



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“FACTORES DE RIESGO DE PRESENTACIÓN DE DIABETES INSÍPIDA EN PACIENTES POSTOPERADOS DE CIRUGÍA DE HIPÓFISIS EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE”

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Presenta:
Dra. Pamela Teresa Mendoza Barradas

Director de Tesis:
Dra. Adriana Balderrama Soto

Ciudad de México, 20 de agosto de 2019



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 DE RIESGO DE PRESENTACIÓN DE
DIABETES INSÍPIDA EN PACIENTES POSTOPERADOS
DE CIRUGÍA DE HIPÓFISIS EN EL CMN 20 DE
NOVIEMBRE”**

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Glosario | 3 |
| Relación de tablas y cuadros | 4 |
| 1. Introducción | 5 |
| 2. Marco teórico | 6 |
| 3. Planteamiento del problema | |
| 3.1 Pregunta de investigación | 10 |
| 4. Justificación | 11 |
| 5. Hipótesis | 12 |
| 6. Objetivos | |
| 6.1 Objetivo general | 13 |
| 6.2 Objetivos específicos | 13 |
| 7. Metodología de la investigación | 14 |
| 7.1 Diseño y tipo de estudio | 14 |
| 7.2 Población de estudio | 14 |
| 7.3 Universo de trabajo | 14 |
| 7.4 Tiempo de ejecución | 14 |
| 7.5 Definición del grupo intervenido | 14 |
| 7.6 Criterios de selección | 14 |
| 7.6.1 Criterios de inclusión | 14 |
| 7.6.2 Criterios de exclusión | 14 |
| 7.6.3 Criterios de eliminación | 15 |
| 7.7 Tipo de muestreo | 15 |
| 7.8 Cálculo del tamaño de la muestra | 15 |
| 7.9 Descripción operacional de las variables | 15 |
| 7.10 Técnicas y procedimientos empleados | 17 |
| 7.11 Procesamiento y análisis estadístico | 17 |
| 8. Aspectos éticos | 19 |
| 9. Resultados | 20 |
| 10. Discusión | 24 |
| 11. Conclusiones | 26 |
| 12. Perspectivas | 27 |
| 13. Limitaciones | 28 |
| 14. Bibliografía | 29 |
| 15. Anexos | 31 |
| 15.1 Hoja de recolección de datos | |

GLOSARIO

ACTH: Hormona adrenocorticotropA.

ADH: Hormona antidiurética.

AHNF: Adenoma hipofisario no funcionante.

CMN: Centro Médico Nacional.

DI: Diabetes insípida.

DU: Densidad urinaria.

HC: Hormona de crecimiento.

LCR: Liquido cefaloraquídeo.

OSMP: Osmolaridad plasmática.

OSMU: Osmolaridad urinaria.

PRL: Prolactina.

SIADH: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

RELACIÓN DE TABLAS Y CUADROS

Cuadros

| | |
|---|----|
| Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes | 20 |
| Cuadro 2. Factores de riesgo de desarrollar diabetes insípida | 21 |
| Cuadro 3. Características de la diabetes insípida | 22 |
| Cuadro 4. Complicaciones postoperatorias endocrinológicas | 22 |

1. INTRODUCCIÓN

Algunos estudios internacionales han profundizado en los factores de riesgo asociados con la DI postoperatoria. Los identificados incluyen enfermedad de Cushing, fuga de LCR intraoperatoria, microadenoma, volumen tumoral, cambios preoperatorios del sodio sérico, localización del tumor y funcionalidad, sin embargo, estos resultados fueron inconsistentes de un estudio a otro.²

La cirugía de la región selar a menudo se asocia con trastornos del metabolismo del agua, electrolitos y la osmorregulación, probablemente debido a la manipulación y / o alteraciones vasculares de la neurohipófisis, por lo tanto, la DI es el resultado de una falta de ADH. Existen tres abordajes quirúrgicos principales para reseca los adenomas hipofisarios: el microscópico transesfenoidal, abordaje transesfenoidal endoscópico y transcraneal.³

Por lo general, una complicación del curso posquirúrgico de la cirugía hipofisaria, es la DI. Esta afección puede ser transitoria o permanente. La DI postoperatoria es transitoria y benigna en la mayoría de los casos. La DI permanente, que se debe al daño del hipotálamo o al infundíbulo proximal, también puede ocurrir. La incidencia global de cualquier DI postoperatoria (transitoria o permanente) en varias series varía de 1,6% a 31%. En Filipinas, dos centros terciarios informaron una incidencia del 20% y del 24% de DI postoperatoria de cirugía hipofisaria, respectivamente.²

Los factores determinantes asociados con el desarrollo de DI postoperatoria después de la cirugía hipofisaria son importantes para mejorar la atención general del paciente. Con el conocimiento de estos factores de riesgo los médicos pueden identificar de antemano qué poblaciones de pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar DI, lo que les ayuda a planificar algoritmos de tratamiento.²

2. MARCO TEÓRICO

La ADH es un nanopéptido que se sintetiza principalmente en las neuronas magnocelulares de los núcleos hipotalámicos supraópticos y paraventriculares. La ADH, también conocida como hormona antidiurética, se transporta de forma anterógrada dentro de los gránulos neurosecretorios a la neurohipófisis, donde se libera al torrente sanguíneo.¹

