



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

“FACTORES PRONOSTICOS Y RIESGO DE MORTALIDAD EN  
ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES”

**TESIS DE POSGRADO**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
ENDOCRINOLOGÍA

**PRESENTA**  
DR. LUIS FERNANDO RAMÍREZ SANTILLÁN

**DIRECTOR DE TESIS**  
DR. DANIEL CUEVAS RAMOS  
DR. FRANCISCO J GOMEZ PEREZ

CIUDAD DE MÉXICO

SEPTIEMBRE 2022



**INCMNSZ**



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.



**INCMNSZ**

---

---

**Título: Factores pronósticos y riesgo de mortalidad en adenomas hipofisarios no funcionantes**

**Dra. Sergio Ponce de León Rosales**

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Dr. Luis Fernando Ramírez Santillán**

Residente de segundo año Endocrinología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Dr. Daniel Cuevas Ramos**

Jefe de la clínica de Neuroendocrinología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Dr. Francisco Javier Gómez Pérez**

Jefe del departamento de endocrinología y metabolismo

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## **TÍTULO: Factores pronósticos y riesgo de mortalidad en adenomas hipofisarios no funcionantes**

**Autor:** Luis Fernando Ramírez Santillán. Médico residente de segundo año de endocrinología. INCMNSZ

### **Revisores de Tesis:**

- Dr. Daniel Cuevas Ramos. Jefe de la Clínica de Neuroendocrinología. INCMNSZ
- Dr. Francisco Javier Gómez Pérez. Jefe del Departamento de Endocrinología y metabolismo. INCMNSZ.

### **Resumen:**

**Introducción:** Los adenomas hipofisarios no funcionantes tienen una incidencia anual de 10-20 casos por millón de habitantes, se diagnostican con mayor frecuencia entre los 50-60 años, se hace el diagnóstico de forma tardía por la ausencia de secreción hormonal y se presentan como efecto de masa, alteraciones visuales y déficit hormonal. Existen pocos reportes en la mortalidad por este tipo de patología.

**Objetivo:** analizar la mortalidad y los factores pronósticos asociados a la misma.

**Material y métodos:** se trató de un estudio observacional, comparativo, longitudinal y prolectivo que incluyó adultos con diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionantes atendidos en el INCMNSZ. En la primera fase se reunió la información clínica y seguimiento de los pacientes mediante revisión retrolectiva de los expedientes clínicos físicos y electrónicos. En la segunda fase, se inició seguimiento de los casos que cumplieron criterios de selección.

Se determinaron características clínicas, bioquímicas, deficiencias hormonales, características del adenoma en la resonancia magnética, tratamiento médico, quirúrgico, radioterapia y su relación con la mortalidad. Aquellos pacientes que contaron con diagnóstico de adenoma secretor o con información insuficiente mediante revisión del expediente fueron excluidos. En aquellos pacientes con pérdida de seguimiento mayor a un año nos comunicamos vía telefónica en

caso de contar con número telefónico registrado en el expediente clínico, con el fin de conocer el estado actual del paciente en relación con el objetivo del estudio y retomar el seguimiento. En caso de haber sido operados, se confirmará el diagnóstico histopatológico.

**Resultados:** De los 198 pacientes que cumplieron criterios de inclusión para el estudio 56.3% eran hombres y 43.4% mujeres, la edad promedio de los pacientes fue 58.81 años. Los datos clínicos más frecuentes al diagnóstico fueron cefalea (65%), visión afectada (45.7%), fatiga (19.6%) y galactorrea (16.6%). De las comorbilidades, 17 pacientes tenían diagnóstico o antecedente de cáncer (8.5%), 7 insuficiencia cardíaca (3.5%), 58 dislipidemia (29.1%), 35 hipertensión arterial sistémica (17.6%), 38 diabetes mellitus tipo 2 (19,1%) y solo 1 paciente con diabetes mellitus tipo 1 (0.5%). Los macroadenomas fueron más frecuentes 123 pacientes (61.7%), en 59 pacientes el adenoma fue un hallazgo incidental (29.6%). La deficiencia de hormonas hipofisarias fue la siguiente: hormona de crecimiento: 20 pacientes (10.1%), TSH: 57 pacientes (29.6%), ACTH: 29 pacientes (14.6%), gonadotrofinas: 61 pacientes (30.7%), prolactina: 3 pacientes (1.5%) y ADH: 1 paciente (0.5%)

El tratamiento principalmente fue quirúrgico (45.2%). La cirugía transesfenoidal fue realizada en el 85% de los pacientes sometidos a cirugía, el uso de agonista dopaminérgico previo a la cirugía fue de 18.6% y después de la cirugía el 20%. La radioterapia posterior a la cirugía fue indicada en el 23% de los pacientes sometidos a cirugía. La inmunohistoquímica del adenoma se reportó de la siguiente manera: el 10% de los pacientes positivos a GH, 10% prolactina, ACTH 7%, FSH 1%, LH 1% y TSH 2%.

No hubo diferencias estadísticamente significativas para el género ( $p=0.20$ ), la edad mayor a 50 años tampoco se asoció con mayor mortalidad ( $p=0.23$ ), las distintas comorbilidades y las deficiencias hormonales hipofisarias tampoco tuvieron relación con el aumento de la mortalidad.

Los macroadenomas se asociaron con mayor mortalidad en el seguimiento comparado con los microadenomas ( $p=0.019$ ). En el caso de los adenomas gigantes (mayores a 4 cm) también se observó una mayor mortalidad respecto a microadenomas y macroadenomas menores de 4 cm ( $p=0.01$ )

No hubo impacto en la mortalidad con el uso de agonistas dopaminérgicos, tratamiento quirúrgico y radioterapia.

**Conclusiones:** El tamaño del adenoma clínicamente no funcionante se asoció significativamente como un factor pronóstico independiente para mortalidad.

## INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios no funcionantes incluyen todos los adenomas que no son activos hormonalmente y por lo tanto no se tienen síndromes clínicos asociados como amenorrea/galactorrea, acromegalia, enfermedad de Cushing o hipertiroidismo. <sup>1</sup>

La prevalencia de adenomas hipofisarios es de 80-100 por 100,000 personas y 15-30% de estos son adenomas no funcionantes.<sup>2</sup> La incidencia anual es de 10-20 casos por millón de habitantes. <sup>3</sup> Los adenomas no funcionantes son diagnosticados en la 5ta a 6ta década de la vida con un predominio por el sexo masculino.

La presentación clínica ocurre como efecto de masa en las estructuras vecinas a la hipófisis, hipopituitarismo, compresión del tallo hipofisario causando hiperprolactinemia. Otras formas de presentación son apoplejía hipofisaria, incidentaloma o síndromes de hiperestimulación que son mas raros estimulando gónadas. <sup>1</sup>

La evaluación bioquímica incluye excluir la hipersecreción de hormonas hipofisarias y buscar las deficiencias hormonales que pueden requerir reemplazo previo a la cirugía. <sup>1</sup>

La imagen por resonancia magnética centrada en silla turca mediante secuencia T1/T2 sirve para determinar la extensión hacia estructuras adyacentes como quiasma óptico, seno cavernoso, arteria carótida, seno esfenoidal y afección del piso selar. <sup>5</sup>

La exploración neuro oftalmológica es importante en guiar la decisión de manejo quirúrgico. La evaluación incluye la agudeza visual, campos visuales, fondo de ojo y segmento anterior. <sup>6</sup>

El tratamiento se divide en 3 pilares principales:

1. Cirugía
2. Radioterapia
3. Tratamiento médico con cabergolina

Los adenomas no funcionantes se asocian con incremento en la mortalidad con una tasa de mortalidad estandarizada que va de 1.1-3.6 en estudios recientes. En algunos estudios se reporta una mortalidad similar en pacientes a los que solo se les realizo la cirugía y aquellos que además de la cirugía se les ofreció radioterapia. <sup>1,7</sup>

## **MARCO TEÓRICO**

Los adenomas hipofisarios no funcionantes han sido diagnosticados con mayor frecuencia que en años anteriores debido al incremento en los avances y herramientas diagnósticas. Como se trata de adenomas no productores de hormonas hipofisarias escapan al diagnóstico temprano y son diagnosticas hasta que el tamaño es suficiente ocasionando efecto de masa en los tejidos adyacentes siendo 70-90% macroadenomas. <sup>8</sup>

Estudios evaluando pacientes con adenomas no funcionantes después de la cirugía reporta deficiencia de hormona de crecimiento 78-88%, deficiencia de gonadotrofinas (LH/FSH) en 46-90%, deficiencia de tirotripo en 12-57%, deficiencia de corticotropo en 13-60%<sup>10</sup> y diabetes insípida persistente en 15% <sup>9</sup> y se espera un incremento en las deficiencias hormonas si se agrega radioterapia al tratamiento.

