



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

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

TITULO:  
**ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON ADENOMAS DE HIPOFISIS NO  
FUNCIONANTES**

TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:  
DR. EDUARDO BARRÓN ROJAS

TUTORES:  
DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA  
DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA".



---

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

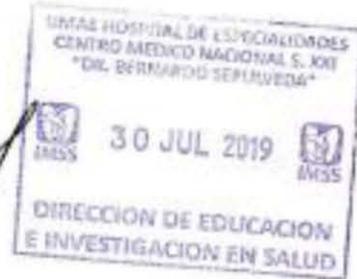
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.



DOCTORA



**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
ENDOCRINOLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

**GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

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

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Martes, 05 de marzo de 2019**

**M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONANTES** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-032

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

ATENTAMENTE

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

[Imprimir](#)

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

La gratitud es la memoria del corazón  
Proverbio francés

Agradezco a mi familia que siempre ha estado apoyándome en todo momento importante de mi vida, a mi madre la Sra. María Rojas Pérez y el Sr. Eduardo Barrón Mendoza, a mis maestros en especial a la Dra. Guadalupe Vargas Ortega a quien dedico este importante trabajo por su valioso apoyo y por ser mi guía en todo momento en este difícil camino que es la residencia médica, al Dr. Baldomero González Virla quien con su apoyo incondicional sus consejos me ayudó a seguir en este camino, a la Dra. Balcázar por sus valiosas enseñanzas que me formaron en este curso.

Dedicatorias: a mis Padres, Hermanas y Dra. Guadalupe Vargas Ortega.

## **1. DATOS DEL ALUMNO**

EDUARDO BARRON ROJAS

Edad: 30 años correo electrónico: eduardo\_barron\_rojas@hotmail.com

Celular: 8461033819

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Especialidad: Endocrinología

N° de cuenta 518217002

Matricula: 98296531

## **2. DATOS DE LOS ASESORES**

VARGAS ORTEGA GUADALUPE

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción Humana

Maestra en Ciencias Medicas

Adscrita al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades CMN SXXI

GONZALEZ VIRLA BALDOMERO JOSE GREGORIO

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción Humana

Maestro en Ciencias Medicas

Adscrito al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades CMN SXXI

## **3. DATOS DE LA TESIS**

ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON ADENOMAS  
DE HIPOFISIS NO FUNCIONANTES

Páginas: 43 páginas

R-2019-3601-032

## **INDICE**

RESUMEN.....	7
ANTECEDENTES.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.....	19
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	20
VARIABLES DE ESTUDIO.....	21
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
FACTIBILIDAD.....	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	33
CONCLUSION.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	36
ANEXO 1.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	38
ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	39
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	41

## RESUMEN

### ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONANTES

Eduardo Barrón Rojas (a, b), Guadalupe Vargas Ortega (c), Baldomero José Gregorio González Virla (c).

(a) Médico Residente, Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

(b) Universidad Nacional Autónoma de México.

(c) Médico de base. Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

1- **Introducción:** Los adenomas hipofisarios no funcionantes ( AHNF) o también denominados tumores hipofisarios neuroendocrinos no funcionantes se definen como neoplasias hipofisarias de carácter benigno originadas de células de la adenohipófisis las cuales no producen hipersecreción hormonal y por consecuencia no hay clínica de sobreproducción de hormonas. Diversos estudios han evidenciado un incremento en la mortalidad en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes respecto a la población en general, se ha tratado de identificar diversos factores para predecir la mortalidad en los pacientes con

adenomas hipofisarios no funcionales, de los cuales la edad menor de 40 años, el sexo femenino ( el cual no se ha confirmado como predictor de mortalidad), se ha estudiado la radioterapia en la cual no se demostró ser un factor predictor de mortalidad y en cuanto a la deficiencias hormonales destaca la deficiencia de ACTH puesto que la dosis de reemplazo con hidrocortisona incrementa la mortalidad al recibir dosis mayores a 20 mg al día o su equivalencia. **Objetivo:** Se determinó la morbilidad y mortalidad en pacientes con adenoma hipofisario no funcionante durante 12 años de seguimiento a partir de su diagnóstico. **Material y método:** Se realizó un estudio transversal, analítico, comparativo a partir de un muestreo no probabilístico de casos consecutivos en el que se incluyeron a pacientes evaluados en la clínica de Adenomas hipofisarios no funcionantes del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de AHNF bajo tratamiento específico. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión acordes a la distribución de las variables. **Resultados:** La presencia de AHNF en relación al género presentó una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia al paso del tiempo durante el seguimiento favoreciendo al sexo femenino ( p 0.02), En relación al tamaño del tumor, no se observó una diferencia significativa en la cual se evidenció una mayor supervivencia en pacientes con tumores hipofisarios no gigantes, sin una diferencia significativa entre ambos grupos (p 0.52), en relación a la compresión inicial no se evidenció diferencia significativa entre

ambos grupos ( $p=0.41$ ) En cuanto a la presencia de hipocortisolismo como factor de morbi-mortalidad en estos pacientes no se observó una diferencia significativa comparada con el grupo control al paso del tiempo. ( $p=0.60$ ). **Conclusión:** al valorar los diversos factores de riesgo o predictores de mortalidad así como de morbilidad en nuestro medio solo se corroboró de manera significativa en cuanto al género femenino el menos asociado a morbi-mortalidad en este tipo de pacientes al paso de los 12 años.