La ADH ejerce su acción al unirse al receptor de vasopresina V2 en el tubulo colector renal. Esto conduce a una cascada de señalización intracelular que concluye con la activación de una ruta de monofosfato quinasa de adenosina cíclica que aumenta la producción y la inserción de canales de acuaporina-2 en la membrana celular. Esto, a su vez, conduce a un aumento de la reabsorción pasiva de agua desde el lumen de la nefrona hacia las células del conducto colector a lo largo de un gradiente osmótico. Las acuaporinas 3 y 4 permiten que el agua pase de las células al intersticio renal y luego a la circulación.¹

La ADH también actúa para aumentar la osmolaridad intersticial facilitando el aumento de la reabsorción de urea de la luz medular. En condiciones normales, el equilibrio del agua se controla mediante la excreción renal y la absorción de agua para mantener la OSMP en el rango de 280–295 mOsm / kg. Tres factores relacionados regulan el balance hídrico en individuos sanos: función renal, niveles de ADH y la sed. La OSMP regula la liberación de ADH, por lo que un aumento en la OSMP conduce a un aumento de la liberación de ADH y una disminución de la OSMP inhibe una mayor liberación de ADH.¹

Las complicaciones postoperatorias después de la cirugía de hipófisis varían según el procedimiento. Una de las complicaciones más comunes de todos los procedimientos es la DI.¹²

La poliuria es común después de la cirugía transesfenoidal; Sin embargo, no siempre se debe a DI. De hecho, la causa más común de poliuria en el contexto postoperatorio es la diuresis de líquidos intravenosos administrados en el período perioperatorio. Otras causas de poliuria posquirúrgica son la hiperglucemia y la administración de diuréticos. Deben considerarse y excluirse antes de iniciar el tratamiento de la DI.¹

Cuando se sospecha de DI, se necesitan pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico, incluida la medición de la DU, la OSMP y el sodio sérico. Un diagnóstico de DI depende de la presencia de poliuria y polidipsia junto con anormalidades específicas de laboratorio. Si los líquidos no se reemplazan adecuadamente por la vía oral o parenteral, puede producirse un agotamiento de volumen e hiperosmolaridad, lo que lleva al desarrollo potencial de deshidratación, síntomas neurológicos como irritabilidad, letargo, confusión, convulsiones y coma. Tradicionalmente los pacientes manifiestan deseo por beber líquidos fríos.¹

El diagnóstico de DI después de la cirugía hipofisaria se debe considerar en presencia de un alto gasto urinario, generalmente $> 40-50 \text{ ml / kg / día}$ en adultos (normalmente $3-3.5 \text{ L / día}$), y típicamente $> 2.5 \text{ mL / kg / h}$ de orina hipotónica. Un volumen de orina superior a $200-300 \text{ ml}$ por hora durante $2-3$ horas consecutivas es un marcador razonable para sospechar este diagnóstico. Dado que la mayoría de los pacientes están despiertos en el período postoperatorio, mantienen sus mecanismos de sed intactos y tienen acceso a líquidos. el agotamiento de volumen, la hipernatremia y la hiperosmolaridad son relativamente infrecuentes, aunque pueden observarse en niños, ancianos o pacientes con alteraciones de la conciencia o que restringen la ingesta de líquidos. Los datos de laboratorio deben mostrar la presencia de poliuria hipotónica: $\text{OSMU} < 100 \text{ mOsm / kg}$ (o $\text{DU} < 1005$) o inadecuadamente baja en relación con la OSMP. La hiperosmolaridad y la hipernatremia apoyan el diagnóstico.²

Debido a la alta frecuencia de DI en el período postoperatorio, el balance hídrico debe evaluarse diariamente, la producción de orina y la ingesta de agua (líquido ingerido, soluciones intravenosas y agua contenida en la medicación) se monitorean. También se recomienda el control diario del peso e interrogar sobre la sed. La medición de los niveles de electrolitos séricos se aconseja unas pocas horas ($6-8 \text{ h}$) después de la cirugía y diariamente hasta el alta. Si se encuentra poliuria, se deben medir OSMU y OSMP. Si se confirma la DI, estas mediciones deberían realizarse idealmente dos veces al día.⁵

Dado que la ADH desempeña un papel importante en la fisiopatología de la DI, su medición podría contribuir al diagnóstico directo. Desafortunadamente, cuantificar con precisión la ADH circulante es un desafío, dado que la hormona madura es inestable y se elimina rápidamente del plasma. Además, los ensayos de ADH actuales tienen tiempos de respuesta relativamente lentos de varios días.¹⁰

Un nivel de ADH sérico bajo o ausente es diagnóstico de DI central; aunque rara vez se usa en el diagnóstico clínico del paciente postoperatorio porque el tiempo requerido para obtener resultados puede ser de una semana o más. Este período de tiempo es inaceptable para un paciente que podría volverse clínicamente inestable si su DI no se trata. En última instancia, el diagnóstico de DI en el postoperatorio se realiza mediante el cuadro clínico junto con la constelación de valores de laboratorio anormales.¹

Un biomarcador sanguíneo más estable, confiable y rápidamente medible de la liberación de ADH es la copeptina. Este sustituto de ADH comprende la porción C-terminal de prepro-vasopresina y se cosecretan con la ADH en una proporción equimolar. El principal estímulo para ADH y, por tanto, también la secreción de copeptina es la OSMP elevada. Sin embargo, existen estímulos no osmóticos, y la copeptina, que refleja ADH, también es un importante marcador de estrés hipotalámico y se ha demostrado que tiene valor pronóstico.¹⁰