Existen pocos estudios de la mortalidad asociada a los adenomas no funcionantes que a continuación mencionaremos:

Ntali y cols.<sup>8</sup> reportaron una serie de 546 pacientes operados por macroadenomas no funcionantes entre 1963 y 2011 con un seguimiento promedio de 8 años en un centro de Reino Unido reportando una tasa de mortalidad estandarizada (TME) de 3.6. Se realizo cirugía transesfenoidal a 97% de los pacientes, 29% recibieron radioterapia adyuvante. Se observó una TME de 4.7 en los pacientes que se operaron antes de 1990 y 3.5 en los que se operaron después de 1990. Las principales causas de muerte fueron enfermedad cardio y cerebrovascular 34%, infecciones 30% y cáncer 29%.

Nielsen y cols.<sup>7</sup> en una serie de 192 pacientes de tres centros en Dinamarca tratados quirúrgicamente entre 1985 y 1996, con un 83% de cirugías transesfenoidales y 22% de los pacientes recibió radioterapia adyuvante. Ellos reportaron una TME de 1.21 (95% IC, 0.93-1.59) la media del seguimiento fue de 13.1 años para los que seguian



vivos y de 4.6 para aquellos que murieron. La TME era mayor en mujeres (2.11). La causa de muerte no fue cardiovascular pero no se especifica mas información. La mortalidad fue similar en pacientes que se ofreció radioterapia y aquellos que solo se sometieron a cirugía.

Tomlinson y cols.<sup>4</sup> reportaron una serie de 573 pacientes con adenomas no funcionantes encontrando una TME de 1.7 (99% IC, 1.34-2.15), 42% recibió radioterapia, la mortalidad fue explicada por causas cardiovasculares y respiratorias. La mortalidad fue mayor en mujeres que en hombres TME 2.23 vs 1.37. 10% de los pacientes no se sometieron a cirugía por lo que no tuvieron confirmación histológica de adenomas.

Olsson y cols.<sup>11</sup> en un estudio de 2795 pacientes del registro nacional de pacientes en Suecia con seguimiento promedio de 7 años, reportó una TME de 1.1 (95% IC, 1.0-1.2). La mortalidad era mayor en pacientes diagnosticados antes de los 40 años (TME 2.68), en mujeres (TME 1.29) y los que fueron tratados con radioterapia (TME 2.67). Las causas de muerte se atribuyeron a infecciones y enfermedades vasculares.

En los diversos estudios se ha intentado identificar factores predictores de mortalidad.

1. Edad: menor supervivencia en pacientes mayores de 50 años (HR 1.10), esto fue demostrado en el estudio de Ntali y cols.<sup>8</sup> cuando los pacientes fueron diagnosticados antes de los 50 años la supervivencia a 10 años fue de 98.5% y de 80.9% cuando fueron diagnosticados después de los 50 años. Olsson y cols.<sup>11</sup> demostró lo contrario siendo una edad menor a 40 años asociada como predictor de mortalidad HR 3.47 para hombres y HR 4.2 para mujeres.
2. Sexo: los estudios reportan una TME aumentada en mujeres sin embargo no ha sido confirmado como un predictor independiente de mortalidad posiblemente por factores confusores en los estudios realizados que explican esta discrepancia.<sup>12</sup>
3. Radioterapia: no ha mostrado ser un factor independiente predictor de mortalidad. Olsson y cols.<sup>11</sup> reportaron un aumento en la mortalidad asociado a radioterapia HR 1.99 en hombres y 2.81 en mujeres, pero solo el 4% de los pacientes recibió radioterapia. Cuando se ajustaron variables confusoras no se encontró efecto en la mortalidad.

4. Deficiencia de hormonas hipofisarias: en este rubro hay mucha variabilidad en los estudios publicados de acuerdo con los criterios diagnósticos usados para el déficit hormonal y los protocolos usados para la sustitución hormonal entre centros.

Somatotropo: Ntali y cols.<sup>8</sup> reporta que la deficiencia de hormona de crecimiento no tratada no fue un predictor de mortalidad. Este estudio fue hecho en Reino Unido donde el inicio de tratamiento se basa en el cuestionario estandarizado Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults—AGHDA, teniendo un puntaje optimo no se consideran candidatos a reemplazo hormonal. Así mismo otros estudios demuestran que la deficiencia de hormona de crecimiento no se asocia con mayor mortalidad. Pero cuando se consideran separadamente los pacientes tratados con hormona de crecimiento, los pacientes sin tratamiento tienen mayor mortalidad.<sup>13</sup> Pacientes tratados con hormona de crecimiento tienen un menor riesgo de mortalidad que los no tratados (HR 0.94).

Gonadotropo: Ntali y cols.<sup>8</sup> no encontro la deficiencia de gonadotrofinas no tratada como un predictor de supervivencia. O'Reilly y cols.<sup>13</sup> encontraron que la mortalidad era mayor en pacientes con deficiencia de gonadotrofinas comparado con los que preservaron la función (OR 2.56), después de ajustar para sexo y disfunción de otros ejes hormonales hipofisarios el incremento en la mortalidad seguía siendo mayor pero solo en hombres (OR 5.44). El reemplazo hormonal en este estudio fue de 79.8% en hombres y 21.5% en mujeres.

Corticotropo: O'Reilly y cols.<sup>13</sup> después del análisis multivariado encuentra un incremento en la mortalidad de pacientes a los que se le ofreció una dosis de más de 30 mg. Ntali y cols.<sup>8</sup> no encontró aumento en la mortalidad en su estudio donde usaron hidrocortisona dosis de 20 mg/día.

Tirotropo: dosis de menos de 100 mcg de levotiroxina aumento el riesgo de mortalidad en el estudio de O'Reilly y cols.<sup>13</sup> Sin embargo este dato necesita ser interpretado en base a los efectos tisulares que logra en cada individuo y que no son tomados en cuenta en este estudio.