## ANTECEDENTES

Diversos estudios han evidenciado un incremento en la mortalidad en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes respecto a la población en general, las posibles causas o factores que podrían contribuir a este aumento se asocia al hipopituitarismo y al reemplazo con glucocorticoides a altas dosis. (2)

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (MAHNF) o también nombrados recientemente como tumores hipofisarios neuroendocrinos no funcionantes se definen como neoplasias hipofisarias de carácter benigno originadas de células de la adenohipófisis las cuales no producen hipersecreción hormonal y por consecuencia no hay clínica de sobreproducción de hormonas. (3)

Se considera que el 10 a 20% de todos los tumores cerebrales primarios son adenomas hipofisarios y de todos estos, los AHNF representan un promedio del 33% siendo el segundo más frecuente después de los prolactinomas que representan el 47%. Se calcula que la prevalencia de AHNF es de aproximadamente 80 a 100 casos por 100,000 habitantes y que en general representan una prevalencia del 17% de la población, lo cual se muestra como una entidad más común de lo que se pensaba, esto gracias a estudios de autopsias y estudios radiológicos de los cuales representan 14 a 23 % de los que se encuentran incidentalmente. Diversas observaciones informan de una incidencia en cuanto a la edad presentando dos picos uno entre los 25 a 45 años y el otro entre los 60 a 70 años (1,4)

Los MAHNF se clasifican de acuerdo al linaje de células hipofisarias de origen (OMS 2017), siendo en su mayoría de linaje gonadotrópico. De acuerdo a sus características morfológicas, factores de transcripción e inmunomarcadores se distinguen tres grupos de adenomas: los de linaje acidófilo positivos para PIT-1 (somatotropos, lactotropos y tirotropos ), los adenomas positivos a SF-1 ( gonadotropos) y los adenomas positivos a T-PIT (corticotrópos) sin embargo bajo esta clasificación se ha denominado a los adenomas de células nulas, aquellos que son inmunológicamente negativa a hormonas y negativas para factores de transcripción. (1,2)

Se ha tratado de identificar diversos factores para predecir la mortalidad en los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionales, de los cuales la edad menor de 40 años, el sexo femenino ( el cual no se ha confirmado como predictor de mortalidad), se ha estudiado la radioterapia en la cual no se demostró ser un factor predictor de mortalidad y en cuanto a la deficiencias hormonales destaca la deficiencia de ACTH puesto que la dosis de reemplazo con hidrocortisona incrementa en los pacientes que reciben dosis mayores a 20 mg al día o su equivalencia. (3)

Los adenomas hipofisarios no funcionales son generalmente tumores monoclonales benignos, derivados de la adenohipofisis, los cuales se designan con este nombre debido a que no son hormonalmente activos, es decir no asociados a síndromes como amenorrea-galactorrea, datos o características de acromegalia, hipercortisolismo o hipertiroidismo. (2,9)

De todas las neoplasia intracraneales los MAHNF representan del 10 al 15% y su prevalencia oscila entre 80 y 90 casos por cada 100, 000 habitantes. De acuerdo a su tamaño los AHNF se pueden clasificar en microadenomas aquellos menores de 10 mm y macroadenomas los mayores de 10 mm, sin embargo aquellos mayores de 30 a 40 mm se denominan adenomas gigantes. Aproximadamente tres cuartas partes de los AHNF derivan de las células del gonadotropo denominándose gonadotropinomas ya que expresan gonadotropinas o sus subunidades (alfa y beta), el 15% son adenomas silentes, ya que son capaces de expresar, pero no de secretar, otras hormonas hipofisarias (como ACTH, TSH, PRL y GH ) el resto de los AHNF no expresan ni secretan ningún tipo de hormona, denominándose Adenomas de células nulas. (2,6)

En un 5% de todos los AHNF ocurre en el contexto de síndromes hereditarios como en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM 1) causado por la mutación inactivante en el gen de menina, el complejo de Carney el cual es resultado de una mutación inactivante en la subunidad alfa de la proteína kinasa A (PRKARA 1) o el síndrome de adenoma aislado familiar (FIPA) debido a la perdida de la función por una mutación en el gen de la proteína de unión al receptor de hidrocarburos arilo (AIP). En cuanto a los mecanismos oncogénicos responsables del desarrollo de adenomas hipofisarios esporádicos y de AHNF lo más probable es que sean consecuencias de múltiples anomalías en la regulación del ciclo celular, como el silenciamiento de genes como el p16, que codifica un inhibidor de la Ciclina D que normalmente evita que una célula con daño en ADN progrese más allá de la fase G1 del ciclo celular. El gen

transformador de tumor pituitario (PTTG1) regula la separación de las cromátidas hermanas y modula las acciones de separación del ADN de p53, el ARNm de PTTG1 se sobreexpresa en una proporción significativa de adenomas pituitarios tanto secretores como no secretores y está asociado con los marcadores de comportamiento agresivo como el índice Ki-67 >3%. Se considera que 0.1 a 0.2% de los adenomas de hipófisis progresa hacia tumores malignos con metástasis, a pesar de que algunos son altamente invasivos. (4,6)