La DI postoperatoria puede seguir uno de tres cursos: transitorio, permanente y trifásico. La DI transitoria comienza con un inicio abrupto de poliuria dentro de las 24 a 48 h después la cirugía y se resuelve gradualmente en un período de 3 a 5 días. La DI permanente se puede ver en pacientes en los que hay daño en el hipotálamo o en el infundíbulo proximal. El tercer curso posible, una respuesta de fase triple, fue descrito por primera vez por Fisher e Ingram. La primera fase, que es idéntica clínicamente a la DI transitoria, comienza a las 24 h de la cirugía y suele durar de 4 a 5 días. Esto ocurre como resultado de la liberación ausente o disminuida de ADH debido a un shock neuronal hipotalámico. Después de esta respuesta inicial, se produce una interfase que comienza aproximadamente 1 semana después de la operación y dura aproximadamente 1 semana. A medida que las neuronas magnocelulares lesionadas se degeneran, liberan sus reservas ADH restantes, lo que conduce a la retención de agua y disminuye la producción de orina. En algunos pacientes, se puede desarrollar hiponatremia y / o hipoosmolaridad.¹

La interfase es seguida por la fase final, por lo que se produce una DI permanente debido a la degeneración completa de las neuronas en los núcleos hipotalámicos supraópticos y paraventriculares. En general, la respuesta trifásica es relativamente poco frecuente, ya que ocurre en solo 1 a 3% de los pacientes sometidos a cirugía hipofisaria.¹

El objetivo del tratamiento es garantizar la restauración y / o el mantenimiento de la homeostasis osmótica. El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente y depende de la gravedad y la duración de la DI. La DI es leve y transitoria en la mayoría de los casos y no requiere tratamiento específico. Si el paciente está consciente y tiene el mecanismo de la sed conservada, la cual en sí misma es la mejor guía para la necesidad de ingesta de agua, y solo se recomienda un control más estricto. Si el paciente no puede reemplazar las pérdidas urinarias por vía oral debido a la intolerancia de la ingesta oral o la percepción inadecuada de la sed, el equilibrio hídrico se puede mantener con solución intravenosa. Se recomienda que los niveles de electrolitos en suero se midan cada 6-8 h para verificar que la provisión de agua sea adecuada.⁵

El tratamiento farmacológico se reserva para los casos en que la poliuria es excesiva e incómoda para los pacientes, especialmente durante la noche, o si se produce hipernatremia. La desmopresina, un análogo de ADH que interactúa solo con los receptores V2 y por lo tanto no tiene acción presora, es el tratamiento de elección. La desmopresina disminuye rápidamente el volumen urinario y su efecto dura de 6 a 12 h. Puede administrarse por vía subcutánea (dosis de 1-2 µg), ampliamente utilizada en el postoperatorio temprano, por vía intranasal (10 µg) u oral (0.1 mg). Ocasionalmente, la desmopresina se administra por vía intravenosa en infusión continua, pero solo en adultos.⁵

Dado que la DI postoperatoria suele ser de corta duración, una dosis única de desmopresina suele ser suficiente. La corrección de la DI se debe evaluar mediante el control de los volúmenes urinarios, los niveles de sodio sérico y la OSMU. Esto permite decidir si se requieren dosis adicionales, si persiste la poliuria, teniendo en

cuenta que el exceso de tratamiento puede conducir a la retención de agua, hiponatremia y que a la DI se le puede seguir SIADH. En los pacientes dados de alta con desmopresina, se recomienda realizar un seguimiento semanal durante 3 a 4 semanas, y la dosis se debe ajustar según la gravedad de la DI. La interrupción periódica de los medicamentos permite evaluar si todavía se requiere o no.⁵

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conocen varios factores de riesgo para desarrollar DI postoperatoria, por ejemplo, el quiste hendido de Rathke, el craneofaringioma o el manejo intraoperatorio extenso de la glándula pituitaria. Sin embargo, ninguno de estos factores predisponentes permite la identificación temprana de la DI en los pacientes afectados.¹⁰

La DI transitoria se ve comúnmente después de la cirugía hipofisaria transesfenoidal. Varios estudios han demostrado una menor incidencia de DI postoperatoria en pacientes que se sometieron a resecciones endonasales en comparación con los que tuvieron resecciones sub-labiales. Con un abordaje microquirúrgico transnasal, la tasa de DI transitoria se ha informado entre 1.6 y 45.6%. La incidencia de DI transitoria después de un abordaje endoscópico transnasal se informó entre el 2.5 y el 15.2%. Las tasas de DI permanente después de los enfoques microquirúrgicos (0-8.8%) y endoscópicos (0-7.1%) son similares. La incidencia de DI transitoria y permanente después del abordaje translabial sublabial es de 18 a 58.1% y de 0.7 a 8.2%, respectivamente.¹

Una evaluación de la incidencia de DI postoperatoria por Kadir et al. en una sola institución mostró que los adenomas hipofisarios funcionantes (17.6%) eran mucho menos propensos a asociarse con DI que los AHNF (62.5%). Schreckinger et al. evaluaron 172 cirugías transesfenoidales endoscópicas y determinaron que el volumen del tumor y la histopatología de craneofaringioma se asociaron con DI postoperatoria. También informaron que un sodio sérico postoperatorio >145 mmol/mL o un aumento de al menos 2.5 mmol/L tenían 98% y 80% de especificidad, respectivamente, de desarrollo de DI.⁴

3.1 Pregunta de investigación

Ante esta información nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo de presentación de diabetes insípida en los pacientes sometidos a cirugía hipofisaria en el CMN 20 de Noviembre?