Deficiencia de vasopresina: no ha mostrado ser un predictor de mortalidad en pacientes con adenomas no funcionantes.<sup>12</sup>

5. Invasión: la invasión a seno cavernoso o estructuras adyacentes no se asoció a mayor mortalidad.<sup>8</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La mortalidad en adenomas hipofisarios no funcionantes se reporta con poca frecuencia y existen muchos factores que modifican los resultados publicados hasta el momento, no se conoce con exactitud si hay factores que modifican la mortalidad y no existe ningún reporte en población mexicana.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la mortalidad en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

## **JUSTIFICACIÓN**

El INCMNSZ es un hospital de tercer nivel y un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de adenomas hipofisarios por lo cual es importante determinar la mortalidad en este hospital y compararla con estudios reportados en otros países. Se cuenta con la muestra suficiente para evaluar estos desenlaces.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

1. Determinar la mortalidad en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

### **Objetivos específicos**

1. Determinar la mortalidad en subgrupos acorde a tipo de tratamiento
  - a. Mortalidad en pacientes que recibieron solo manejo con cirugía
  - b. Mortalidad en pacientes sin manejo quirúrgico, radioterapia o tratamiento médico con cabergolina
2. Determinar la causa de muerte en los pacientes durante el seguimiento

### 3. Evaluar otros factores pronósticos

## **HIPÓTESIS**

Por tratarse de un estudio observacional, descriptivo no requiere hipótesis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio**

Se trata de un estudio observacional, comparativo, longitudinal y prolectivo que incluirá adultos con diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionantes atendidos en el INCMNSZ. En la primera fase se reunió la información clínica y seguimiento de los pacientes mediante revisión retrolectiva de los expedientes clínicos físicos y electrónicos. En la segunda fase, se inició seguimiento de los casos que cumplían criterios de selección para establecer la cohorte incipiente. El seguimiento se realizó con estudios de laboratorio y gabinete como se hace habitualmente en todos los casos por lo cual no se desvían los pacientes de su seguimiento requerido acorde a la actividad del padecimiento. El tiempo de cada visita se estableció entre cada 3 a 6 meses dependiendo el comportamiento del tumor y reemplazo hormonal requerido en cada caso. Todos los pacientes deben de tener diagnóstico confirmado en el INCMNSZ, con el panel de laboratorios completo que permitió confirmar que se trata de NFPA, como son parámetros que no demuestren exceso de secreción hormonal en ninguno de los ejes hipofisarios. Se puede presentar hiperprolactinemia menor a 100 ng/dl con o sin sintomatología. Si correlaciona con el tamaño del tumor y en casos con microadenomas se abordará a fondo para descartar microprolactinoma. El resto de los ejes se espera que estén en parámetros normales o bien bajos, donde se iniciará tratamiento y seguimiento de hipopituitarismo a requerimiento de cada paciente.

Se determinaron características clínicas, bioquímicas, deficiencias hormonales, características del adenoma en la resonancia magnética, tratamiento médico, quirúrgico, radioterapia y su relación con la mortalidad. Aquellos pacientes que contaron con diagnóstico de adenoma secretor o con información insuficiente mediante revisión del expediente serán excluidos. En aquellos pacientes con pérdida de seguimiento mayor a un año nos comunicaremos vía telefónica en caso de contar

con número telefónico registrado en el expediente clínico, con el fin de conocer el estado actual del paciente en relación con el objetivo del estudio y retomar el seguimiento. En caso de haber sido operados, se confirmó el diagnóstico histopatológico.

### **Tamaño de muestra**

Casos consecutivos

### **Método de recolección de datos:**

Dos fases. Primera retrolectiva de recolección de datos, segunda fase prolectiva de seguimiento para que los pacientes completen por lo menos 5 años de seguimiento.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

1. Igual o mayores de 18 años
2. Hombres y mujeres
3. Diagnóstico confirmado de adenoma hipofisario no funcionante

Consentimiento informado firmado

#### **Criterios de exclusión**

1. Adenomas secretores de hormonas.
2. Otras patologías hipofisarias que podrían modificar el pronóstico como son enfermedades hereditarias (i.e, MEN1, von Hippel Lindau), craneofaringioma, hipofisitis, enfermedades infiltrativas.
3. Enfermedades sistémicas coexistentes que empeoran la mortalidad del paciente como son reumatológicas, hematológicas, neoplásicas o infecciosas.

Insuficiencia orgánica crónica como pacientes en diálisis, cirrosis, cardiaca congestiva, EPOC o bronquitis crónica grave.

#### **Criterios de eliminación**

- No aplica

#### **Variables de estudio**

Las variables del estudio se enlistan en el anexo 1.

### **Análisis estadístico**

Se analizó estadística descriptiva con promedios y desviaciones estándar o mediana e intervalo intercuartilar para variables cuantitativas, y frecuencia (n) con porcentajes para variables cualitativas. El análisis comparativo se realizó de acuerdo con la distribución de las variables con prueba de t de student o U de Mann Whitney según corresponda. Para el análisis de sobrevida se realizaron curvas de Kaplan-Meier y análisis multivariado con regresión de Cox para identificar los factores pronósticos con asociación independiente. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 21® considerando una p estadísticamente significativa  $p < 0.05$ .

### **Conflicto de intereses**

Los autores niegan conflicto de interés.

### **Aspectos Éticos**

Según la Ley General de Salud, este protocolo corresponde a estudio con Riesgo Menor al mínimo (Capítulo I, Artículo 17, apartado III) y cumple con lo establecido en los artículos 13, 14, 16, 19, 20, 21,22, con relación a los estudios en seres humanos. A su vez se cumple con lo prescrito en el Título tercero, capítulo I con relación a la investigación con microorganismo patógenos o material biológico que pueda contenerlo, así como lo prescrito en el Título sexto, capítulo único con relación a la investigación en Instituciones de salud y por último, el Título Noveno, capítulo único, con relación a seguimiento y observancia.

La revisión de la historia clínica forma parte del estudio integral del paciente durante su hospitalización. Los datos obtenidos no incluyen información con involucro psicológico o coercitivo y se mantuvieron bajo estricta confidencialidad, con base a la normatividad actual en relación con el manejo de datos establecida por el gobierno Federal.

## **RESULTADOS**

### **Características generales de la población**

Se tomó la base de datos del sistema electrónico y físico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) con el diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionante, resultando un número total de 278 pacientes de los cuales se realizó la revisión de cada expediente excluyendo 80 pacientes con expediente incompleto o diagnóstico de adenoma secretor.

De los 198 pacientes que cumplieron criterios de inclusión para el estudio 56.3% eran hombres y 43.4% mujeres, la edad promedio de los pacientes fue 58.81 años. El diagnóstico fue realizado en el INCMNSZ en 59.3% de los casos.

El peso, IMC, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD, la deficiencia de ejes hormonales y las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

En cuanto a las comorbilidades: 17 pacientes tenían diagnóstico o antecedente de cáncer (8.5%), 7 insuficiencia cardiaca (3.5%), 58 dislipidemia (29.1%), 35 hipertensión arterial sistémica (17.6%), 38 diabetes mellitus tipo 2 (19,1%) y solo 1 paciente con diabetes mellitus tipo 1 (0.5%).

Los macroadenomas fueron más frecuentes 123 pacientes (61.7%), en 59 pacientes el adenoma fue un hallazgo incidental (29.6%).

La deficiencia de hormonas hipofisarias fue la siguiente:

- Déficit de hormona de crecimiento: 20 pacientes (10.1%)
- Deficiencia de TSH: 57 pacientes (29.6%)
- Deficiencia de ACTH: 29 pacientes (14.6%)
- Deficiencia de gonadotrofinas: 61 pacientes (30.7%)
- Deficiencia de prolactina: 3 pacientes (1.5%)
- Deficiencia de ADH: 1 paciente (0.5%)

El uso de agonista dopaminérgico previo a la cirugía fue de 18.6% y después de la cirugía el 20%.

El tratamiento quirúrgico se efectuó en el 45% de los pacientes y la cirugía transesfenoidal se realizó con mayor frecuencia (85.5%).

Radioterapia postquirúrgica en 10.5%.

