de presentación de nuestra población fue de 52,7, lo cual coincide con los rangos que marca la literatura entre 20 y 70 años en el 78% de los casos como lo marca Karavitaki y Wass.

En contraste con la literatura mundial que nos menciona que uno de los ejes más afectados es el gonadotropo, nuestra base de datos evidencia que el eje tirotrópico es el más afectado en nuestra población seguido del eje corticotropo, esta información coincide con un estudio previo de mayor tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes (en total 485) realizado en el siglo XXI, en este mismo servicio, en pacientes del 2008 al 2013.

Ya que somos un centro de referencia de III nivel para este tipo de patologías, y contamos con una gran cantidad de pacientes, tratamos de valorar características clínicas en los pacientes con panhipopituitarismo y sin este, para encontrar asociaciones. Se valoró la influencia de edad, género, adenoma gigante, radioterapia, invasión a senos cavernosos, déficit campimétrico, apoplejía hipofisaria, presentación como incidentaloma, hipertensión

intracraneal, fistula de LCR, tipo de abordaje quirúrgico Transesfenoidal o Transcraneal y número de cirugías.

Según los resultados reportados, no podemos definir asociaciones significativamente estadísticas que impacten sobre el pronóstico o resultado final en esta población. Sin embargo, consideramos que sería importante continuar el seguimiento a largo plazo de nuestra población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: The plastic pituitary. *J Clin Invest.* 2003;112:1603---18.
2. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A crosssectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4769---75.
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxford).* 2010;72:377---82.
4. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3717---26
5. Heshmati HM, Turpin G, Kujas M, Lam X, Van Effenterre R, Racadot J, et al. The immunocytochemical heterogeneity of silent pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1988;118:533---7.
6. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:447---60
7. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:625---38.
8. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med.* 1994;120(10):817-820.
9. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004;101(3):613-619
10. Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. *Horm Res.* 2009;71:123---30.
11. Ezzat S, Smyth SH, Ramyar L, Asa L. Heterogenous in vivo and in vitro expression of basic

fibroblast growth factor by human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:878--84

12 Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4268–75.

13 Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(3):377–82

14 Guadalupe Vargas,<sup>1</sup> Baldomero Gonzalez,<sup>1,2</sup> Claudia Ramirez,<sup>1,2</sup> Aldo Ferreira,<sup>1</sup> Etual Espinosa,<sup>1</sup> Victoria Mendoza,<sup>1</sup> Gerardo Guinto,<sup>2,3</sup> Blas Lopez-Felix,<sup>3</sup> Erick Zepeda,<sup>3</sup> and Moisés Mercado<sup>1,2</sup> “Clinical Characteristics and Treatment Outcome of 485 Patients with Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas” Volume 2015, Article ID 756069, 7 pages

15 P. Nomikos, C. Ladar, R. Fahlbusch, and M. Buchfelder, “Impact of primary surgery on pituitary function in patients with nonfunctioning pituitary adenomas—a study on 721 patients,” *Acta Neurochirurgica*, vol. 146, no. 1, pp. 27–35, 2004.

16. Palmieri D, D’Angelo D, Valentino T, de Martino I, Ferraro A, Wierinckx A, et al. Downregulation of HMGA-targeting microRNAs has a critical role in human pituitary tumorigenesis. *Oncogene.* 2012;31:3857---65.

17 Y. Greenman, G. Ouaknine, I. Veshchev, I. I. Reider-Groswasser, Y. Segev, and N. Stern, “Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth,” *Clinical Endocrinology*, vol. 58, no. 6, pp. 763–769, 2003.

18 M. Wichers-Rother, S. Hoven, R. A. Kristof, N. Bliesener, and B. Stoffel-Wagner, “Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery,” *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, vol. 112, no. 6, pp. 323–327, 2004.

19 M. Marazuela, B. Astigarraga, A. Vicente et al., “Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal International Journal of Endocrinology 7 surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas,” *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 17, no. 9, pp. 703–707, 1994.

20 B. M. Arafah, S. H. Kailani, K. E. Nekl, R. S. Gold, and W. R. Selman, “Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 79, no. 2, pp. 348–354, 1994.

- 21 O. M. Dekkers, S. Hammer, R. J. W. de Keizer et al., "The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas," *European Journal of Endocrinology*, vol. 156, no. 2, pp. 217–224, 2007
- 22 C. Alameda, T. Lucas, E. Pineda et al., "Experience in management of 51 non-functioning pituitary adenomas: indications for post-operative radiotherapy," *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 28, no. 1, pp. 18–22, 2005.
23. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol*. 2011;102: 129---38.
24. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, et al. Nonfunctioning pituitary adenoma: Incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary*. 2007;10:67---73.
25. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Panagiotou A, Kita M. Non-functioning pituitary adenomas:A single center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119:314---9.
26. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary*. 2003;6:81---7..
- 27 Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-4775.
28. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-382.
29. Su Z, Wang C, Wu J, Jiang X, Chen Y, Chen Y, et al. Expression of dopamine 2 receptor subtype mRNA in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurol Sci*. 2012;33:275---9.
30. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg*. 2008;108:525---32.

31. Nishioka H, Inoshita N, Sano T, Fukuhara N, Yamada S. Correlation between histological subtypes and MRI findings in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocr Pathol.* 2012;23:151---6
32. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:47---68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.003>.
33. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, GallegosOrozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.*2011;96:905---12.
34. Wass JA, Karavitaki N. Nonfunctioning pituitary adenomas: The Oxford experience. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:519--
35. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JW, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:217---24.
36. Pal A, Capatina C, Tenreiro AP, Guardiola PD, Byrne JV, Cudlip S, et al. Pituitary apoplexy in non-functioning pituitary adenomas: Long term follow up is important because of significant numbers of tumour recurrences. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Oct;75:501---4,
37. Roelfsema F, Biermaszz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: A structured review and meta-analysis. *Pituitary.* 2012;15:71---83.
- 38 O. M. Dekkers, A. M. Pereira, and J. A. Romijn, "Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 93, no. 10, pp. 3717–3726, 2008.
- 39 F. Roelfsema, N. R. Biermasz, and A. M. Pereira, "Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis," *Pituitary*, vol. 15, no. 1, pp. 71–83, 2012.
40. Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3696---700.
41. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, et al. The natural history of surgically treated but

- radiotherapy naïve nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:709---14.
42. Messerer M, de Battista JC, Raverot G, Kassis S, Dubourg J, Lapras V, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal. *Neurosurg Focus*. 2011;30:E11.
43. Wass J, Reddy R, Karavitaki N. The postoperative monitoring of nonfunctioning pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:431---4,
44. Kim W, Clelland C, Yang I, Pouratian N. Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas. *Surg Neurol Int*. 2012;3 Suppl S2:79--89
45. Colao A, DiSomma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:905---15.
46. Pereira AM, Biermasz NR. Treatment of nonfunctioning pituitary adenomas: What were the contributions of the last 10 years? A critical view. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73:111---6.
47. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, DiSomma C, Cappabianca P, et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: Comparison with three effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1674---83.
- 48 Alexander JM, Biller BM, Bikkal H, Zervas NT, Arnold A, Klibanski A. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest*. 1990;86(1):336-340
49. Gabalec F, Beranek M, Netuka D, Masopust V, Nahlovsky J, Cesak T, et al. Dopamine 2 receptor expression in various pathological types of clinically non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2012;5:222---6
50. Iwata H, Sato K, Tatewaki K, Yokota N, Inoue M, Baba Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with cyberknife for nonfunctioning pituitary adenoma: High local control with low toxicity. *Neuro Oncol*. 2011;13:916---22.
51. Greenman Y, Tordjman K, Osher E, Veshchev I, Shenkerman G, Reider IIG, et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:39---44.

52. Gopalan R, Schlesinger D, Vance ML, Laws E, Sheehan J. Long-term outcomes after gamma knife radiosurgery for patients with a nonfunctioning pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 2011;69:284---93.

**Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio: **FACTORES ASOCIADOS AL HIPOPITUITARISMO EN ADENOMAS  
DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES**

Patrocinador externo (si aplica): **No aplica**

Lugar y fecha: **México D.F. a**

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio: **El hospital de Especialidades es un centro de referencia de pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales, a los cuales se les brinda un tratamiento quirúrgico como primera opción de curación del adenoma. Algunos pacientes llegan con deficiencias hormonales a su ingreso debido a compresión tumoral por lo que son reemplazados hormonalmente para el evento quirúrgico. Una vez operado el paciente estas deficiencias pueden permanecer o recuperarse, por lo que es necesario establecer de forma prequirúrgica cual sería la evolución de**

	los ejes hormonales.
Procedimientos:	Durante una visita habitual a la consulta externa de endocrinología, se le invitará a participar en este estudio. Si usted acepta participar le realizaremos algunas preguntas encaminadas a obtener la mayor información clínica sobre su padecimiento. De forma conjunta los investigadores involucrados revisarán su expediente clínico y radiológico de forma minuciosa y recopilarán esta información en una base de datos para su posterior análisis.
Posibles riesgos y molestias:	Su participación en este estudio no implica ningún riesgo agregado a su salud, ya que lo que se realizará es la revisión de su expediente únicamente.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al participar en este estudio usted tendrá un conocimiento detallado de su evolución y nos permitirá conocer algunas características que nos permitan establecer si usted puede tener alguna deficiencia hormonal antes o después de la cirugía
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con tumores igual al suyo. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la

privacidad de los mismos.

En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en

No aplica

derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento de algunas características tumorales que nos permitan valorar el funcionamiento de sus ejes hormonales y de ser posible intentar el predecir el comportamiento hormonal después del evento quirúrgico.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: [gvargas\\_ortega@hotmail.com](mailto:gvargas_ortega@hotmail.com)

Colaboradores:

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: [baldogonzal@hotmail.com](mailto:baldogonzal@hotmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

---

Nombre y firma del sujeto

---

Nombre y firma de quien obtiene el  
consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

## Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Iniciales		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		

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

Tamaño tumoral	Diámetros	CC	T	AP
	Previo a 1ª. Cirugía			

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

Antes

Después

Hipotiroidismo	
Hipocortisolismo	
Hipogonadismo	
Panhipopituitarismo	