4. JUSTIFICACIÓN

Se han realizado estudios que han analizado retrospectivamente las asociaciones de factores preoperatorios y perioperatorios con DI que pueden usarse para identificar pacientes con un mayor riesgo de desarrollar DI postoperatoria. Esto podría llevar a un monitoreo postoperatorio más estrecho de la población de alto riesgo de desarrollar DI para un diagnóstico oportuno y una reducción de la morbilidad posquirúrgica.

5. HIPÓTESIS

Es un estudio de revisión que no requiere hipótesis.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

- Evaluar los factores de riesgo de presentación de DI en el postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía hipofisaria en el CMN 20 de Noviembre.

6.2 Objetivos específicos

- Describir la frecuencia de DI postquirúrgica.
- Determinar las variables que se asocian al desarrollo de DI.
- Determinar las variables asociadas al desarrollo de DI transitoria.
- Determinar las variables asociadas al desarrollo de DI permanente.
- Describir la frecuencia de complicaciones quirúrgicas generales: hemorragia, fístula de LCR, hipopituitarismo.

7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

7.1 Diseño y tipo de estudio

Estudio transversal de tipo observacional de cohortes históricas.

7.2 Población de estudio

Expedientes clínicos de pacientes sometidos a cirugía hipofisaria de Enero 2017 a Julio 2019 en el CMN 20 de Noviembre que requirieron valoración por el servicio de Endocrinología por presentar DI en el periodo postoperatorio.

7.3 Universo de trabajo

Expedientes clínicos de pacientes sometidos a cirugía hipofisaria en el CMN 20 de Noviembre.

7.4 Tiempo de ejecución

Abril 2019 – Julio 2019.

7.5 Definición del grupo intervenido

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes insípida postoperatoria que fueron sometidos a cirugía hipofisaria en el CMN 20 de Noviembre.

7.6 Criterios de selección

7.6.1 Criterios de inclusión

Expediente clínico de pacientes con las siguientes características:

- Completo de acuerdo a la NOM 004.
- De sexo femenino y masculino.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Con diagnóstico de tumor hipofisario.
- Que fueron sometidos a cirugía hipofisaria de Enero 2017 a Julio 2019.

7.6.2 Criterios de exclusión

Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características:

- Ilegibles.

7.6.3 Criterios de eliminación

Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características:

- Mal conformados o que no cuenten con la descripción del tipo de cirugía realizada o con las evidencias del seguimiento postoperatorio.

7.7 Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico.

Muestreo intencional o de conveniencia.

7.8 Cálculo del tamaño de la muestra

No aplica.

7.9 Descripción operacional de las variables

- Edad

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio.

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante el interrogatorio.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: años.

- Sexo

Definición conceptual: hombre o mujer.

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: masculino o femenino.

- Tumor hipofisario

Definición conceptual: lesión que ocupan la silla turca, siendo el adenoma hipofisario el más frecuente. Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas originadas por proliferación monoclonal, que se originan en una célula del parénquima de la adenohipófisis.

Definición operacional: evidencia de lesión hipofisaria mediante IRM.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

- Tamaño del tumor

Definición conceptual: microadenoma o macroadenoma.

Definición operacional: microadenoma se refiere a los tumores cuyo tamaño es menor a 10mm, y macroadenoma aquellos cuyo tamaño es mayor a 10mm.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: milímetros.

- Funcionalidad del tumor:

Definición conceptual: clasificación de los adenomas en función de su capacidad secretora.

Definición operacional: los AHNF son aquellos que no se acompañan de ninguna manifestación de hipersecreción hormonal. El término de adenoma funcionante se refiere a la producción en exceso de hormonas hipofisarias que producen los síndromes de hipersecreción.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: adenoma funcionante o no funcionante.

- Tipo de cirugía de acuerdo al abordaje.

Definición conceptual: tratamiento quirúrgico seleccionado de acuerdo al tipo de tumor hipofisario.

Definición operacional: vía de acceso quirúrgico, disección específica por medio de la cual se expone un órgano o una estructura en la cirugía.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: transcraneal o transeptoefenoidal.

- Primera cirugía o reoperación

Definición conceptual: primer evento quirúrgico posterior al diagnóstico de tumor hipofisario o necesidad de realización de una nueva operación a causa del fracaso de la anterior.

Definición operacional: antecedente de cirugía hipofisaria mediante cualquier abordaje quirúrgico.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

- Diagnóstico de DI

Definición conceptual: presencia de los siguientes criterios en el postoperatorio: poliuria ($> 3000\text{ml/día}$, $> 30\text{-}50\text{ml/kg/día}$, $> 250\text{-}300\text{ml/hr}$ por 2-3 h consecutivas), $\text{DU} < 1.005$, $\text{OSMU} < 300 \text{ mOsm / kg}$, $\text{OsmP} > 295\text{mOsm / kg}$, sodio sérico $> 145 \text{ mEq/L}$.

Definición operacional: pacientes que cumplan criterios de diabetes insípida en el postoperatorio.

Tipo de variable: cuantitativa.

Nivel de medición: presente o ausente.

- DI transitoria

Definición conceptual: inicio abrupto de poliuria dentro de las 24 a 48 h de la cirugía y se resuelve gradualmente en un período de 3 a 5 días.

Definición operacional: manifestaciones clínicas compatibles con DI que se resuelven en 3-5 días.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

- DI permanente

Definición conceptual: se produce únicamente cuando más del 80-90% de las neuronas hipotalámicas productoras de ADH degeneran.

Definición operacional: pacientes que persistieron con DI posterior a 3 meses desde la cirugía, con necesidad de continuar tratamiento con desmopresina.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

- DI trifásica

Definición conceptual: DI que cursa con 3 fases: insípida o diurética, antidiurética y retorno de DI, que puede llegar a ser permanente.