<b>Tabla 1: Características basales de los pacientes:</b>	
<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Edad (promedio años/ $\pm$ DE)	58.1/17.62
Hombres (n/%)	112/56.3
Mujeres (n/%)	86/43.4
Peso (promedio Kg/ $\pm$ DE)	71.1/13.8
IMC (promedio kg/m <sup>2</sup> / $\pm$ DE)	26.9/5.3
Presión arterial sistólica (promedio mmHg/ $\pm$ DE)	116/14.2
Presión arterial diastólica (promedio mmHg/ $\pm$ DE)	74/9.7
Antecedente de cáncer (n/%)	17/8.5
Insuficiencia cardíaca (n/%)	7/3.5
Dislipidemia (n/%)	58/29.1
Hipertensión arterial sistémica (n/%)	35/17.6
Diabetes mellitus tipo 2 (n/%)	38/19.1
Diabetes mellitus tipo 1 (n/%)	1/0.5
Macroadenoma/microadenoma (n/%)	123(61.7) /75 (38.3)
Hallazgo incidental (n/%)	59/29.6
Deficiencia de hormona de crecimiento (n/%)	20/10.1
Deficiencia de TSH (n/%)	57/28.6
Deficiencia de ACTH (n/%)	29/14.6
Deficiencia de gonadotrofinas (n/%)	61/30.7
Deficiencia de prolactina (n/%)	3/1.5
Deficiencia de ADH (n/%)	1/0.5
Panhipopituitarismo (n/%)	47/23.6
Agonista dopaminérgico prequirúrgico (n/%)	37/18.6
Tratamiento quirúrgico (n/%)	90/45.2
Cirugía transesfenoidal (n/%)	77/85.5
Cirugía transcraneal (n/%)	13/14.5
Agonista dopaminérgico postquirúrgico (n/%)	18/20
Radioterapia postquirúrgica (n/%)	21/23

Los exámenes de laboratorio se muestran en la tabla 2.

<b>Tabla 2: Exámenes de laboratorio</b>	
<b>Laboratorios al diagnóstico</b>	<b>Valores</b>
Creatinina (promedio mg/dL/ $\pm$ DE)	1.02/2.0
Glucosa (promedio mg/dL/ $\pm$ DE)	97/28.8
Colesterol total (promedio mg/dL/ $\pm$ DE)	188.5/40
Colesterol LDL (promedio mg/dL/ $\pm$ DE)	118.84/37
Colesterol HDL (promedio mg/dL/ $\pm$ DE)	46.17/13
Triglicéridos (promedio mg/dL/ $\pm$ DE)	161/116
AST (promedio U/L/ $\pm$ DE)	26.4/17



ALT (promedio U/L/ $\pm$ DE)	25.37/16
Calcio (promedio mg/dL/ $\pm$ DE)	10.08/6.7
Sodio (promedio mmol/L/ $\pm$ DE)	139.10/3.78
Potasio (promedio mmol/L/ $\pm$ DE)	4.22/0.33
Densidad urinaria (promedio/ $\pm$ DE)	1.019/0.02

Los datos clínicos más frecuentes al diagnóstico fueron cefalea (65%), visión afectada (45.7%), fatiga (19.6%) y galactorrea (16.6%), el resto de los síntomas se pueden observar en la tabla 3.

<b>Tabla 3: Síntomas</b>	
<b>Datos clínicos al diagnóstico</b>	<b>Valores</b>
Cefalea n/%	131/65.8
Visión afectada n/%	91/45.7
Fatiga n/%	39/19.6
Galactorrea n/%	33/16.6
Menstruaciones irregulares n/%	27/13.6
Disfunción eréctil n/%	10/5
Disminución de la libido n/%	8/4
Infertilidad n/%	8/4
Uresis excesiva n/%	3/1.5
Sed excesiva n/%	4/2
Aumento de peso n/%	7/3.5
Pérdida de peso n/%	12/6
Caída de cabello n/%	9/4.5
Adiposidad central n/%	13/6.5
Talla baja n/%	3/1.5
Artralgias n/%	3/1.5
Mialgias n/%	3/1.5
Atrofia muscular n/%	1/0.5

La evaluación hormonal hipofisaria se muestra en la tabla 4. Como se mencionó antes los déficits hormonales más frecuentes fueron hipogonadismo hipogonadotrófico 30%, hipotiroidismo central 29.6% e insuficiencia de suprarrenal central 14.6%.

<b>Tabla 4: Función hipofisaria</b>	
<b>Prueba</b>	<b>Valores</b>
Tiroxina total (promedio mcg/dL)	8.7
Triyodotironina total (promedio ng/mL)	2.7
Captación de T3 (promedio %)	38.7

TSH (promedio mUI/L)	2.16
FSH (promedio mUI/mL)	23.5
LH (promedio mUI/mL)	7.7
Estradiol (promedio pg/mL)	69
Testosterona (promedio ng/mL)	2.98
Hormona de crecimiento (promedio ng/mL)	139.10
IGF1 (promedio ng/mL)	122.87
ACTH (promedio pg/mL)	31.8
Cortisol (promedio mcg/dL)	18.8
Cortisol en orina de 24 h (promedio mcg/24 h, 58-403)	130.5
Prolactina (promedio ng/mL)	47.0
Subunidad alfa (promedio UI/L, 0-0.7)	1.19

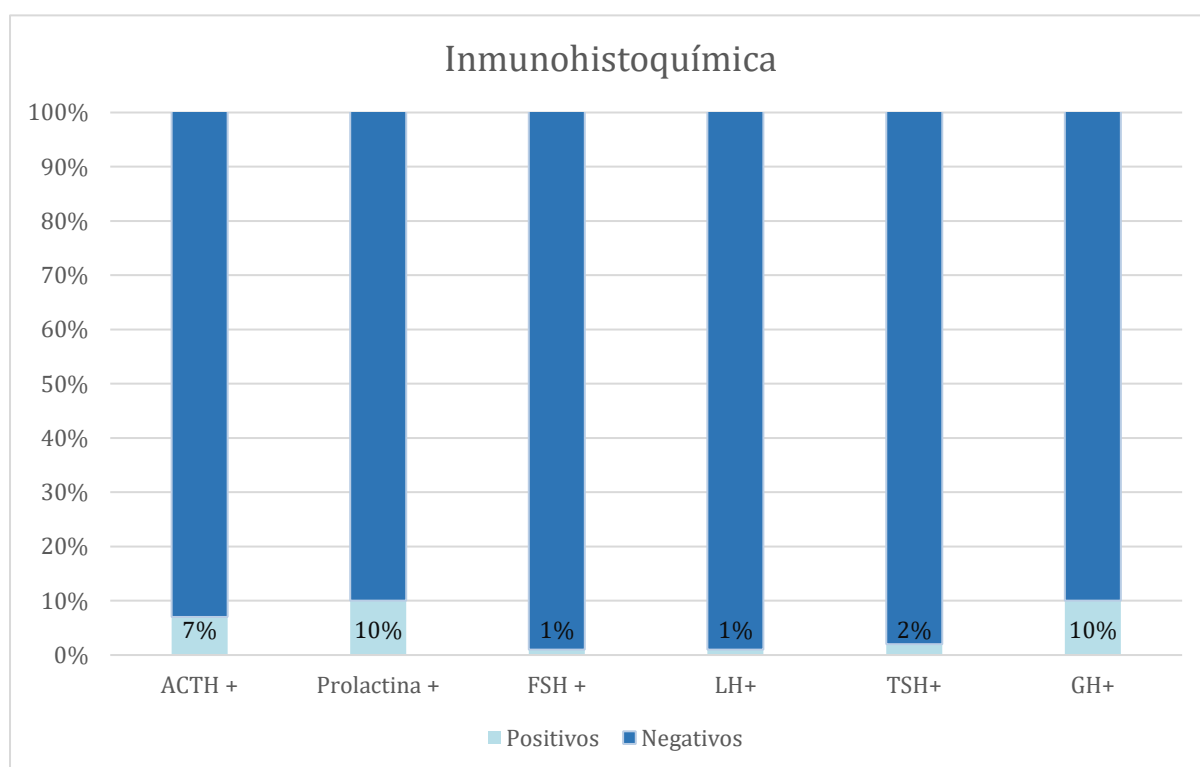
Características del adenoma en la resonancia magnética: la mayor parte de los pacientes tenían macroadenomas (61.7%), compresión del quiasma óptico (57.8%), invasión a seno cavernoso (47.7%), compresión del tallo (52.3%) y desviación del tallo (57.8%) fueron los hallazgos más frecuentes. El resto de las características se muestran en la tabla 5.

<b>Tabla 5: Características por resonancia del adenoma</b>	
	<b>Valores</b>
Microadenoma (n/%)	75/38.3
Macroadenoma (n/%)	123/61.7
Extensión esfenoidal (n/%)	78/39.2
Compresión del quiasma óptico (n/%)	115/57.8
Compresión del tallo hipofisario (n/%)	104/52.3
Ensanchamiento del tallo hipofisario (n/%)	57/28.6
Desviación del tallo hipofisario (n/%)	115/57.8
Invasión del seno cavernoso (n/%)	95/47.7
Invasión de carótida (n/%)	51/25.6
Extensión supraselar (n/%)	111/55.8
Extensión paraselar (n/%)	95/47.7
Adenoma sin extensión fuera de silla turca (n/%)	82/41

El tratamiento principalmente fue quirúrgico (45.2%). La cirugía transesfenoidal fue realizada en el 85% de los pacientes sometidos a cirugía, el uso de agonistas dopaminérgicos postquirúrgico fue de 20% y la radioterapia posterior a la cirugía fue indicada en el 23% de los pacientes sometidos a cirugía.

<b>Tabla 6: Tratamiento médico, quirúrgico, radioterapia.</b>	
	<b>Valores</b>
Tratamiento quirúrgico (n/%)	90/45.2
Cirugía transesfenoidal (n/%)	77/85.5
Cirugía transcraneal (n/%)	13/14.5
Agonista dopaminérgico postquirúrgico (n/%)	18/20
Radioterapia postquirúrgica (n/%)	21/23

La inmunohistoquímica en de los adenomas hipofisarios después de la cirugía se ilustra en la gráfica 1. Siendo el 10% de los pacientes positivos a GH, 10% prolactina y ACTH en el 7%.



Gráfica 1: inmunohistoquímica del tejido hipofisario resecado en la cirugía.

La mediana de seguimiento en el estudio fue de 4.2 años (1.3-9.75). Durante el seguimiento murieron 9 pacientes. La causa de muerte en estos pacientes fue: cirrosis hepática por consumo de alcohol (1), infarto agudo del miocardio (1), evento vascular cerebral (2), insuficiencia cardíaca (1), sepsis (2), cáncer (1) y en un paciente se desconoce la causa de muerte.

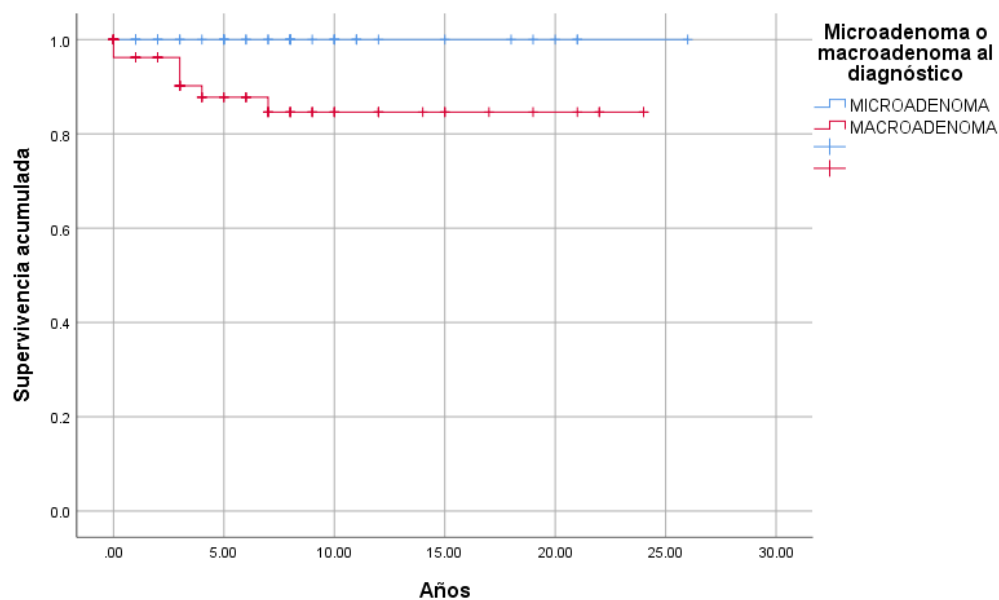
No hubo diferencias estadísticamente significativas para el género ( $p=0.20$ ), la edad mayor a 50 años tampoco se asoció con mayor mortalidad ( $p=0.23$ ).

No hubo mayor mortalidad en pacientes con antecedente de cáncer, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia.

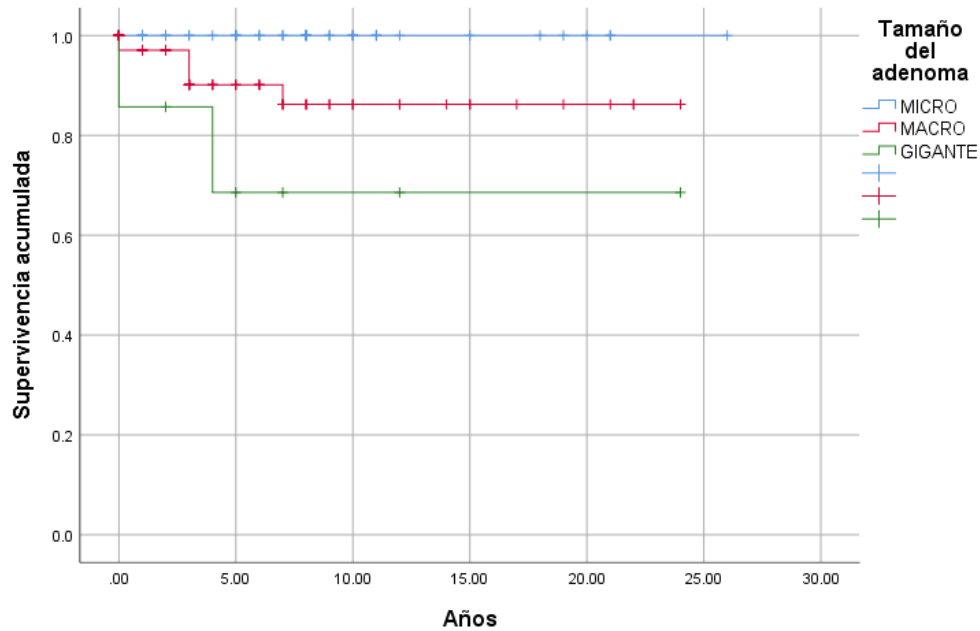
Las deficiencias hormonales hipofisarias tampoco tuvieron relación con el aumento de la mortalidad.

Los macroadenomas se asociaron con mayor mortalidad en el seguimiento comparado con los microadenomas ( $p=0.019$ ). En el caso de los adenomas gigantes (mayores a 4 cm) también se observó una mayor mortalidad respecto a microadenomas y macroadenomas menores de 4 cm ( $p=0.01$ )

No hubo impacto en la mortalidad con el uso de agonistas dopaminérgicos, tratamiento quirúrgico y radioterapia.



Gráfica 2: Kaplan Meier, probabilidad de supervivencia en pacientes con microadenomas y aquellos con macroadenomas de hipófisis



Gráfica 3: Kaplan Meier, probabilidad de supervivencia en pacientes con microadenomas, macroadenomas y adenomas gigantes de hipófisis.

## Discusión

Este estudio mostró la mortalidad en adenomas hipofisarios no funcionantes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán un centro de referencia en México. Con una mediana de seguimiento de 4.2 años, se recabaron todos los datos de interés demográficos, bioquímicos, de imagen, tratamiento e histopatología. Existiendo una mayor mortalidad en los macroadenomas comparado con microadenomas y en los adenomas mayores de 4 cm. Las principales causas de muerte en los pacientes estudiados fueron: cirrosis hepática por consumo de alcohol, cardiovasculares, infecciosas, cáncer y en un paciente se desconoce la causa de muerte.

No hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las deficiencias hormonales hipofisarias, comorbilidades (cáncer, diabetes, hipertensión, dislipidemia e insuficiencia cardíaca), diferentes tipos de tratamiento (agonistas dopaminérgicos, cirugía y radioterapia). La inmunohistoquímica del tejido resecado por cirugía tampoco fue un factor pronóstico para la mortalidad.

Comparando nuestro estudio con los reportes en la literatura previamente publicados:

Nielsen y cols.<sup>7</sup> en una serie de 192 pacientes de tres centros en Dinamarca tratados quirúrgicamente entre 1985 y 1996, reportaron una TME de 1.21 (95% IC, 0.93-1.59). En este estudio es importante mencionar que el estudio inicia después de realizar la cirugía de hipófisis en todos los pacientes por lo que solo fueron incluidos macroadenomas y no se aportan datos prequirúrgicos. La media de seguimiento fue de 13.1 años y para pacientes que murieron de 4.6 años. El 27% tenía panhipopituitarismo después de la cirugía sin ser un factor pronóstico en la mortalidad, cirugía transesfenoidal fue la más común (83%) y la radioterapia convencional fue indicada en 22% de los pacientes.

Un total de 53 pacientes murieron durante el seguimiento: 34 hombres y 19 mujeres, se reportó un incremento en la mortalidad en mujeres (TME 2.11,  $p=0.007$ ), una cantidad mayor a nuestro estudio sin embargo tuvieron un promedio de seguimiento más largo. Respecto al procedimiento quirúrgico no hubo diferencias entre la craneotomía y la cirugía transesfenoidal. Las causas de muerte fueron cardiovasculares y cáncer similar a lo que pasa en la población general.

Tomlinson y cols.<sup>4</sup> reportaron una serie de 573 pacientes en el Reino Unido con adenomas no funcionantes entre los años 1992-2000 encontrando una TME de 1.7 (99% IC, 1.34-2.15). En este estudio principalmente se valoró el impacto del hipopituitarismo en la mortalidad (al menos un eje hormonal afectado) por lo que se incluyeron pacientes con otras causas como prolactinomas, craneofaringiomas, causas idiopáticas, etc. Siendo los adenomas hipofisarios no funcionantes el 57% de la muestra. Las causas de muerte fueron cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias, la mortalidad fue mayor en mujeres (TME 2.29 vs 1.57,  $p=0.008$ ).

En el análisis univariado el tratamiento quirúrgico se asoció con mayor mortalidad (TME 1.86 vs 1.23,  $p=0.03$ ), siendo mayor en cirugía transcraneal comparada con abordaje transesfenoidal (TME 2.17 vs 1.49,  $p=0.006$ ). La edad al diagnóstico menor a 20 años y tener craneofaringioma como causa de hipopituitarismo fueron las variables con mayor mortalidad (TME 11.86 y 8.68 respectivamente). Los adenomas no funcionantes tuvieron una menor tasa de mortalidad estandarizada respecto a otras causas de hipopituitarismo. Este estudio demostró que la deficiencia del eje gonadotropo no tratada impacta en la mortalidad (TME 2.7 vs 1.28,  $p=0.001$ ) en otros

ejes hormonales y en el número acumulado de ejes afectados no se observaron resultados estadísticamente significativos. El tratamiento con radioterapia también se asoció con mayor mortalidad (TME 2.11 vs 1.5,  $p=0.004$ ).

En el análisis multivariado las mujeres tenían una mayor mortalidad (TME 1.49), la mortalidad en menores de 20 años fue mayor (TME 2.11). EL diagnóstico de craneofaringioma fue asociado con un hazard ratio de 3.7 comparado con los otros diagnósticos. La deficiencia de gonadotrofinas no tratada tuvo un hazard ratio de 1.68.

Ntali y cols.<sup>8</sup> reportaron una serie de 546 pacientes en el Reino Unido con macroadenomas no funcionantes entre 1963 y 2011 reportan una tasa de mortalidad estandarizada (TME) de 3.6. El tiempo de seguimiento promedio fue de 8 años. La cirugía transesfenoidal fue realizada en el 97.4% de los pacientes, la radioterapia fue indicada en el 29.2%. Durante el seguimiento murieron 83 pacientes: 52 hombres y 31 mujeres, la edad promedio en estos pacientes fue 76.6 años. Las muertes fueron atribuidas a causas cardio/cerebrovasculares (33.7%), infecciosas (30.1%), cáncer (28.9%), perioperatoria (1.2%), entre otras. Al final se incluyeron solo 436 pacientes con los datos clínicos, hormonales y de imagen que fueron los que se incluyeron para el cálculo de la tasa de mortalidad estandarizada que fue de 3.8. En este estudio también se observó mayor mortalidad en aquellos pacientes que recibieron radioterapia (TME 4.1 vs 3.6) y la deficiencia de hormona de crecimiento no tratada (TME 3.9 vs 3.5). La edad al diagnóstico mayor a 50 años tuvo un hazard ratio 1.10/año ( $p=0.001$ ) de incremento en la mortalidad, radioterapia tuvo un Hazard ratio de 2.21 ( $p=0.001$ ) y para la recurrencia del adenoma un hazard ratio de 1.99 ( $p=0.02$ ).

Olsson y cols.<sup>11</sup> en un estudio de 2795 pacientes del registro nacional de pacientes en Suecia con seguimiento promedio de 7 años, reportó una TME de 1.1 (95% IC, 1.0-1.2). El seguimiento promedio fue de 7 años, la media de edad al diagnóstico fue 58.4 años, el hipopituitarismo se reportó en el 54% de los pacientes, 52% recibió manejo quirúrgico y el 4% fue tratado con radioterapia. No se describe en este estudio el tamaño de los adenomas. El número de pacientes que murieron fue 475, con una TME de 1.1. Pacientes diagnosticados antes de los 40 años tenían un incremento en la mortalidad con una TME 2.68, las mujeres una tasa de mortalidad mayor en comparación con los hombres (1.29 vs 1.0,  $p=0.01$ ). En las mujeres se reportó una mayor mortalidad relacionada con hipopituitarismo y/o diabetes insípida. Pacientes

tratados con >2 cirugías o con 1 cirugía y radioterapia tuvieron una mayor mortalidad con una TME de 1.65 ( $p=0.004$ ) y solo con radioterapia reporto una TME de 2.67 ( $p=0.001$ ).

Las causas de muerte fueron infecciosas, cardiovasculares y cerebrovasculares. La radioterapia fue asociada con exceso en la mortalidad por causas cerebrovasculares y cáncer.

Nuestro estudio tiene resultados diferentes ya que no encontramos una diferencia en la mortalidad para mujeres, tampoco en los pacientes mayores a 50 años, ni en relación con deficiencias hormonales, tratamiento médico, quirúrgico y radioterapia. Si se observa mayor mortalidad en macroadenomas y adenomas gigantes. Sin embargo, en los estudios previos los estudios incluyen en su mayoría macroadenomas que se someten a cirugía hipofisaria nosotros también incluimos microadenomas que muchas veces son un hallazgo incidental siendo el 29.5%. Ningún estudio menciona las características del adenoma en la imagen de resonancia magnética ni la relación de mortalidad con adenomas gigantes. En nuestro estudio murieron 9 pacientes que corresponde al 4.5% de los pacientes estudiados. La deficiencia de hormona de crecimiento en muchos de nuestros pacientes no se trató, ya que debido al costo muchos pacientes no pueden mantener tratamiento por tiempo prolongado. Las causas de muerte en nuestra población son similares a las de la población general y lo reportado en la literatura. La gran variabilidad en las poblaciones estudiadas, las definiciones de hipopituitarismo y las dosis de sustitución en las deficiencias hormonales hacen que los resultados sean diferentes entre estudios.