Al tratarse de tumores que no secretan hormonas, la mayoría de la veces se detectan de manera incidental durante la realización de algún estudio de imagen realizado por otras causas y solo causan síntomas cuando su tamaño altera la secreción hormonal, causa compresión de quiasma óptico, aumenta la presión intracraneal o daña estructuras neurológicas. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran alteraciones visuales (50-60%) y cefalea (50-62.1%). De las deficiencias hormonales que se presentan con mayor frecuencia son GH y gonadotropinas. El hipopituitarismo se ha informado de manera frecuente en adultos con AHNF, así como un exceso de mortalidad mayormente en mujeres que en hombres, lo cual fue atribuible a enfermedades cardiovasculares y respiratorias, en otros estudios se notificó principalmente por la deficiencia de cortisol. El hipopituitarismo también se observa postratamiento quirúrgico de un AHNF o radioterapia. Las deficiencias hormonales se asocian con un AHNF de tamaño >1 cm, la evidencia sugiere que esto se debe a la compresión de los vasos portales en el tallo hipofisario secundario a la expansión directa de la masa tumoral o por presión intraselar incrementada. (9,2)

El adenoma hipofisario silencioso podría tener el peor pronóstico con una recurrencia más frecuente. Solo se puede detectar el adenoma corticotropo en el preoperatorio con un incremento de ACTH y niveles de cortisol normal a las 08:00 a.m. o con ausencia de déficit de corticotropo mientras que las demás hormonas hipofisarias están deficientes. Podría ser de utilidad la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona a la media noche y la medición de niveles de cortisol y ACTH ocho horas después así como la cuantificación de cortisol en orina. (10)

La apoplejía hipofisaria la cual es una emergencia endocrinológica ocurre en 5 a 20% de los tumores de la hipófisis siendo más frecuente en el AHNF que en las lesiones hormonalmente activas. Una de los mecanismos propuestos es que el adenoma supera su suministro de sangre, sin embargo la hemorragia puede ocurrir en microadenomas por lo que se espera poco probable este mecanismo. El otro mecanismo es que la masa hipofisaria en expansión comprime los vasos hipofisarios superiores resultando en isquemia. Algunos otros sugieren que existe una anomalía vascular intrínseca que hace más susceptible a la hemorragia o a la isquemia. (5). Estudios comparativos entre el uso de radioterapia posoperatoria y cirugía sola no han demostrado que la radioterapia incremente la incidencia de segundos tumores intra o extracraneales así como de la mortalidad. (14)

Diversos estudios han informado que el uso de la radioterapia posquirúrgica, reduce significativamente el riesgo de recurrencia, definiendo recurrencia como la aparición de un nuevo tumor después de la resección completa, presentando una supervivencia a 10 años libre de progresión de la

enfermedad en un 90%, sin embargo existe controversia en cuanto a las indicaciones debido a las complicaciones asociadas. (12)

Existen pocos casos documentados de síndrome de desmielinización osmótica que se produce en pacientes posterior a la resección del adenoma hipofisario, los cuales se relacionan con una alta tasa de mortalidad así como déficit neurológicos irreversibles. Si bien es reconocido que esta entidad es más frecuente al realizar correcciones de sodio demasiado rápidas en aquellos paciente con hiponatremia, y la hiponatremia se relaciona con el hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal, las cuales son muy frecuente en pacientes posterior a la resección quirúrgica del adenoma hipofisario, también se ha visto que se presente este síndrome aun a pesar de realizar tasas de corrección de sodio en rangos normales ( tasa recomendada de corrección de sodio  $< 10$  mmol /L en 24 horas y  $18$  mmol/l en 48 horas ) por lo que es recomendable en estos pacientes tasas de corrección de sodio a tasas mucho más lentas ya que las tasas de mortalidad en estos pacientes han sido reportadas de 50 a 90 % y solo una revisión en Alemania mostro una mortalidad del 30 % . (13)

Se recomienda que durante el periodo postoperatorio inmediato (de 7 a 10 días) la evaluación hormonal se debe centrar en la detección y corrección del corticotropo y la detección de diabetes insípida. Ya que el primero se recupera rápidamente la cuantificación a las 8:00 am de cortisol puede detectar niveles normales de 3 a 7 días después de la cirugía. Sin embargo existen datos en los cuales se observa que la deficiencia de cortisol puede recuperarse dentro de los 3 meses después de la cirugía, siendo importante la exploración de este eje a los 3

meses si hubo deficiencia inicial (7). En un primer estudio realizado en Reino Unido (546 pacientes) en pacientes con AHNF sometidos a cirugía y con un seguimiento a largo plazo se encontró que la mortalidad en estos pacientes estaba incrementada en 3.6 veces superior a la general. Y que la probabilidad de supervivencia fue menor en pacientes mayores de 50 años. En cuanto a la radioterapia no se encontró que afectara a la supervivencia en estos pacientes. La deficiencia de ACTH no fue predictor de mortalidad, sin embargo el 67 % de estos pacientes que murieron por infecciones tenían deficiencia de ACTH sin poderse excluir una contribución de la insuficiencia suprarrenal. A pesar de que reemplazo de GH en pacientes adultos mejora los factores de riesgo cardiovasculares no se ha demostrado el impacto en la mortalidad en aquellos con deficiencia de GH (15)