Definición operacional: pacientes que en el postoperatorio cumplieron con criterios diagnósticos de DI, cursando con poliuria, después oliguria y posteriormente poliuria.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

7.10 Técnicas y procedimientos empleados

- Revisión de expedientes de pacientes
- Hoja de recolección de datos.

Se revisó la base de datos de pacientes con tumores hipofisarios, que fueron sometidos a cirugía entre los años 2017 y 2019. Se revisó el expediente electrónico en el SIAH y se complementaron los datos con el expediente físico. Se descargaron los datos en una hoja de recolección donde se capturó toda la información, posteriormente fueron capturados en un equipo de cómputo donde se realizará el análisis estadístico. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: aquéllos que desarrollaron DI después de la cirugía y aquéllos que no la presentaron.

7.11 Procesamiento y análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS v24.0 para Windows. Para análisis descriptivo se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la prueba de normalidad K de Smirnov. Para identificar las diferencias entre los pacientes con y sin DI se utilizó la prueba Chi² para variables cualitativas y para variables cuantitativas prueba t de student de acuerdo a la prueba de normalidad. Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

8. ASPECTOS ÉTICOS

- Protección de datos personales según el IFAI.
- Principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia.
- Nivel de riesgo de acuerdo a Ley General de Salud en Reglamento (artículo 17) para investigación en seres humanos.

Con relación a la protección de los datos personales se guardara la confidencialidad de los mismos, así como desvincular estos de acuerdo a lo reglamentado por el IFAI. De acuerdo a la ética de los principios, en el presente protocolo la autonomía no se ve dañada dado que la unidad de investigación es el expediente clínico. El principio de beneficencia se aplica, dado que los resultados que se esperan podrán orientarnos a evaluar el beneficio de este tratamiento en nuestra población. La no maleficencia se aplica, ya que los resultados obtenidos en ningún momento serán alterados o sesgados. La justicia se incluirá en todos los expedientes de pacientes que cumplan los criterios de inclusión, y el trato de los mismos será sin desigualdad.

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki Finlandia 1964 última enmienda en la 52 Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

8.1 Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

8.2 Condiciones de bioseguridad

De acuerdo a la Ley General de Salud sobre el tipo de riesgo en la investigación en seres humanos, este estudio se encuentra clasificado como "SIN RIESGO", ya que se basa en la revisión de expedientes y no supone realizar ninguna maniobra con el paciente fuera de lo que ya se ha realizado para su tratamiento ordinario.

9. RESULTADOS

Se incluyeron 104 pacientes postoperados de cirugía hipofisaria en el CMN 20 de Noviembre, de enero 2017 a julio 2019. De los cuales 63 fueron mujeres (60.6%) y 41 (39.4%) hombres, con una edad media de 49.87 ± 15.61 . La mayoría de los pacientes tenían macroadenomas hipofisarios (69.2%), el 23% correspondieron a adenomas hipofisarios gigantes y el 8.7% a microadenomas hipofisarios, con extensión supraselar 74 (71.1%). De acuerdo a su funcionalidad, 52 (50%) fueron no funcionantes, 25 (24%) productores de HC, 10 (9.6%) productores de ACTH, 4 (3.8%) prolactinomas, 3 (2.9%) mixtos y otros tumores 10 (9.6%). A 72 pacientes se les realizó cirugía por primera vez, y a 32 se les realizó reoperación por recidiva o persistencia del tumor hipofisario. El abordaje quirúrgico más frecuente fue transesfenoidal endoscópico en 75 pacientes (72.1%), seguido del abordaje transcreaneal en 20 (19.2%) y transesfenoidal microscópico en 9 (78.7%). En cuanto a las deficiencias hormonales prequirúrgicas, 23 pacientes tenían deficiencia de HC, 19 hipocortisolismo, 11 hipotiroidismo secundario y 39 no tenían ninguna.

De los 104 pacientes postoperados de cirugía hipofisaria, 30 presentaron DI. De los cuales 15 fueron mujeres y 14 hombres, con una edad media de 45.6 ± 15.46 años. Los pacientes que no presentaron DI, tenían una edad media de 51.49 ± 14.82 años. Al comparar a los pacientes con y sin DI, la única diferencia significativa que se encontró fue la edad, con DI ($p=0.078$). El resto de las características estudiadas no presenta diferencias estadísticamente significativas (cuadro 1).

| Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes | | | | |
|--|-----------------|----------------|-----------|------------|
| Característica | Con DI, No. (%) | Sin DI, No.(%) | Total, No | Valor de p |
| Sexo | | | | |
| Femenino | 15 (14.4) | 48 (46.2) | 63 | 0.251 |
| Masculino | 14 (13.5) | 27 (26) | 41 | |
| Edad (años) | 45.6 ± 15.46 | 51.49 ± 14.82 | | 0.078* |
| Tamaño tumor hipofisario | | | | |
| >4 cm | 10 (9.6) | 13 (12.5) | 23 | 0.167 |
| ≥1 cm | 17 (16.3) | 55 (52.9) | 72 | |
| < 1 cm | 2 (1.9) | 7 (6.7) | 9 | |
| Extensión supraselar del tumor | | | | |
| Sí | 20 | 54 | 74 | 0.094 |
| No | 9 | 21 | 30 | |
| Tipo funcional del tumor | | | | |
| Prolactinoma | 1 (1) | 3 (2.9) | 4 | 0.723 |
| No funcionante | 14 (13.5) | 38 (36.5) | 52 | |
| Productor de HC | 6 (5.8) | 19 (18.3) | 25 | |
| Productor de ACTH | 4 (3.8) | 6 (5.8) | 10 | |
| Mixto (HC y PRL) | 0 | 3 (2.9) | 3 | |
| Estatus de la cirugía | | | | |
| Primera cirugía | 19 (18.3) | 53 (51) | 72 | 0.610 |
| Reoperación | 10 (9.6) | 22 (21.2) | 32 | |
| Tipo de cirugía | | | | |
| Transsfenoideal endoscópica | 24 (23.1) | 51 (49) | 75 | 0.123 |
| Transsfenoideal microscópica | 0 | 9 (8.7) | 9 | |
| Transcraneal | 5 (4.8) | 15 (14.4) | 20 | |
| Deficiencias hormonales prequirúrgicas | | | | |
| Ninguna | 13 (12.5) | 25 (24) | 38 | 0.275 |
| Hipotiroidismo | 2 (1.9) | 9 (8.7) | 11 | 0.448 |
| Hipocortisolismo | 9 (8.7) | 15 (14.4) | 19 | 0.231 |
| Deficiencia de HC | 5 (4.8) | 18 (17.3) | 23 | 0.456 |
| Hipogonadismo | | | | |
| Diabetes insípida | | | | |
| Hipopituitarismo | | | | |

Para las variables categóricas se utilizó χ^2

*Se utilizó T de student para muestras independientes

Se analizaron factores de riesgo para el desarrollo de DI, de los que destacan el sexo masculino con un OR de 1.34 (IC95% 0.77-2.647); la edad <45 años con un OR de 1.556 (IC95% 0.845-2.865); el tamaño del tumor ≥ 1 cm con un OR de 1.279 (IC95% 0.362-4.523); la extensión supraselar del tumor con un OR de 0.901 (IC95% 0.464-1.747); tumor no funcionante con un OR de 0.901 (IC95% 0.49-2.257); primera cirugía con un OR de 0.844 (IC95% 0.444-1.606); abordaje quirúrgico transfenoidal endoscópico con un OR de 1.280 (IC95% 0.559-2.929). No encontrando causalidad en dichos factores (cuadro 2).

| Cuadro 2. Factores de riesgo de desarrollar diabetes insípida | | |
|--|----------------|----------------------------|
| Característica | OR | IC95% |
| Sexo Masculino vs Femenino | 1.34 | 0.77-2.647 |
| Edad (años) < 45 años vs > 46 años | 1.556 | 0.845-2.865 |
| Tamaño tumor hipofisario ≥ 1 cm < 1 cm | 1.279 0.782 | 0.362-4.523 0.221-2.765 |
| Extensión supraselar del tumor Sí No | 0.901 1.279 | 0.464-1.747 0.362-4.523 |
| Tipo funcional del tumor No funcionante Productor de GH | 1.122 0.891 | 0.49-2.57 0.389-2.042 |
| Estatus de la cirugía Primera cirugía Reoperación | 0.844 1.184 | 0.444-1.606 0.623-2.252 |
| Tipo de cirugía Transesfenoidal endoscópica Transcraneal | 1.280 0.781 | 0.559-2.929 0.341-1.788 |

De los 30 pacientes que presentaron DI postoperatoria (28.8%), 22 pacientes tuvieron DI transitoria (21.2%), 3 pacientes DI permanente (2.9%), 3 pacientes cursaron con DI bifásica (2.9%) y 2 pacientes con DI trifásica (1.9%). (cuadro 3).

| Cuadro 3. Características de la diabetes insípida | | |
|---|---------------------|------|
| | Número de pacientes | % |
| Diabetes insípida transitoria | 22 | 21.2 |
| Diabetes insípida permanente | 3 | 2.9 |
| Bifásica | 3 | 2.9 |
| Trifásica | 2 | 1.9 |

% del total de pacientes.

En cuanto a las complicaciones postquirúrgicas, se analizó la presencia de déficits hormonales; 62 pacientes presentaron hipotiroidismo, 48 hipogonadismo, 43 deficiencia de HC, 42 con hipocortisolismo y 14 pacientes con hipopituitarismo. Realizando la comparación entre pacientes con y sin DI el único que presentó una diferencia estadística significativa fue el hipotiroidismo, encontrándose mayormente en pacientes sin DI 40/62 ($p=0.036$). En lo referente a otras complicaciones posquirúrgicas, las más frecuentes fueron hemorragia y fistula de LCR en 5 pacientes, seguido por hemorragia + fistula de LCR + muerte en 4 pacientes, infección en 2 pacientes, hidrocefalia en 1 paciente, neumoencéfalo en 1 paciente, solo 1 paciente presentó hemorragia + fistula de LCR. De los cuales, no hubo diferencia significativa en la comparativa de pacientes con DI y sin DI (cuadro 4).

| Cuadro 4. Complicaciones postoperatorias endocrinológicas | | | | |
|---|--------------|---------------|-------|------------|
| Déficit hormonal postquirúrgico, No. (%) | ConDI (No =) | Sin DI (No =) | Total | Valor de p |
| Ninguna | | | | |
| Hipotiroidismo | 22 | 40 | 62 | 0.036 |
| Hipocortisolismo | 13 | 29 | 42 | 0.566 |
| Deficiencia de GH | 13 | 30 | 43 | 0.654 |
| Hipogonadismo | 16 | 32 | 48 | 0.251 |
| Hipopituitarismo | 3 | 11 | 14 | 0.563 |
| Otras complicaciones postoperatorias | | | | |
| Ninguna | 23 | 60 | 83 | |
| Hemorragia | 1 | 4 | 5 | |
| Infección | 1 | 1 | 2 | |
| Fístula de LCR | 1 | 4 | 5 | |
| Hidrocefalia | 0 | 1 | 1 | |
| Neumoencéfalo + hemorragia + fístula de LCR | 0 | 1 | 1 | |
| Hemorragia + fístula de LCR + Muerte | 1 | 3 | 4 | |
| | | | | 0.793 |