### **Conclusiones:**

Presentamos en este estudio la mortalidad y factores pronósticos en hospital de especialidad en México en la cual se demuestra una baja tasa de mortalidad y en general las causas de muerte son similares a las de la población general. Los factores que encontramos estar asociados con mayor mortalidad fueron aquellos pacientes con macroadenomas y adenomas gigantes de hipófisis. No se encontró una relación entre las comorbilidades o déficit hormonal.



## ANEXOS

<b>ANEXO 1: DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES</b>		
<b>Nombre de la variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición</b>
Registro	Numérica discreta	Número nominal asignado a cada paciente
Fecha de nacimiento	Numérica discreta	Fecha de nacimiento del paciente
Edad	Numérica cuantitativa	Edad del paciente al momento del diagnóstico
Género	Numérica dicotómica	Sexo del paciente (Mujer 1, hombre 0)
Lugar de diagnóstico	Numérica dicotómica	Lugar del diagnóstico (0: FINNSZ y 1: INNSZ)
Fecha de diagnóstico	Numérica discreta	Fecha del diagnóstico por estudio de imagen que demuestre el adenoma
Peso al diagnóstico	Numérica continua	Peso en Kg al diagnóstico
Índice de masa corporal	Numérica continua	Calculo obtenido mediante la formula peso/talla al cuadrado (kg/m <sup>2</sup> )
Presión arterial sistólica	Numérica discreta	Obtenida mediante la medición con baumanometro en la consulta médica (mmHg)
Presión arterial diastólica	Numérica discreta	Obtenida mediante la medición con baumanometro en la consulta médica (mmHg)
T3 total	Numérica continua	Triyodotironina total (ng/mL)
T4 total	Numérica continua	Tiroxina total (mcg/dL)
T3 captación	Numérica continua	T3 captación expresado en porcentaje
TSH	Numérica continua	Hormona estimulante de tiroides (mUI/L)
Tiroglobulina	Numérica continua	Proteína producida por los tirocitos (ng/mL)
Hormona de crecimiento	Numérica continua	Hormona de crecimiento (ng/dL)
FSH	Numérica continua	Hormona foliculoestimulante (mUI/mL)
LH	Numérica continua	Hormona luteinizante (mUI/mL)
Prolactina	Numérica continua	Prolactina sin diluciones (ng/mL)
ACTH	Numérica continua	Hormona adrenocorticotropa (pg/ mL)

Testosterona	Numérica continua	Testosterona total en sangre (ng/mL)
Estradiol	Numérica continua	Estradiol en sangre (pg/mL)
Progesterona	Numérica continua	Progesterona en sangre (ng/mL)
IGF-1	Numérica continua	Somatomedina (ng/mL)
IGF-1 límite superior normal	Numérica continua	Limite superior de IGF-1 (ng/mL)
Cortisol matutino	Numérica continua	Nivel de cortisol en suero medido a las 08:00 horas (mcg/dL)
Cortisol libre urinario	Numérica continua	Cortisol medido en orina de 24 horas (mcg/24 h)
Subunidad alfa	Numérica continua	Glicoproteína compartida entre LH, FSH y TSH
Creatinina	Numérica continua	Creatinina en suero (mg/dL)
Glucosa	Numérica continua	Glucosa en ayuno (mg/dL)
Colesterol total	Numérica continua	Colesterol total en sangre (mg/dL)
LDL	Numérica continua	Colesterol de baja densidad (mg/dL)
HDL	Numérica continua	Colesterol de alta densidad (mg/dL)
Triglicéridos	Numérica continua	Triglicéridos en sangre (mg/dL)
AST	Numérica continua	Aspartato aminotransferasa (U/L)
ALT	Numérica continua	Alanino aminotransferasa (U/L)
Calcio	Numérica continua	Calcio en sangre (mg/dL)
Sodio	Numérica continua	Sodio en sangre (mmol/L)
Potasio	Numérica continua	Potasio en sangre (mmol/L)
Densidad urinaria	Numérica continua	Concentración de partículas en orina
Cortisol post 1 mg de dexametasona	Numérica continua	Administración de 1 mg de dexametasona a las 23:00 h, cortisol en sangre determinado a las 08:00 horas del día siguiente
Fecha de IRM al diagnóstico	Numérica discreta	Fecha de resonancia magnética al diagnóstico
Tamaño	Dicotomica	Microadenoma menor de 1 cm (0) o macroadenoma mayor a 1 cm (1)

Alto	Numérica continua	Alto en mm
Largo	Numérica continua	Largo en mm
Profundo	Numérica continua	Profundo en mm
Extensión esfenoidal	Dicotómica	Extensión anterior hacia esfenoides
Contacto con quiasma óptico	Dicotómica	Compresión del quiasma óptico
Contacto con el tallo	Dicotómica	Compresión del tallo hipofisario
Ensanchamiento del tallo hipofisario	Dicotómica	Medido por resonancia magnética > 3 mm
Desviación del tallo hipofisario	Dicotómica	Desplazamiento del tallo hipofisario por el adenoma
Invasión del seno cavernoso	Dicotómica	Invasión al seno cavernoso derecho o izquierdo
Invasión a arteria carótida	Dicotómica	Encarcelamiento de arteria carótida por el adenoma
Extensión supraselar	Dicotómica	Adenoma con extensión supraselar
Extensión paraselar	Dicotómica	Adenoma con extensión paraselar
Extensión intraselar	Dicotómica	Adenoma sin extensión fuera de silla turca
Apoplejia hipofisaria	Dicotómica	Presentación al diagnóstico con apoplejía hipofisaria
Embarazo antes del diagnóstico	Numérica discreta	Numero de embarazos antes del diagnóstico
Embarazo después del tratamiento	Numérica discreta	Número de embarazos después de tratamiento para adenoma hipofisario
Fecha de inicio de síntomas	Numérica discreta	Fecha de inicio de los síntomas
Libido	Dicotómica	Deseo de placer sexual
Pubertad	Dicotómica	Inicio de la pubertad
Depresión	Dicotómica	Diagnóstico de depresión
Disfunción eréctil	Dicotómica	Incapacidad para mantener las erecciones
Sed excesiva	Dicotómica	Aumento en la ingesta de agua libre
Orina excesiva	Dicotómica	Orina en 24 horas mayor a 3 litros
Fatiga	Dicotómica	Aumento en el cansancio
Talla baja	Dicotómica	Talla menor a la esperada para la talla blanco familiar
Cefalea	Dicotómica	Dolor de cabeza

Infertilidad	Dicotómica	Incapacidad para lograr un embarazo después de un año de mantener relaciones sexuales sin anticonceptivos al menos durante 1 año
Artralgias	Dicotómica	Dolor articular
Lactancia	Dicotómica	Lactancia materna después de embarazos previos
Irregularidades menstruales	Dicotómica	Ciclos menstruales con intervalo mayor a 3 meses
Mialgias	Dicotómica	Dolor muscular
Visión afectada	Dicotómica	Disminución de agudeza visual, diplopía, hemianopsia
Aumento de peso	Dicotómica	Aumento de peso desde el inicio de los síntomas
Pérdida de peso	Dicotómica	Aumento de peso desde el inicio de los síntomas
Adiposidad central	Dicotómica	Determinado por exploración clínica
Caída de cabello	Dicotómica	Aumento en la caída de cabello mas de lo habitual
Galactorrea	Dicotómica	Salida de secreción blanquecina por el pezón
Atrofia muscular	Dicotómica	Disminución en la masa muscular
Atrofia testicular	Dicotómica	Disminución del tamaño testicular
Hallazgo incidental en la IRM	Dicotómica	Realización de estudio de IRM por otra razón y como hallazgo incidental el adenoma
Deficiencia de GH al diagnóstico	Dicotómica	Definido como niveles de IGF-1 por debajo del límite normal para edad y sexo
Deficiencia de TSH al diagnóstico	Dicotómica	TSH inapropiadamente normal o baja en presencia de hormonas tiroideas en rango inferior al límite normal
Deficiencia de ACTH al diagnóstico	Dicotómica	Cortisol matutino menor a 1.8 mcg/dL con ACTH normal o baja
Deficiencia de estrógenos	Dicotómica	Estradiol menor a 20 pg/dL con gonadotropinas bajas
Deficiencia de testosterona	Dicotómica	Testosterona menor al límite inferior normal con gonadotropinas bajas
Deficiencia de prolactina	Dicotómica	Prolactina por debajo del límite inferior normal
Asintomático	Dicotómica	Ausencia de síntomas al diagnóstico
Panhipopituitarismo	Dicotómica	Deficiencia de todas las hormonas hipofisarias
Hipopituitarismo	Dicotómica	Deficiencia de 2 o más ejes hormonales hipofisarios
Hipopituitarismo previo por radioterapia	Dicotómica	Deficiencia de 2 o más ejes hormonales por radioterapia previa

Antecedente de cáncer	Dicotómica	Historia personal de neoplasia previa
Insuficiencia cardiaca	Dicotómica	Datos clínicos de insuficiencia cardiaca
Dislipidemia	Dicotómica	Hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia o dislipidemia mixta
Hipertensión arterial sistémica	Dicotómica	Diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica
Diabetes secundaria	Dicotómica	Diagnóstico previo de diabetes por una causa secundaria
Diabetes mellitus tipo 2	Dicotómica	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2
Diabetes mellitus tipo 1	Dicotómica	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1
Osteopenia	Dicotómica	Osteopenia demostrada por densitometría ósea (T-score en columna o cadera de -1 a -2.5)
Osteoporosis	Dicotómica	Osteoporosis demostrada por densitometría ósea (T-score en columna o cadera menor a -2.5)
Bromocriptina previo a cirugía	Dicotómica	Uso de bromocriptina antes de tratamiento quirúrgico
Cabergolina previo a cirugía	Dicotómica	Uso de cabergolina antes de tratamiento quirúrgico
Tratamiento con desmopresina	Dicotómica	Tratamiento con desmopresina previo a la cirugía por diabetes insípida
Tratamiento con testosterona	Dicotómica	Hipogonadismo hipogonadotrófico previo a la cirugía que justifique el uso de testosterona
Tratamiento con estrógenos	Dicotómica	Hipogonadismo hipogonadotrófico previo a la cirugía que justifique el uso de estrógenos
Tratamiento con esteroide	Dicotómica	Insuficiencia de corticotropo previo a la cirugía que justifique el uso de esteroide
Fecha de primera cirugía	Numérica discreta	Fecha de la realización de la cirugía hipofisaria
Tipo de cirugía	Cualitativa nominal	Tipo de procedimiento (0: sin cirugía, 1: cirugía transesfenoidal, 2: cirugía transcraneal)
Diabetes insípida postquirúrgica	Dicotómica	Diagnóstico de diabetes insípida postquirúrgica
Fistula LCR postquirúrgica	Dicotómica	Presencia de fistula de líquido cefalorraquídeo posterior a cirugía
Sangrado postquirúrgico	Dicotómica	Sangrado posterior a cirugía
Sinusitis postquirúrgica	Dicotómica	Sinusitis posterior a la cirugía demostrada por estudio de imagen

Fecha de IRM postquirúrgica	Dicotómica	Fecha de la primera resonancia magnética posterior a la cirugía
Dimensiones postquirúrgicas por IRM	Cuantitativa a continua	Dimensiones del remanente hipofisario posterior a primera cirugía
Apoplejía postquirúrgica	Dicotómica	Apoplejía observada en estudio de resonancia magnética posterior a la cirugía
Aracnoidocele postquirúrgico	Dicotómica	Aracnoidocele en resonancia magnética posterior a la cirugía
Agonista dopaminérgico postquirúrgico	Dicotómica	Tratamiento con agonista dopaminérgico posterior a la cirugía
Desmopresina posterior a cirugía	Dicotómica	Tratamiento con desmopresina previo a la cirugía por diabetes insípida
Reemplazo con testosterona posterior a cirugía	Dicotómica	Hipogonadismo hipogonadotrófico posterior a la cirugía que justifique el uso de testosterona
Reemplazo con estrógenos posterior a cirugía	Dicotómica	Hipogonadismo hipogonadotrófico posterior a la cirugía que justifique el uso de estrógenos
Reemplazo con levotiroxina posterior a cirugía	Dicotómica	Insuficiencia de tirotrópo posterior a la cirugía que justifique el uso de levotiroxina
Reemplazo con GH posterior a cirugía	Dicotómica	Insuficiencia de somatotrope posterior a la cirugía que justifique el uso de hormona de crecimiento
Reemplazo con prednisona posterior a cirugía	Dicotómica	Insuficiencia de corticotrope posterior a la cirugía que justifique el uso de esteroide
Reemplazo con hidrocortisona posterior a cirugía	Dicotómica	Insuficiencia de corticotrope posterior a la cirugía que justifique el uso de esteroide
<b>Patología</b>		
Inmunohistoquímica ACTH +	Dicotómica	Reacción de inmunohistoquímica positiva para ACTH

Inmunohistoquímica prolactina +	Dicotómica	Reacción de inmunohistoquímica positiva para prolactina
Inmunohistoquímica FSH +	Dicotómica	Reacción de inmunohistoquímica positiva para FSH
Inmunohistoquímica LH +	Dicotómica	Reacción de inmunohistoquímica positiva para LH
Inmunohistoquímica GH +	Dicotómica	Reacción de inmunohistoquímica positiva para hormona de crecimiento
Valor de Ki67	Numérica discreta	Porcentaje de índice de proliferación Ki67
<b>Seguimiento</b>		
Recaída postquirúrgica	Dicotómica	Crecimiento del adenoma en el seguimiento posterior a la cirugía
Radioterapia	Dicotómica	Tratamiento con radioterapia después de la cirugía
Fecha de inicio de radioterapia	Numérica discreta	Fecha del inicio de la radioterapia
Dosis total en Gy	Numérica discreta	Dosis total de radioterapia en Grays

## **Bibliografía:**

1. Chanson P, Wolf P. Clinically non-functioning pituitary adenomas. *Presse Med.* 2021 Dec;50(4):104086.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Mar;72(3):377-82.
3. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4268-75
4. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001 Feb 10;357(9254):425-31.
5. Chapman PR, Singhal A, Gaddamanugu S, Pratiapati V. Neuroimaging of the Pituitary Gland: Practical Anatomy and Pathology. *Radiol Clin North Am.* 2020 Nov;58(6):1115-1133.
6. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 Jul;76(3):210-9.
7. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jørgensen J, Kruse A, Stochholm K. Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary.* 2007;10(1):67-73.
8. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, Byrne JV, Cudlip S, Grossman AB, Wass JA, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2016 Feb;174(2):137-45.
9. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, Smith D, Thompson CJ, Agha A. The natural history of surgically treated but



- radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Nov;71(5):709-14.
10. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3717-26.
  11. Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson IL, Trimpou P, Johannsson G, Andersson E. Excess Mortality in Women and Young Adults With Nonfunctioning Pituitary Adenoma: A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jul;100(7):2651-8.
  12. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):203-207.
  13. Olsson DS, Trimpou P, Hallén T, Bryngelsson IL, Andersson E, Skoglund T, Bengtsson BÅ, Johannsson G, Nilsson AG. Life expectancy in patients with pituitary adenoma receiving growth hormone replacement. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jan;176(1):67-75.
  14. O'Reilly MW, Reulen RC, Gupta S, Thompson CA, Dineen R, Goulden EL, Bugg G, Pearce H, Toogood AA, Gittoes NJ, Mitchell R, Thompson CJ, Ayuk J. ACTH and gonadotropin deficiencies predict mortality in patients treated for nonfunctioning pituitary adenoma: long-term follow-up of 519 patients in two large European centres. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Nov;85(5):748-756.