Recientemente se ha encontrado que mujeres que padecen un AHNF tienen un aumento en la mortalidad así como mayor incidencia de DM2, infarto de miocardio, infarto cerebral y fracturas en comparación con la población en general. Nielsen et al. En una serie de 192 pacientes tratados quirúrgicamente Nielsen et al. Encontró un índice de mortalidad estandarizado de 1.21, durante el seguimiento de estos pacientes (1985-1996) este índice aumento significativamente en las mujeres. Mientras que la mortalidad fue la misma tanto para aquellos que se les ofreció radioterapia como para aquellos que solo recibieron cirugía. Tomlinson et al. Encontró en una serie de 573 pacientes con AHNF que el índice de mortalidad estandarizado fue de 1.70, explicando el exceso de mortalidad por el aumento de muertes respiratorias y cardiocerebrovasculares. Siendo esto mayor en mujeres que en hombres. Olsson et al en su serie de 2795

seguidos durante 7 años informaron un índice de mortalidad de 1.10 asociado a edad al diagnóstico antes de los 40 años, en mujeres, en tratamiento con radioterapia, hipopituitarismo y presencia de diabetes insípida, atribuyendo las muertes a enfermedades infecciosas y circulatorias. Ntali et al en una serie de 546 de pacientes operados con MHNF con un seguimiento en promedio de 8 años en Reino Unido se informó un índice de mortalidad de 3.6 la cirugía transesfenoidal se ofreció al 97% y la radioterapia adyuvante a 29% del total, las principales causas de muerte en este estudio las enfermedades cardio/cerebrovasculares en 34 % , infecciones 30% y neoplasias malignas 29% . De acuerdo a estos datos se establecieron algunos factores predictores de mortalidad entre ellos la edad siendo importantes antes de los 40 años al realizar el diagnóstico, el sexo femenino a pesar de haberse reportando con un incremento del índice de mortalidad no se ha confirmado como un factor predictor independiente, la radioterapia adyuvante en los últimos estudios no ha mostrado ser un factor predictor independiente de mortalidad, en cuanto a las deficiencias hormonales, la deficiencia de gonadotropinas en la serie de O'Reilly et al. Se asoció con un incremento de la mortalidad mientras que en la serie de Ntali et al. No se observó como factor predictor independiente de mortalidad, en tanto la deficiencia de ACTH la mortalidad incrementada se asoció a dosis sustitutivas excesivas de hidrocortisona >30 mg diarios tanto en las series de O'Reilly et al. Como en la de Ntali et al. En donde se observó que dosis de hidrocortisona < 20 mg diarios no incrementaban el índice de mortalidad en estos pacientes. (3-11)

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

1. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de morbimortalidad de los pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales?

## **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. Sabemos que tenemos tasas de recurrencia del 30% en los primeros 5 años posteriores a la cirugía y que la presencia de un remanente tumoral es el factor de riesgo más asociado a la recidiva tumoral. Se ha documentado que una tercera parte de estos pacientes cursan con hipopituitarismo y que este puede aumentar hasta un 80% en el seguimiento a 10 años, sobre todo con el uso de algunos tratamientos específicos como la radioterapia. Los hombres con MAHNF tienen además aumento del riesgo cardiovascular y un deterioro importante de la calidad de vida. En los grandes estudio europeos sobre mortalidad se ha encontrado que el uso de hidrocortisona a dosis equivalentes mayores a 20 mg diarios, es el factor de mayor asociación con la mortalidad y también se ha comentado que las mujeres pueden tener un riesgo mayor.

## **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. Está documentado que aproximadamente 200 de estos pacientes cursan con hipopituitarismo y están sustituidos con múltiples reemplazos hormonales. Tenemos registrado y publicado las tasas de recurrencia tumoral, la eficacia de tratamientos como la cirugía y la radioterapia, los factores asociados a complicaciones como la apoplejía hipofisaria y estudios de morbilidad asociada como la cardiovascular. Sin embargo desconocemos con exactitud las causas de mortalidad de los pacientes en seguimiento, es por eso que se hace necesario realizar un estudio de mortalidad a largo plazo que permita identificar y prevenir la causas más frecuentes de mortalidad para así tomar las medidas adecuadas de prevención.

## **OBJETIVOS**

1. Establecer cuáles son las causas más frecuentes de morbilidad de los pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales.
2. Establecer cuáles son las causas más frecuentes de mortalidad de los pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**DISEÑO DEL ESTUDIO.** Estudio observacional descriptivo.

**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 por conveniencia con los pacientes atendidos en la clínica de adenomas de hipófisis no funcionales.

## **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 un reporte oficial de patología que corresponda a un MAHNF.
4. Que cuenten con un archivo radiológico completo donde se evidencie la presencia del adenoma selar.

5. Que tenga al menos una visita en la clínica de adenomas no funcionales en los últimos 12 meses.
6. Que cuenten con carta de consentimiento informado firmada.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes foráneos donde no se tenga acceso a la información clínica necesaria.
2. Pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales que formen parte de enfermedades sindrómicas o familiares.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no puedan ser localizados en los últimos 12 meses o se pueda establecer es status de vivo o muerto.

#### VARIABLES DE ESTUDIO

<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>
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
PESO	Cuantitativa continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo hacia su centro de gravedad	Cuantificación total en kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta	Kilogramo (kg)
TALLA	Cuantitativa continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada desde la primera evaluación utilizando el mismo estadímetro para todos los pacientes	Metro (m)
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en kg con el cuadrado de la talla en metros, registrado durante las consultas	kg/m <sup>2</sup>
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Cifras de tensión arterial sistólica $\geq$ 140 mmHg y/o	Se registra en cada consulta si el paciente padece	0= no 1= si

(HAS)			tensión arterial diastólica $\geq 90$ mmHg	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 glucosilada $\geq 6.5\%$	Se registra en cada consulta si el paciente tiene diagnóstico de DM2	0= no 1= si
TAMAÑO TUMORAL	Cuantitativa continua	Razón	Volumen tumoral calculado por la fórmula de Di Chiro Nelson	Multiplicar el diámetro anteroposterior x transversal x cefalocaudal por 6 entre 3.1416	mm <sup>3</sup>
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
DEFICIENCIA DE HORMONAS HIPOFISIARIAS	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución en la producción de las hormonas secretadas por	Se registra en cada consulta el valor de las hormonas medidas	0= no deficiencia 1= hipotiroidism

			<p>la hipófisis o el producto de los órganos blanco a las que éstas estimulan:</p> <p>hormonal estimulante de tiroides (TSH), T4 libre (T4L), cortisol (F), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona leuteneizante (LH), estradiol en mujeres (E2), testosterona en hombres (T)</p>		<p>o</p> <p>2= hipocortisolismo</p> <p>3= hipogonadismo</p>
--	--	--	---	--	---

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se captaron 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 programó el tratamiento quirúrgico correspondiente, es decir, la cirugía de hipófisis, la cual se realizó mediante un abordaje transesfenoidal o transcraneal. En la consulta externa se recabó el reporte de patología correspondiente a la lesión. A los

pacientes en seguimiento en la clínica se les realizó una localización indirecta a través del sistema electrónico de archivo clínico, laboratorio o rayos X. Y se registró en una base de datos el estado de vivo o muerto. A los pacientes que no se localizaron de esta forma se solicitó el expediente clínico para obtener su teléfono y se realizó una localización telefónica a su domicilio para definir su estado.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un muestreo no probabilística 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-MannWitney 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 estableció con un valor de  $p < 0.02$ . Se utilizará 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 700 pacientes en seguimiento y 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 participó 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 realiza ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera 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. 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 verán afectados y se les proporcionará copia del consentimiento informado.

## RESULTADOS

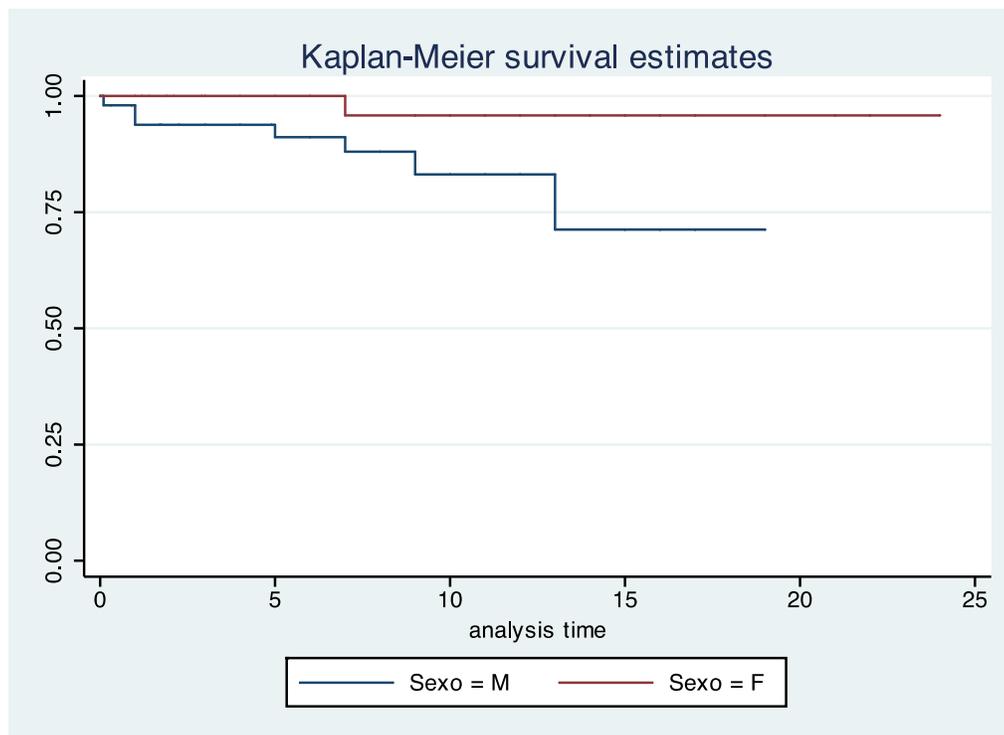
Se incluyeron en el estudio 144 pacientes de la clínica de adenomas hipofisarios no funcionantes del Servicio de Endocrinología, del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, los cuales cumplieron con el criterio de inclusión. De los 144 pacientes observados, 71 (49.3 %) correspondieron al sexo masculino y el 73 (50.6%) al género femenino.

Tabla 1. <b>Características generales de los pacientes tratados (n= 144)</b>	
Edad X ± DE	53.14 ± 12.77
Género femenino, (%)	73 (50.6%)
Género masculino, (%)	71 (49.3 %)
Tipo de tumor (%)	Celeulas nulas n=9 (34.6) Gonadotropo n= 13 (50.0) Corticotropo silente n=3 (11.5) Lactotropo silente n=1 (3.8)
AHF metabólicos (%)	Diabetes 23 (18.11) Hipertensión arterial sistémica 19 (14.96) Cardiopatía isquémica 3 (2.36) Dm2 + HAS 33 (25.98) Varias 14 (11.02)
AHF Cáncer (%)	Mama 5 (3.94) Tiroides 1 (0.79) Otros no específicos 21 (16.54)
Incidentaloma (%)	4 (3.15)
Adenoma gigante (%)	19 (15.83)
Déficit campamentrico (%)	112 (88.19)
Parálisis ocular (%)	4 (3.15)
Apoplejía a la presentación (%)	8 (6.3)

Lesión supraselar que desplaza quiasma (%)	22 (81.48)
Invasión de estructuras vecinas (%)	78 (61.90)
DIC postquirurgicas (%)	21 (16.67)
Hipotiroidismo prequirurgico (%)	75 (60.0)
Hipogonadismo inicial (%)	39 (31.20)
Panhipopituitarismo prequirurgico (%)	22 (17.60)
Abordaje quirurgico (%)	Transesfenoidal 102 (80.31) Transcraneal 6 (4.72)
Radioterapia (%)	19 (14.96)
Tipo de radioterapia (%)	Convencional 16 (94.12) Gamma knife 1 (5.88)
Curación después de la 1° cirugía (%)	Curado 24 (27.27) No curado 64 ( 72.73)
Curación después de la 2° cirugía (%)	Curado 3 (11.11) No curado 24 (84.89)
Curación después de la 3° cirugía (%)	Curado 2 (28.57) No curado 5 (71.43)
Cirugías totales (%)	0= 20 (16.67) 1= 68 (56.67) 2= 22 ( 18.33) 3= 10 (8.33)
Hipocortisolismo (%)	14 (9.72)
Numero de déficit hormonales basales (%)	0= 37 (30.08%) 1= 39 (31.71) 2= 30 (24.39) 3= 16 (13.01) 4= 1 (0,81)

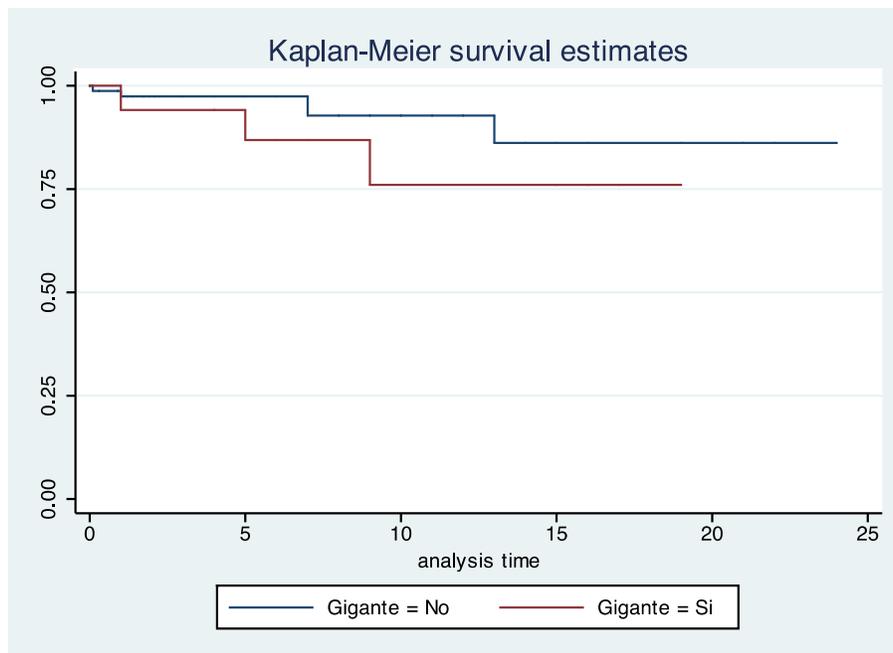
## GENERO

La presencia de AHNF en relación al género presentó una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia al paso del tiempo durante el seguimiento favoreciendo al sexo femenino (  $p$  0.02 ).



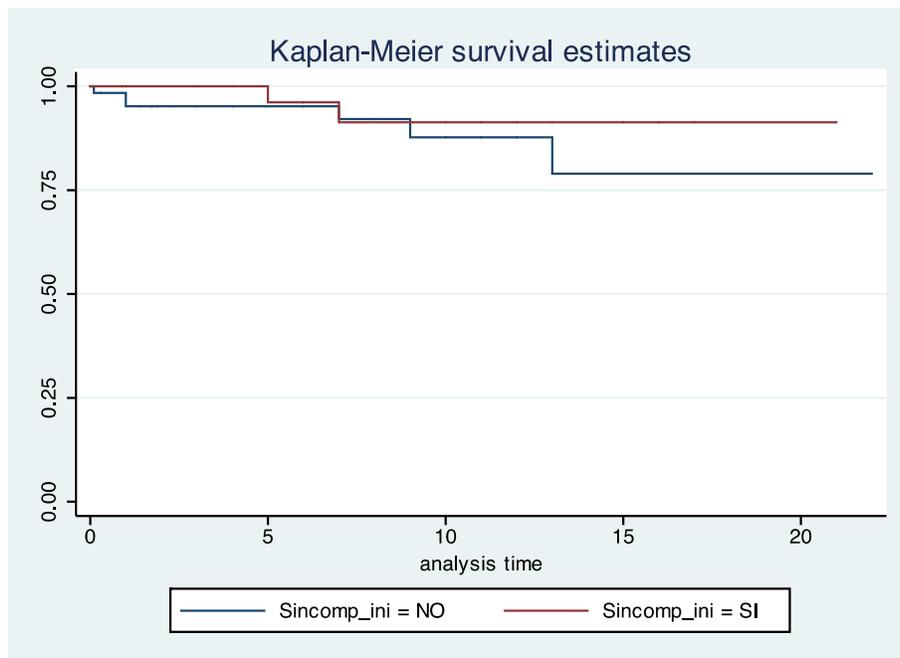
## TAMAÑO DEL TUMOR

En cuanto a la supervivencia en relación a la presencia de tumor gigante, no se observó una diferencia significativa en la cual se observó una mayor supervivencia en pacientes con tumores hipofisarios no gigantes, sin una diferencia significativa entre ambos grupos (p 0.52).



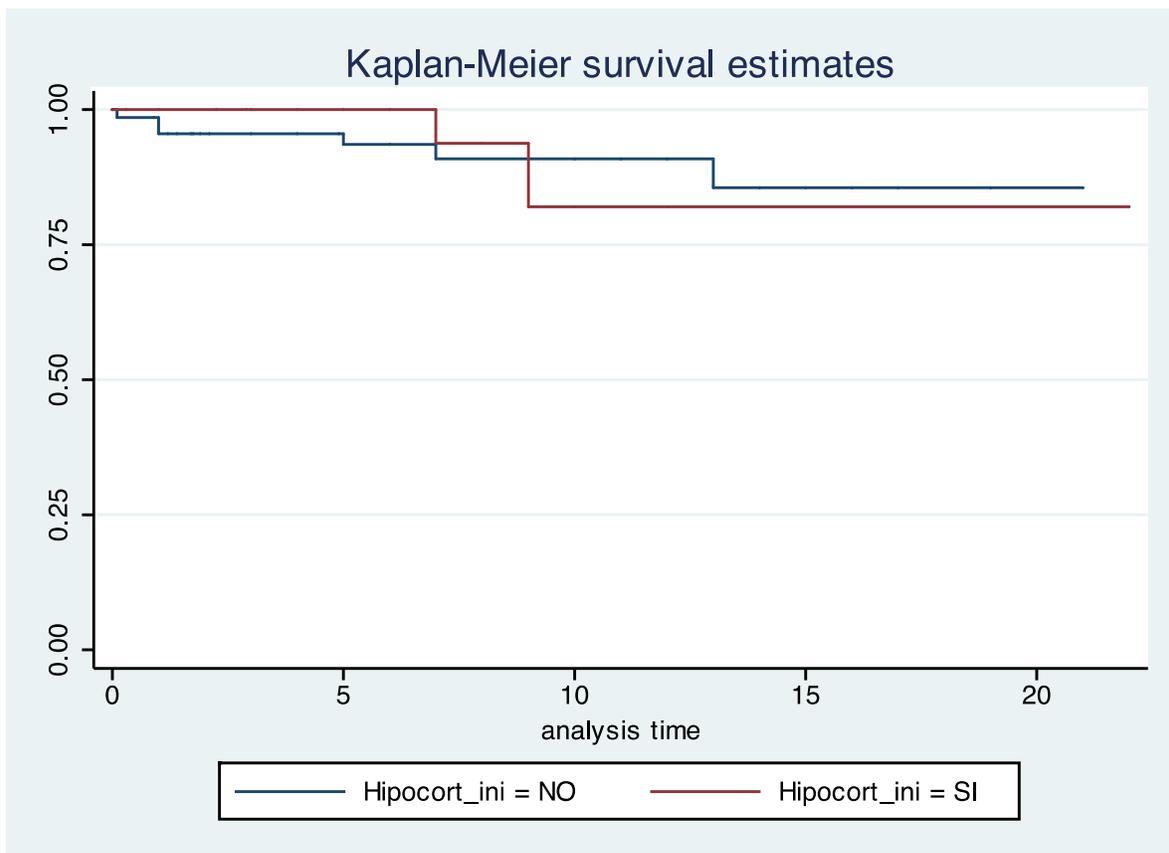
## COMPRESION INICIAL

En cuanto a la presencia de compresión inicial del tumor y la supervivencia de estos pacientes tampoco se observó una diferencia significativa entre ambos grupos al paso del tiempo. ( p 0.41).



## HIPOCORTISOLISMO

En cuanto a la presencia de hipocortisolismo como factor de morbi-mortalidad en estos pacientes no se observó una diferencia significativa comprada con el grupo control al paso del tiempo. (p 0.60).



## **DISCUSION**

Diversos estudios han evidenciado un incremento en la mortalidad en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes respecto a la población en general, las posibles causas o factores que podrían contribuir a este aumento se asocia al hipopituitarismo y al reemplazo con glucocorticoides a altas dosis. (2)

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) o también nombrados recientemente como tumores hipofisarios neuroendocrinos no funcionantes se definen como neoplasias hipofisarias de carácter benigno originadas de células de la adenohipófisis las cuales no producen hipersecreción hormonal y por consecuencia no hay clínica de sobreproducción de hormonas. (3)

Se considera que el 10 a 20% de todos los tumores cerebrales primarios son adenomas hipofisarios y de todos estos, los AHNF representan un promedio del 33% siendo el segundo más frecuente después de los prolactinomas que representan el 47%. Se calcula que la prevalencia de AHNF es de aproximadamente 80 a 100 casos por 100,000 habitantes y que en general representan una prevalencia del 17% de la población, lo cual se muestra como una entidad más común de lo que se pensaba, esto gracias a estudios de autopsias y estudios radiológicos de los cuales representan 14 a 23 % de los que se encuentran incidentalmente. Diversas observaciones informan de una incidencia en cuanto a la edad presentando dos picos uno entre los 25 a 45 años y el otro entre los 60 a 70 años (1-4)

La AHNF se clasifican de acuerdo al linaje de células hipofisarias de origen (OMS 2017), siendo en su mayoría de linaje gonadotrópico. De acuerdo a sus características morfológicas, factores de transcripción e inmunomarcadores se distinguen tres grupos de adenomas: los de linaje acidofilo positivos para PIT-1 (somatotropos, lactotropos y tiotropos ), los adenomas positivos a SF-1 (gonadotropos) y los adenomas positivos a T-PIT (corticotropos) sin embargo bajo esta clasificación se ha denominado a los adenomas de células nulas, aquellos que son inmunológicamente negativa a hormonas y negativas para factores de transcripción. (1)(2)

Se ha tratado de identificar diversos factores para predecir la mortalidad en los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionales, de los cuales la edad menor de 40 años, el sexo femenino ( el cual no se ha confirmado como predictor de mortalidad), se ha estudiado la radioterapia en la cual no se demostró ser un factor predictor de mortalidad y en cuanto a la deficiencias hormonales destaca la deficiencia de ACTH puesto que la dosis de reemplazo con hidrocortisona incrementa la mortalidad en los pacientes que reciben dosis mayores a 20 mg al día o su equivalencia. (3)

## **CONCLUSION**

De los factores de riesgo o predictores de mortalidad así como de morbilidad en nuestro medio solo se corroboró de manera significativa en cuanto al género femenino como el menos asociado a morbi-mortalidad en este tipo de pacientes al paso de los 12 años de seguimiento, teniendo mayor supervivencia con respecto al género masculino.

## BIBLIOGRAFIA

1. Delgado Lopez , J. Pi Barrio, et al. Recurrente non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. Federación de sociedades Españolas de Oncología, Clinical and Translational Oncology, 2018.
2. Camara Gomez R. et al. Tumores hipofisarios no funcionales: actualización 2012, Endocrinol Nutr. 2014; 61 (3):160-170.
3. Metaxia T, Athanasios F. et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. Pituitary (2018) 21:203-207
4. Moises Mercado, Virgilio Melgar, Latife Salame, et al. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017
5. Guadalupe Vargas, Md, Baldomero Gonzalez, Md, Gerardo Guinto, Md, Victoria Mendoza, M, Blas López-Félix, Md, Erick Zepeda, Md, Moisés Mercado, Md. Pituitary Apoplexy In Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas: A Case-Control Study. Endocrine Practice Vol 20 No. 12 December 2014
6. Lourdes Josefina Balcázar-Hernández, Francisco Javier Benítez-Rodríguez, et al. Tratamiento multimodal de los Adenomas de Hipofisis Recidivantes Clínicamente no funcionales. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, Vol. 60, n.o 4, Julio-Agosto 2017.

7. Gérald Raverot, Guillaume Assié, et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie* 76 (2015) 201–209.
8. Claire E Higham, Gudmundur Johannsson, Stephen M Shalet, Hypopituitarism. Vol 388 November 12, 2016.
9. N. Karavitaki, K. Collison, J. Halliday, J. V. Byrne, P. Price, S. Cudlip and J. A. H. Wass, What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas?, *Clinical Endocrinology* (2007)67, 938–943
10. Philippe Chanson, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie* (2015).
11. Daniel S. Olsson, et al. Time trends of mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *Pituitary* (2017) 20:218–224
12. Christine Cortet-Rudelli, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie* 76 (2015) 228–238
13. Ying Zhou, M.D, Yicheng Zhu, M.D. et al. Preoperative Extrapontine Myelinolysis with Good Outcome in a Patient with Pituitary Adenoma. *J Korean Neurosurg Soc* 59 (2) : 161-164, 2016
14. Margriet G.A. Sattler, et al. The incidence of second tumours and mortality in pituitary adenoma patients treated with postoperative radiotherapy versus surgery alone. *Radiotherapy and Oncology* 104 (2012) 125–130
15. Georgia Ntali, et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *European Society of Endocrinology* 2016

## ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2018												2019												2020																																																	
M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F																																																		
.....Revisión de la literatura.....																																																																									
Revisión protocolo					X	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	X	X	X																																																				
Comité de ética											X																																																														
Financiamiento																																																																									
					Captura de pacientes							x	x	x	x	x	x			x	x	x																																																			
					Revisión de expedientes							x	x	x	x	x																																																									
				Resultados de laboratorio										x	x	x	x	x																																																							
				Análisis de resultados																																																																					
																																														Redacción de tesis		x																							Publicación		
																						Redacción de tesis		x																																																	
																						Publicación																																																			

## 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	

Hipotiroidismo	
Hipocortisolismo	
Hipogonadismo	
Panhipopituitarismo	

Diabetes		AHF metabólico	
Hipertensión		AHF oncológico	
Dislipidemia			
EVC			
Cáncer			
Hiperuricemia			

## ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS 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:

**ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON ADENOMAS DE  
HIPOFISIS NO FUNCIONANTES**

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. Se cuenta con la información clínica necesaria para establecer las tasas de recurrencia tumoral y que pacientes son los altamente susceptibles de recurrencia tumoral. Se ha logrado establecer la eficacia de los tratamientos con lo que se cuenta en el hospital lo que ha optimizado su uso. No conocemos con exactitud las causas de mortalidad de pacientes con tumores como el suyo porque la finalidad de este estudio es conocer estas causas, para poder tomar las medidas necesarias de prevención y así mejorar su atención en el instituto.

Procedimientos:

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

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>tener alguna deficiencia hormonal antes o después de la cirugía</p> <p>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.</p>
Participación o retiro:	<p>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.</p>
Privacidad y confidencialidad:	<p>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.</p>
En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica	
Beneficios al término del estudio:	<p>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.</p>
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	<p>Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: <a href="mailto:gvargas_ortega@hotmail.com">gvargas_ortega@hotmail.com</a></p>
Colaboradores:	<p>Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: <a href="mailto:baldoqonzal@hotmail.com">baldoqonzal@hotmail.com</a></p>
<p>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: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a></p>	

---

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**