Prueba estadística Chi2

10. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que se realiza en el CMN 20 de Noviembre, para conocer la frecuencia de DI y los factores de riesgo asociados para desarrollar DI postoperatoria en cirugía de hipófisis. La incidencia de DI postoperatoria fue de 28.8%, mayor que la reportada por Alinsonorin et al. (20%), Nemergut et al. (18.3%), y Schreckinger et al. (16.3%).

Gondim et al. reportaron que los pacientes de edad avanzada que se sometían a cirugía hipofisaria, tenían más complicaciones posquirúrgicas que los pacientes menores de 60 años, incluyendo DI permanente. Sin embargo, en otros estudios, no hubo diferencia significativa en la edad, para presentar DI postquirúrgica.¹³ En contraste con otros autores, en nuestro estudio, el promedio de edad fue menor en los pacientes que presentaron DI, con una edad media de 45.6 ± 15.4 , comparada con los pacientes que no tuvieron DI la edad media fue de 51.4 ± 14.8 ($p=0.078$).

En estudios previos, se ha reportado resultados contradictorios con respecto a la asociación del tamaño de la lesión con DI postoperatoria. Nemergut et al. comparó retrospectivamente las tasas de DI después de la resección microscópica transnasal de lesiones selares en 881 pacientes, en el cual se analizaron factores de riesgo específicos para el paciente y la cirugía hipofisaria, para desarrollar DI posquirúrgica; en este estudio encontraron que los pacientes con microadenomas tenían más probabilidades de tener DI transitoria postoperatoria; mientras que en otros estudios se reportó que los macroadenomas tienen mayor asociación con DI posquirúrgica.⁴ En nuestro estudio, el tamaño del tumor no se correlacionó con la incidencia de DI postoperatoria, así mismo, las reoperaciones, no aumentaron la incidencia de DI postoperatoria, lo cual fue similar a los resultados de Nemergut et al.

En el metaanálisis de Goudakos et al. encontraron que la DI posquirúrgica fue menos frecuente en aquellos que se sometieron a cirugía endoscópica en comparación con aquellos que tuvieron resección microquirúrgica (15% vs. 28%, $p = 0,03$). En contraste, Deklotz et al. realizó un metaanálisis de 21 estudios endoscópicos ($n = 2335$) y 17 estudios sub-labiales ($n = 2565$). Señalaron que si bien el abordaje endoscópico proporcionó resultados superiores (tasas más altas de resección completa del tumor y tasas más bajas de fuga de LCR, perforación septal y epistaxis postquirúrgica) en comparación con el abordaje sub-labial, no hubo diferencia estadística en la incidencia de DI entre los dos.¹⁴ En nuestro estudio, no se encontró asociación en cuanto al abordaje de la cirugía y el desarrollo de DI postoperatoria.

Kadir et al. evaluaron la incidencia de DI posoperatoria en una sola institución y reporto que los adenomas hipofisarios funcionantes (17.6%) eran mucho menos propensos a asociarse con DI que los AHNF (62.5%). En el estudio de Nemergut et al. se encontró que los pacientes con enfermedad de Cushing tenían más probabilidades de tener una DI postoperatoria transitoria que aquellos con otros

subtipos de adenoma, sin embargo, esta diferencia no persistió más allá del periodo postoperatorio inmediato.⁴ En nuestro estudio, 14 pacientes con AHNF desarrollaron DI, en comparación con 11 pacientes con adenomas funcionantes, de los cuales 1 era productor de PRL, 6 productores de HC y 4 productor de ACTH. Entre los pacientes que desarrollaron DI, los AHNF fueron los más frecuentes, esto tal vez debido a que representaban el tipo más frecuente de tumor hipofisario de la muestra (50%), sin embargo, no se encontró significancia estadística en cuanto a la funcionalidad del tumor y el desarrollo de DI postoperatoria. Cabe mencionar, la diferencia en las prevalencias de los adenomas funcionantes de nuestro estudio (prolactinoma 3.9%, productor de HC 24.1%, productor de ACTH 9.6%), por lo que no se puede hacer una asociación tan específica. Los tumores mixtos (productor de HC y PRL) no desarrollaron DI postoperatoria, sin embargo, estos tumores representaban una minoría entre la muestra (2.9%).

La DI transitoria es la forma más frecuente de presentación de DI, después de la cirugía hipofisaria transesfenoidal. Con el abordaje transnasal microscópico, la tasa de DI transitoria se ha informado entre 1.6 y 45,6%. La incidencia de DI transitoria después de un abordaje endoscópico transnasal se reporta entre el 2.5 y el 15.2%. Las tasas de DI permanente después de los abordajes transnasales microquirúrgicos (0–8.8%) y endoscópicos (0–7.1%) son similares.¹ En el análisis individual de las características de la DI, la transitoria fue la más frecuente (21.2%), similar a lo reportado en la literatura y la menos frecuente fue la presentación trifásica.

En el estudio de Faltado et al. de 2017, después de la DI postoperatoria, la complicación más común fue infección (3.5%), seguida de hemorragia (2.6%).² Entre los pacientes analizados en nuestro estudio, las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron hemorragia y la fístula de LCR, con 4 muertes entre las complicaciones postoperatorias.

En nuestro estudio se evaluaron como factores de riesgo para desarrollar DI postoperatoria el sexo del paciente, el tamaño y extensión del tumor, la funcionalidad del tumor, el tipo de cirugía y si era primera cirugía o reoperación, sin encontrar asociación significativa para el desarrollo de DI.

11. CONCLUSIONES

La diabetes insípida es la complicación más frecuente de la cirugía hipofisaria. En este estudio se presentó en el 28% de los pacientes postoperados de cirugía hipofisaria; la frecuencia de DI postoperatoria fue más alta que la reportada en otros estudios, lo cual puede tener relación con la complejidad de la cirugía y la habilidad del neurocirujano. La DI transitoria fue la forma más frecuente de presentación, similar a lo reportado en otros estudios.

Es importante hacer notar que los pacientes con DI postoperatoria, tuvieron una edad promedio menor comparada con los que no presentaron DI, lo cual fue contradictorio a lo reportado en la literatura. Al evaluar los factores de riesgo para desarrollar DI postoperatoria, no se encontró diferencia significativa relacionada con el sexo del paciente, el tamaño y la extensión del tumor, la funcionalidad del adenoma hipofisario, el tipo de cirugía o si se trataba de primera o segunda cirugía.

12. PERSPECTIVAS

1. Generar nuevas líneas de investigación.
2. Obtener un conocimiento más amplio sobre una patología frecuentemente tratada en nuestro servicio.
3. Generar una base de datos para futuros subanálisis.
4. Identificar de manera eficiente a los pacientes con factores de riesgo para desarrollar DI postoperatoria para mejorar los resultados de la atención médica.

13. LIMITACIONES

Las limitaciones este estudio, son las de un estudio transversal; un sesgo es el número pequeño de pacientes incluidos, otro sesgo es que al obtener los datos de los expedientes clínicos, la información puede ser registrada incorrectamente o con datos faltantes.

Una limitante importante es que no se evaluó el porcentaje de resección del tumor hipofisario, debido que si se realiza una resección completa pueden aumentar la frecuencia de DI, comparado cuando se realiza desmasificación del tumor hipofisario

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Feb;115(2):121-6.
2. Faltado AL, Macalalad-Josue AA, Li RJS, Quisumbing JPM, Yu MGY, Jimeno CA. Factors associated with postoperative diabetes insipidus after pituitary surgery. *Endocrinol Metab*. 2017 Dec;32(4):426-433.
3. Devin JK. Hypopituitarism and central diabetes insipidus: perioperative diagnosis and management. *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Oct;23(4):679-89.
4. Nayak P, Montaser AS, Hu J, Prevedello DM, Kirschner LS, Ghalib L. Predictors of Postoperative Diabetes Insipidus Following Endoscopic Resection of Pituitary Adenomas. *J Endocr Soc*. 2018 Sep 1; 2(9): 1010–1019.
5. Lamas C, del Pozo C, Villabona C. Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery. *Endocrinol Nutr*. 2014 Apr;61(4):e15-24.
6. Qari FA, AbuDaood EA, Nasser TA. Diabetes insipidus following neurosurgery at a university hospital in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2016;37(2):156–160.
7. Wang S, Li D, Ni M, Jia W, Zhang Q, He J, Jia G. Clinical predictors of diabetes insipidus after transcranial surgery for pituitary adenoma. *World Neurosurg*. 2017 May;101:1-10.
8. Rojas D. Manejo de los tumores de hipófisis. *Rev Med Clin Condes*. 2017; 28(3) 409-419.
9. Kadashev BA, Konovalov AN, Astaf'eva LI, et al. Preoperative and postoperative endocrine disorders associated with pituitary stalk injuries caused by suprasellar growing tumors. *Vopr Neurokhir*. 2018; 82(1):13–21.
10. Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, Arici B, Bally M, Schuetz P, Blum CA, Kelly C, Berkmann S, Huber A, Gentili F, Zadeh G, Landolt H, Mariani L, Müller B, Christ-Crain M. Postoperative copeptin concentration predicts diabetes insipidus after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6): 2275–2282.
11. Ajlan AM, Abdulqader SB, Achrol AS, Aljamaan Y, Feroze AH, Katznelson L, Harsh GR. Diabetes Insipidus following Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018 Apr;79(2):117-122.

12. Kadir ML, Islam MT, Hossain MM, Sultana S, Nasrin R, Hossain MM. Incidence of Diabetes Insipidus in Postoperative Period among the Patients Undergoing Pituitary Tumour Surgery. *Mymensingh Med J.* 2017 Jul;26(3):642-649.
13. Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Mota JI. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in elderly patients with pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2015 Jul;123(1):31-8.
14. DeKlotz TR, Chia SH, Lu W, Makambi KH, Aulisi E, Deeb Z. Meta-analysis of Endoscopic vs Sublabial Pituitary Surgery. *Laryngoscope.* 2012 Mar;122(3):511-8.
15. Nemergut EC1, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg.* 2005 Sep;103(3):448-54.

15. ANEXOS

15.2 Hoja de recolección de datos

| Nombre | Edad | Sexo | Tipo de tumor | Tamaño | Abordaje | 1º cx. o reoperación | DI | RHP | Deficiencias hormonales | Complicaciones postQx. |
|--------|------|------|---------------|--------|----------|----------------------|----|-----|-------------------------|------------------------|
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |