

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y
TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISIARIO**

Estudio descriptivo, retrospectivo realizado en el departamento de Neurocirugía de los
Hospitales: General San Juan De Dios y Roosevelt, durante los años 2014 a 2018

**Skarlet Pamela Ruiz
María Alejandra Piox Gómez**

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISIARIO

Estudio descriptivo, retrospectivo realizado en el departamento de Neurocirugía de los
Hospitales: General San Juan De Dios y Roosevelt, durante los años 2014 a 2018

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Skarlet Pamela Ruiz

María Alejandra Piox Gómez

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2019

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Las bachilleres:

- | | | |
|-------------------------------|-----------|---------------|
| 1. Skarlet Pamela Ruiz | 200614418 | 1622467490101 |
| 2. María Alejandra Piox Gómez | 201219858 | 2294858981603 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA
DE PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISIARIO”**

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en el departamento
de Neurocirugía de los hospitales: General San Juan de Dios y Roosevelt, 2014-2018

Trabajo asesorado por el Dr. José Eleazar Girón Morales y revisado por la Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diecisiete de octubre del dos mil diecinueve

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO



El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. Skarlet Pamela Ruiz 200614418 1622467490101
2. María Alejandra Piox Gómez 201219858 2294858981603

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA
DE PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISIARIO”**

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en el departamento
de Neurocirugía de los hospitales: General San Juan de Dios y Roosevelt, 2014-2018

El cual ha sido revisado por la Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro, y al establecer que cumple con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los diecisiete días de octubre del año dos mil diecinueve.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro
Profesora Revisora
Dra. María Estela Vásquez Alfaro
MÉDICA PEDIATRA
Col. 12,910




César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

Vo.Bo.
Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 15 de octubre del 2019

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotras:

1. Skarlet Pamela Ruiz
2. María Alejandra Piox Gómez



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA
DE PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISIARIO"**

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en el departamento
de Neurocirugía de los hospitales: General San Juan de Dios y Roosevelt, 2014-2018

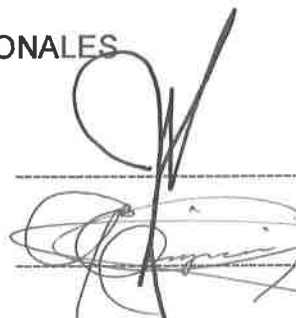
Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad
y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de
las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. José Eleazar Girón Morales

Revisora: Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado

Registro de personal 20040392



Dr. José E. Girón
Medicina Interna-Endocrinología
Col. 14,384

Dra. Ana Eugenia Palencia
Médico y Cirujano
Colegiado No. 5931



Vo.Bo.
Dr. César Oswaldo García García, Coordinador

AGRADECIMIENTOS

A nuestro asesor, Dr. José Eleazar Girón Morales

Por su apoyo, dedicación y tiempo a la elaboración de nuestro trabajo.

A nuestra revisora, Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado

Por su compromiso, preocupación y empeño a favor de nuestro trabajo.

A nuestro co-asesor Dr. Jaime Hernández Ola y Dr. Julio Roberto Gatica Gálvez

Por ser un apoyo, brindarnos sabias enseñanzas y orientaciones durante la elaboración de nuestro trabajo.

A la Facultad de Ciencias Médicas

Por enseñarnos amar la medicina y formarnos para competir con los médicos del mundo.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por ser nuestra casa de estudios y brindarnos la oportunidad de formarnos como profesionales.

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen María

Por iluminar mi camino y haberme permitido alcanzar una meta más en mi vida, por darme salud para lograr mis objetivos y por haber puesto a mi lado a aquellas personas que han sido un apoyo y compañía.

A mi abuela

Por ser mi ángel en el cielo que cuida y protege mi camino, por haberme enseñado a ser responsable, por ser mi mayor inspiración y ejemplo a seguir, y sobre todo, por creer siempre en mí.

A mi madre

Por ser el pilar fundamental en todo lo que hago, por su apoyo incondicional mantenido a través del tiempo, pero más que nada, por su amor.

A mi hermana, primo y tía

Por apoyarme en todo momento, por sus consejos, valores y motivación constante.

A mis amigos

Por su apoyo y cariño sincero en cada momento bueno o malo de nuestras vidas.

Skarlet Pamela Ruiz

DEDICATORIA

A Dios

Por la vida, la sabiduría y fortaleza para terminar mi carrera, a la Virgencita por interceder por mí ante su hijo y bendecirme.

A mi papá

Manuel Piox, por siempre estar para mí, por tu paciencia, amor, apoyo y por demostrarme que todo se logra con esfuerzo y trabajo, nunca voy a terminar de agradecerte por apoyarme tanto, has sido un modelo de padre inigualable, te amo.

A mi mamita

Olga Gómez, por enseñarme a no rendirme y alcanzar mis sueños, por tu amor incondicional y cuidar de mí aún en la distancia, te amo mamita, todo lo que hoy soy es gracias a tu amor al educarme.

Este triunfo es para ustedes.

A mis hermanos

Manuel por su apoyo y cariño, Mayra por ser un gran ejemplo para mí y siempre aconsejarme, Mariela por escucharme y acompañarme, Marlen por estar siempre conmigo y ser mi amiga de vida. Los amo

A mis abuelitos

Que ya no están para celebrar conmigo sé que siempre me acompañan, a mi familia y mis primos por su amor, apoyo y darme ánimo, durante mi carrera.

A padre Herman

Por ser mi guía espiritual, por su paciencia aconsejándome, su apoyo y cariño.

A mis amigos

Anayansy, Dorita, Mynor, Vico, Cynthia, Martita, Frane, Cindy, Kevin, Pame por ser incondicionales desde que nuestros caminos se cruzaron, por su apoyo, cariño. Al resto de mis amigos de la iglesia, universidad y colegio por siempre darme ánimos y apoyarme.

María Alejandra Piox Gómez

Responsabilidad del trabajo de graduación

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la caracterización sociodemográfica, clínica y terapéutica de pacientes con adenoma hipofisiario del departamento de neurocirugía de los hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt durante los años 2014 a 2018. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo retrospectivo, con análisis estadístico univariado y aval del Comité de Bioética en Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas. **RESULTADOS:** La edad mediana fue de 45 años (RIC 35-55), femenino 57.26 % (67), del departamento de Guatemala 35.04 % (41); ama de casa 43.59 % (51), reportó cefalea 79.48 % (93), disminución de agudeza visual 73.50 % (86), alteración hormonal 86.33% (101), prolactina mediana 37.97 nanogramos por decilitro, (RIC 26.88-116.87), con resonancia magnética nuclear 72.65 % (85), cuya complicación fue hipotiroidismo 15.38 % (18) y ceguera de uno o ambos ojos 11.1 % (13), recibió tratamiento quirúrgico con craneotomía 47.72 % (57). **CONCLUSIONES:** De los pacientes con adenoma hipofisiario casi 8 de cada 10 presentó cefalea y disminución de la agudeza visual, casi 9 de cada 10 reportó alteración en valores hormonales con prolactina mediana de 37.97 nanogramos por decilitro, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, triyodotironina libre, tetrayodotironina libre, hormona estimulante de la tiroides, cortisol, testosterona y hormona adrenocorticotropica por debajo de los valores de referencia, 7 de cada 10 registró resonancia magnética nuclear; 9 de cada 10 recibió tratamiento quirúrgico del cual, 4 de cada 10 fue por craneotomía; casi 2 de cada 10 presentó como complicación, hipotiroidismo, ceguera de uno o ambos ojos.

Palabras clave: hipofisis, adenoma, prolactina, craneotomía.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	MARCO DE REFERENCIA	7
2.1	Marco de antecedentes	7
2.1.1	Nivel mundial	7
2.1.2	Nivel continente americano	9
2.1.3	Nivel nacional	11
2.2	Marco referencial	12
2.2.1	Epidemiología	12
2.2.2	Anatomía	14
2.2.3	Fisiología	14
2.2.4	Patogénesis	16
2.2.5	Clasificación	16
2.2.6	Manifestaciones clínicas	19
2.2.7	Diagnóstico	21
2.2.8	Tratamiento	24
2.2.9	Complicaciones	28
2.3	Marco teórico	29
2.3.1	Teoría enzimática	29
2.3.2	Teoría genética	30
2.4	Marco conceptual	33
2.5	Marco geográfico	35
2.6	Marco institucional	36
2.7	Marco legal	37
3.	OBJETIVOS	39
4.	POBLACIÓN Y MÉTODOS	41
4.1	Tipo y diseño de investigación	41
4.2	Unidad de análisis y de información	41
4.3	Población y muestra	41
4.4	Selección de sujetos a estudios	42
4.5	Definición y operacionalización de las variables	43
4.6	Recolección de datos	49

4.7	Procesamiento y análisis de datos.....	50
4.8	Alcances y límites de la investigación	51
4.9	Aspectos éticos de la investigación.....	51
5.	RESULTADOS	53
6.	DISCUSIÓN	57
7.	CONCLUSIONES	61
8.	RECOMENDACIONES	63
9.	APORTES	65
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
11.	ANEXOS	77
	Anexo 11.1 Instrumento de recolección de datos	77
	Anexo 11.2 Valores de referencia perfil hormonal	79
	Anexo 11.3 Características sociodemográficas y clínicas.....	81

1. INTRODUCCIÓN

La hipófisis es una glándula intracraneal que desempeña un papel central en el sistema regulador endocrino del ser humano, su lóbulo anterior llamado adenohipófisis es el encargado de la síntesis y secreción de diferentes hormonas y habitualmente se ve afectado por lesiones ocupantes, siendo el adenoma hipofisario (AH) el tumor benigno más frecuente a nivel selar, representando el 10 al 20 % de todos los tumores intracraneales.¹

Las manifestaciones clínicas de estos tumores son variables, debido a la hipo o hipersecreción hormonal y a los efectos de masa por compromiso local que afecta estructuras adyacentes (nervios craneales del seno cavernoso y nervio óptico), por lo que, el diagnóstico debe realizarse con un enfoque multidisciplinario con neurocirujanos, neurooftalmólogos, endocrinólogos, radioterapeutas, entre otros, para establecer un tratamiento médico y quirúrgico adecuado; la tendencia de recidivas de estas lesiones ya sea en el corto o largo plazo muestra la necesidad de un seguimiento estrecho y prolongado en el tiempo, así mismo, las posibles complicaciones por esta patología causan un aumento en la morbilidad y mortalidad en quienes las padecen.^{1,2}

El conocimiento de la epidemiología del adenoma hipofisario es limitado debido a los escasos estudios realizados sobre su incidencia; sin embargo, en la última década han aumentado los reportes acerca de este tema determinando el aumento sucesivo de esta enfermedad, llegando a representar el 67.2 % de los desórdenes hipofisarios registrado a nivel mundial.³

Estudios han demostrado una importancia social de la enfermedad; en el año 2011 Bernays R, Schmid C, Landau K, Brändle M, Möller D, realizaron un estudio retrospectivo en Alemania con el objetivo describir el comportamiento de esta enfermedad; evaluaron 574 expedientes clínicos de pacientes con AH en los cuales el 55 % fue del sexo femenino y el 45 % del sexo masculino; la edad promedio de enfermedad fue de 53 años; en cuanto a lugar de procedencia el 45 % fue originario del área norte del país, mientras que el 40 % fue del área central y el 15 % del área sur; el 32 % fue trabajador de oficina, el 28 % tuvo trabajo en industria manufacturera, el 20 % presentó exposición constante a radiación; las manifestación clínicas reportadas con mayor frecuencia fueron la cefalea, disminución visual, ptosis, fatiga y debilidad; en los estudios de imagen la resonancia magnética fue utilizada en un 95 % evidenciando el 65 % de adenomas como macroadenomas y el 35 % como microadenomas.⁴

Un estudio retrospectivo realizado en 2015 por Al-Dahmani K et al., con el fin de determinar la epidemiología de adenoma hipofisiario en Scotia, Canadá mostró que de 1107 pacientes estudiados por masas sellares el 83 % presentó adenoma hipofisiario, en una edad promedio de 44 años y predominio en el sexo femenino con un 62 %; en cuanto al tipo de tumor, el 34.3 % correspondió a prolactinomas, el 6.5 % adenomas somatotropos, 3.8 % adenomas corticotropos, y el 38.4 % fue adenoma no funcional; en cuanto a la presencia de proceso ocupativo evidenciado por resonancia magnética el 52.3 % fue una masa mayor de 10 mm; las manifestaciones clínicas más comunes fueron cefalea, pérdida de la visión; fatiga, amenorrea, galactorrea y aumento de peso; deficiencias hormonales secundarias fueron encontradas en un 19.6 % siendo las más comunes hipogonadismo con niveles de hormona luteinizante por debajo de 2 mUI/ ml en mujeres y menores de 0.6 mUI/ ml en hombres, hipotiroidismo con niveles de tetrayodotironina libre de 0.5 ng/ dl y hormona estimulante de la tiroides de 0.1 uIU/ ml y deficiencia de hormona del crecimiento con niveles menores a 0.4 ng/ ml.⁵

El tratamiento de este tipo de tumores va dirigido a corregir y restaurar la función hipofisiaria principalmente a través de una cirugía, o como es el caso de los prolactinomas y adenomas somatotropos con tratamiento farmacológico, por lo que, contar con centros especializados en atención neuroquirúrgica y endocrinológica es esencial para disminuir la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.¹

En el año 2013 Lonser R, Wind J, Nieman L, Weil R, DeVroom H, Oldfield E, realizaron un estudio en el estado de México con el fin de determinar las complicaciones de los pacientes con adenoma corticotropo; evaluaron 200 pacientes con esta patología, 53 % mujeres y 47 % hombres, en una edad promedio de 32 años; las manifestaciones clínicas reportadas con mayor frecuencia fueron cefalea, aumento de peso, fatiga y alteración del sueño; se utilizó la resonancia magnética en todos los casos evidenciando un 50 % macroadenoma y un 50% microadenoma; la alteración de hormona adrenocorticotropa se identificó en un 60 % con nivel de 60 a 70 pg/ml; los pacientes que alcanzaron la remisión completa luego de la cirugía transesfenoidal endonasal fue el 98 %, teniendo como principal complicación posquirúrgica la diabetes insípida e hipocortisolismo los cuales resolvieron dentro de la primera semana postcirugía; los adenomas recidivantes fueron referidos para radioterapia complementaria, complicaciones endocrinas y visuales se resolvieron en un 98 % luego de 12 meses de seguimiento.⁶

En el año 2015 Cecenarro A, Fantón R, Etario P, Roque P, Estario M, realizaron un estudio retrospectivo en Córdoba, Argentina con el objetivo de analizar las características clínicas del adenoma hipofisiario; se evaluaron 102 registros clínicos de los cuales el 63 % correspondió al sexo femenino; el 74.4 % se encontró en una edad promedio de 41 años; el 22 % indicó ser trabajador de oficina; 20 % trabajador de industria manufacturera, trabajador del campo un 18 %, menos del 10 % refirió exposición constante a radiación; el 28 % de los tumores reportados fue prolactinoma con niveles de prolactina de 300 ng/ ml, adenoma somatotropo fue un 11.8 % con niveles de hormona del crecimiento mayores a 2 ng/ml y adenoma no funcional un 54 % sin alteraciones hormonales; las manifestaciones clínicas reportadas en mayor frecuencia fueron cefalea, galactorrea, aumento de peso, disminución visual y diplopía; se realizó resonancia magnética en un 85 % de los casos y tomografía computarizada en un 15 % como estudios de apoyo diagnóstico; un 70 % de los casos fue tratado con cirugía, el 65 % de los prolactinomas fue tratado con carbegolina, se realizó radioterapia en un 30 % de los casos.⁷

En los últimos años se ha podido evidenciar que la prevalencia de los adenomas hipofisiarios ha ido en aumento, a nivel mundial se reporta actualmente una prevalencia de 22 por cada 100 000 habitantes.²

En el año 2015 Zhu X et al., realizaron un estudio en el Hospital Huashan en China con el fin de caracterizar a los pacientes con adenoma hipofisiario; evaluaron 2021 pacientes con esta patología de los cuales el 53.2 % fue del sexo femenino y 46.8 % del sexo masculino; la edad promedio de la enfermedad fue de 50 años; el 40 % fue del área norte de país, el 36 % del área sur y el 35 % del área central; el 39 % de las mujeres reportó ser amas de casa, 35 % fue trabajador de oficina, el 28 % trabajó con exposición a radiación, menos del 10 % fue empleado de industrias manufacturera; en cuanto al tipo de tumor el 24.5 % fue prolactinoma, el 10.2 % adenoma somatotropo, el 9 % adenoma gonadotropo; las tres manifestaciones clínicas más comunes fueron cefalea, disminución visual y fatiga; el 100 % de los casos fue tratado con cirugía transesfenoidal endonasal.⁸

En el año 2017 Rojas D, realizó un meta análisis en Chile con el objetivo de determinar la prevalencia de esta enfermedad, se reportó una prevalencia estimada de 16.7 % con predominio en el sexo femenino y una edad promedio de 38 años; las manifestaciones clínicas más habituales fueron cefalea, diplopía, disminución de la visión, alteraciones del sueño, debilidad, fatiga y aumento de peso; los prolactinomas fueron los más comunes en un 45 % con niveles de prolactina de 300 ng/ml, adenomas somatotropos en un 15 % con niveles de

hormona de crecimiento de 3 ng/ ml, adenomas no funcionales en un 40 % sin evidencia de alteración hormonal ni manifestaciones clínicas evidentes; en el 100 % de los casos se usó la resonancia magnética como estudio de imagen diagnóstico; en cuanto al tratamiento la cirugía transesfenoidal endonasal mostró una reducción del volumen tumoral del 80 al 95 %, siendo la tasa de recidiva en un 10 % la cual requirió radioterapia complementaria; el 15 % de los prolactinomas fue tratado con carbegolina y el 5 % de adenomas somatotropos con ocreotide; las complicaciones evidenciadas durante el seguimiento fueron hipopituitarismo y alteraciones visuales las cuales mejoraron meses después del seguimiento.³

Como puede observarse los estudios anteriores evalúan el comportamiento de la enfermedad, con lo cual, se ha podido evidenciar que la prevalencia del adenoma hipofisiario ha ido en aumento; sin embargo, en Guatemala se desconoce la incidencia anual de este tipo de patología ya que los datos del departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) reportan casos de tumores intracraneales no especificados, siendo para 2010 un total de 2315 casos; para los años 2004 a 2011 el departamento de estadística del Hospital Roosevelt reportó 561 tumores cerebrales sin especificación de localización y tipo de tumor, en dicho centro asistencial en los años 2008 al 2009 reportó 23 casos de adenoma hipofisiario.⁹

Para los años 2010 al 2011 en el Hospital General San Juan de Dios se reportó un total de 32 casos por esta patología, en ese mismo periodo el Hospital Roosevelt registró un total de 26 casos; informes en ambos hospitales indicaron que este tipo de tumor se presentó con mayor prevalencia en una edad promedio de 48 años, afectando más al sexo femenino, sin distinción en la ocupación o áreas geográficas del país.^{9,10}

En el Hospital General San Juan de Dios en el año 2015, Mayen P, determinó las complicaciones más comunes de esta enfermedad; reportando la diabetes insípida como la complicación más común con una incidencia de 18.75 %.¹⁰

Con base a lo anterior surge la interrogante: ¿Cuál es la caracterización sociodemográfica, clínica y terapéutica de pacientes con adenoma hipofisiario del departamento de neurocirugía de los Hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt durante los años 2014 a 2018?, para resolverla se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, en el cual se aplicó la técnica de revisión sistemática exhaustiva de expedientes clínicos y se trasladó la información al instrumento de recolección de datos, el cual, permitió describir las características sociodemográficas (edad, sexo, ocupación, lugar de procedencia), clínicas (síntomas, alteración

de pruebas hormonales, presencia de proceso ocupativo en estudios de imagen, complicaciones) y terapéuticas (tratamiento farmacológico, quirúrgico o radiológico) de este tipo de pacientes con la finalidad de evidenciar la enfermedad como un problema complejo de salud no reportado, que llevó al aumento de la morbilidad y mortalidad de la población adulta económicamente activa, datos sociodemográficos, clínicos y terapéuticos son fundamentales para un sistema de salud pública que cuenta con pocos centros hospitalarios de cuarto nivel especializados y con capacidad resolutive de una intervención neuroquirúrgica.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Marco de antecedentes

2.1.1 Nivel mundial

La interpretación del comportamiento de los adenomas hipofisarios a nivel mundial es compleja debido al número limitado de estudios sobre su incidencia, son lesiones frecuentes, representan aproximadamente el 20 % de todas las neoplasias intracraneales primarias, constituyendo la tercera neoplasia por orden de frecuencia, detrás de gliomas y meningiomas.⁹

La incidencia por edad y sexo varía según el tipo de tumor, en general, los adenomas de la hipófisis son tumores de adultos que afectan entre la tercera y sexta década; menos del 10 % se presenta en niños, no se han realizado estudios concluyentes sobre una influencia geográfica u ocupacional en la presentación de la enfermedad, aunque se indica que aquellas personas con una vida sedentaria tienen un mayor riesgo de desarrollarla.^{9,11}

A nivel mundial los adenomas hipofisarios no funcionales constituyen el 15 al 54 % de todos los adenomas, representando el otro 50 % los adenomas funcionales de los cuales, los prolactinomas representan el 32 al 66 % teniendo un predominio femenino de 4.5:1, los adenomas somatotropos representan el 8 al 16 % teniendo un predominio masculino de 2:1, adenomas corticotropos forman el 2 al 6 % presentándose principalmente en mujeres, y en menor frecuencia se presentan los adenomas tirotropos con menos del 1 % de los casos; la mayoría de los adenomas gonadotropos son no funcionales siendo más comunes en hombres mayores de 50 años.²

En la última década se han incrementado los estudios en esta patología demostrando el aumento en el número de casos y los costos asociados por su tratamiento y manejo, en 1991 se reportó una incidencia de 1.1 casos por cada 100 000 habitantes a nivel mundial, con la introducción de los estudios de imagen por resonancia magnética, en el año 2007, se aumentó la incidencia a 4 casos por cada 100 000 habitantes.¹²

En Suecia, en el año 2014 Tjornstrand A et al., realizaron un estudio con el fin de determinar la incidencia de adenoma hipofisario en el occidente de dicho país; evaluaron 592 pacientes con masas cerebrales, en los cuales se evidenció una incidencia total de adenomas hipofisarios de 3.9 por cada 100 000 habitantes, para hombres la incidencia fue de 3.3 por cada 100 000 y 4.7 por cada 100 000 en mujeres; la edad promedio fue de 24 a 34 años para

mujeres, en el caso de los hombres se evidenció que la incidencia aumentaba con la edad; los adenomas no funcionales fueron los más comunes con un 54 %, seguidos por los prolactinomas en un 32 %, adenomas somatotropos en un 9 %, adenomas corticotropos con un 4 %, y adenomas productores de tiotropina en un 0.7 %; estudios de resonancia magnética fueron realizados en todos los casos encontrando macroadenomas en un 65 % y microadenomas en un 33 %; las manifestaciones clínicas reportadas principalmente fueron cefalea, disminución visual, diplopía y ptosis; el tratamiento quirúrgico se realizó en un 85 % de los casos, únicamente el 20 % de los prolactinomas y 8 % de los adenomas somatotropos fue tratado con carbegolina y ocreotide respectivamente.¹²

Un estudio realizado en Islandia por Thorsson A et al., en el año 2015 determinó el comportamiento de adenomas hipofisarios en dicha región, se evaluaron 471 pacientes, 190 hombres y 281 mujeres; la prevalencia total fue de 115.57 por cada 100 000 habitantes; la prevalencia final en mujeres fue de 72.08 por cada 100 000 y en hombres fue de 43.49 por cada 100 000; la edad promedio de diagnóstico fue de 44 años; el 60 % de los casos se presentó en personas con actividades de oficina sin distinción de área geográfica de origen; los adenomas no funcionales fueron los más comúnmente diagnosticados con un 43.1 %, seguidos de los prolactinomas en un 39.9 %, adenomas somatotropos en un 11.3 % y adenomas corticotropos en un 5.7 %; en cuanto a proceso ocupativo evidenciado por resonancia magnética los macroadenomas fueron más comunes que los microadenomas con un 54.8 % vs 41.2 % respectivamente; las manifestaciones clínicas reportadas fueron cefalea, alteración del sueño, fatiga y aumento de peso; la cirugía transesfenoidal endonasal fue de elección en todos los casos.¹³

En cuanto a alteración de pruebas hormonales por este tipo de tumores en Japón en el año 2016 Tamada D, Kitamura T, Saitoh Y, Otsuki S, Shimomura I, evaluaron a 105 pacientes con diagnóstico de AH con el fin de determinar la prevalencia de síndrome de Cushing subclínico en esta población, del total de pacientes evaluados el 46 % presentó un adenoma funcional y el 54 % un adenoma no funcional; el 4.8 % de los pacientes reportó síndrome de Cushing subclínico como complicación con niveles de cortisol sérico en pm mayor a 5.0 µg/ dl y niveles de cortisol en orina de 24 horas mayores de 60 µg/ dl; en cuanto a la resolución de la misma, la cirugía endoscópica endonasal-transesfenoidal logró mejorar significativamente el cuadro clínico en más del 90 % de los casos, siendo la complicación más frecuente hipopituitarismo el cual resolvió meses después del seguimiento.¹⁴

Un estudio realizado en Suecia en el año 2017 por Nilsson A et al., con el objetivo de determinar la proporción de tumores malignos como complicación en pacientes con AH mostró un aumento del riesgo de desarrollar tumores malignos en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionales, determinando una incidencia en los mismos de 5.83 de neoplasias malignas cerebrales por cada 1000 casos, y una incidencia de neoplasias malignas de piel de 1.99 por cada 1000 casos, con lo cual, el diagnóstico oportuno de este tipo de adenomas se vuelve importante en la evolución de la enfermedad.¹⁵

Un estudio realizado en Basrah, Iraq por Mansour A et al., en el año 2018 con el objetivo de describir el comportamiento de adenomas hipofisarios en este país, mostró que dicha enfermedad representó el 67.2 % de los desórdenes hipofisarios registrados; un total de 232 pacientes fueron incluidos en el estudio, el 57 % mujeres, 43 % hombres; la edad promedio para ambos sexos fue de 38 años; el 48 % fue originario del área rural del país; el adenoma somatotropo fue el más común en un 41 % con niveles de hormona del crecimiento de 3- 5 ng/dl, seguido del adenoma no funcional en un 31.4 % y prolactinoma en un 26.9 % con niveles de prolactina en 250 a 300 ng/ml; menos de las dos terceras partes de adenomas se reportó como macroadenomas en estudios de resonancia magnética; en este estudio los adenomas secretores de hormona del crecimiento y prolactinomas fueron tratados principalmente con terapia farmacológica con un 71.4 % y 76.1 % respectivamente, el resto de adenomas recibieron un tratamiento quirúrgico, 28.8 % con cirugía endoscópica endonasal- transesfenoidal y 3.2 % con radiocirugía estereotáctica.¹¹

2.1.2 Nivel continente americano

En América son pocos los datos acerca de la incidencia de esta enfermedad, en Colombia en el año 2010 Tovar H, Rojas W, evaluaron 400 historias clínicas de pacientes con tumores hipofisarios con el fin de caracterizar la presencia de adenomas somatotropos; del total de pacientes evaluados el 4 % correspondía a esta enfermedad, el 96 % representó el resto de adenomas hipofisarios siendo el prolactinoma el más frecuente con un 46 % seguido de los adenomas no funcionales con un 32 %; en el caso de los adenomas somatotropos se encontró una mayor frecuencia en el sexo femenino y el rango de edad promedio fue de 25 años para ambos géneros; los signos y síntomas más frecuentes que motivaron la consulta fueron cambios en la apariencia física, prognatismo, cefalea, diplopía y disminución visual; el diagnóstico por imagen se realizó en un 96 % con resonancia nuclear magnética contrastada evidenciando un macroadenoma en un 66 %; al 92 % de los pacientes se les realizó cirugía siendo el abordaje más usual el transesfenoidal; en cuanto al tratamiento farmacológico el más

común fue con análogos de somatostatina (octreótide) y recibieron radioterapia complementaria al tratamiento médico 50 % de los pacientes.¹⁶

En Bolivia en el año 2012 Castro M, Contreras F, analizaron retrospectivamente 86 resonancias magnéticas de la región selar con el fin de determinar las características de los adenomas hipofisarios, de los 86 pacientes del estudio 72 eran mujeres y 14 hombres, con un promedio de 43 años; el 37 % fue originario del área norte del país, 32 % del área sur y 31 % del área central; 67.5 % de las resonancias evidenció adenoma hipofisario, de estos el 51.1 % fue tipo microadenoma y el 48.3 % macroadenoma; el 53.3 % de los microadenomas y el 14.3 % de los macroadenomas presentó hiperprolactinemia con niveles de prolactina mayores a 200 ng/ml; el 85.7 % de los macroadenomas y en el 10 % de los microadenomas produjo desplazamiento del quiasma óptico y el 64.3 % de los macroadenomas y el 20.7 % de los microadenomas invadió el seno cavernoso y desvió el tallo hipofisario.¹⁷

En Chile en el año 2017 Henríquez M, Monnier B, Ortiz E, Nicklas L, Henríquez S, estudiaron a 14 pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario con el propósito de determinar el riesgo de recidivas en esta población, de los 14 pacientes evaluados, 7 fueron de sexo masculino y 7 femeninos, con un promedio de edad de 50 años; 32 % fue trabajador de oficina, 30 % trabajador del campo, 15 % indicó exposición constante a radiación; en relación al tipo de tumor 13 pacientes presentaron macroadenomas y 1 paciente microadenoma funcionante; 4 pacientes habían sido intervenidos previamente, 3 en una ocasión por vía transcraneal, otro en dos oportunidades bajo esta misma vía; en todos estos casos, en sus controles sucesivos se comprobó la presencia de recidivas tumorales siendo necesario iniciar un tratamiento con radioterapia evidenciando como complicación principal alteraciones visuales como hemianopsia y ceguera.¹⁸

Un estudio realizado en Chicago en el año 2017 por Molitch M, con el objetivo de determinar el comportamiento de adenomas hipofisarios en dicha región registró una prevalencia de 1 caso por cada 865 adultos; aproximadamente el 50 % de los casos correspondía a microadenomas y 50 % a macroadenomas evidenciados por estudios con resonancia magnética; los efectos de masa más comúnmente reportados fueron cefalea, fatiga, debilidad, amenorrea, ptosis, diplopía y disminución visual; los prolactinomas representaron el 32 al 66 % de los adenomas funcionales, seguidos por adenomas somatotropos con un 8 al 16 %, adenomas corticotropos en un 2 al 6 % y tumores tiotropos en un 1 %; los adenomas no funcionales se presentaron en un 15 al 54 % de los casos; la cirugía transesfenoidal fue el

tratamiento inicial para todos los tumores excepto para los prolactinomas los cuales fueron tratados con carbegolina.¹⁹

2.1.3 Nivel nacional

Para Guatemala, se desconoce la incidencia anual de adenomas hipofisarios debido a que los datos que se encuentran en las bases de datos oficiales del país, como el Sistema de Información Gerencial en Salud (SIGSA) y departamento de Epidemiología del MSPAS reportan casos de tumores no especificando localización o tipo, respecto a esto, se identificaron a nivel nacional 2315 casos de tumores para el año 2010; no se registraron datos para el año 2018 ni para años anteriores.²⁰

Los casos de mortalidad a causa de adenomas hipofisarios a nivel nacional también se desconocen, las memorias anuales de los años 2008 al 2010 del departamento de epidemiología del MSPAS solamente registran dos casos de mortalidad por tumor cerebral en infantes de 1 a 4 años, no hay datos de años posteriores ni tasa de mortalidad en adultos.²⁰

En las bases de datos oficiales del país no se reporta la morbilidad/ mortalidad de los hospitales por este tipo de enfermedad, según el departamento de estadística del Hospital Roosevelt para los años 2004 a 2011 se reportaron 561 tumores cerebrales sin especificación de localización y tipo de tumor; en dicho centro asistencial para los años 2008 al 2009 se reportaron 23 casos de adenoma hipofisario aumentando la cifra a 26 casos para los años 2010 al 2011.⁹

Un estudio descriptivo realizado en dicho centro asistencial en el año 2014 por Salgado P, con el objetivo de determinar la incidencia de esta enfermedad reportó 26 pacientes intervenidos quirúrgicamente para el periodo 2010 a 2011, un 58 % fue de sexo femenino y un 42 % de sexo masculino, la distribución por rango de edad fue de pacientes de 12 a 30 años con un 35 % y de 31 a 65 años un 65 %; los adenomas hipofisarios no funcionantes se encontraron en un 58 % y los adenomas hipofisarios funcionantes en un 42 %; la disminución de la agudeza visual y la cefalea fueron los signos y síntomas más frecuentes presentándose en más del 75 %; todos los casos fueron diagnosticados a través de resonancia magnética; todos los adenomas fueron intervenidos quirúrgicamente a través de la vía transesfenoidal a excepción de los prolactinomas que son tratados inicialmente en la unidad de endocrinología; la complicación postoperatoria inmediata más frecuente fue la diabetes insípida con una incidencia de 4 por cada 10 pacientes intervenidos.⁹

En el hospital General San Juan de Dios en el año 2015 Mayen P, realizó un estudio con el fin de determinar las complicaciones más comunes en pacientes con esta patología durante los años 2010 a 2012, de los 32 pacientes intervenidos quirúrgicamente por adenoma hipofisiario el 34 % fue de sexo masculino y el 66 % de sexo femenino, la edad de los pacientes osciló entre 16 años y 74 años, con una media de 45 años; los macroadenomas fueron los más prevalentes con un 96.87 % de los casos; la cefalea fue la sintomatología más prevalente; la diabetes insípida tuvo una incidencia de 18.75 %, la resección de adenomas hipofisarios recidivantes representó el 18.75 % y las alteraciones ópticas fueron el 91 % de complicaciones asociadas.¹⁰

2.2 Marco referencial

Los tumores hipofisarios se definen como neoplasias localizadas en la silla turca o región selar, usualmente se presentan con síntomas neurológicos, anormalidades hormonales, o incluso pueden ser hallazgos incidentales en resonancias magnéticas, son la causa más común de las masas selares, siendo usualmente indolentes y benignos.^{1,13}

Son enfermedades de consulta al neurólogo, neurocirujano, oftalmólogo, endocrinólogo o incluso psiquiatra, la amplia variabilidad en el espectro de presentación, así como su particularidad de afectar no solo las estructuras nerviosas adyacentes (nervios craneales del seno cavernoso y nervios ópticos), sino que también muchas veces presentarse con síndromes endocrinológicos característicos ya sea por hipersecreción o por déficit de hormonas, hace que estas lesiones sean un desafío para neurocirujanos, neurólogos, endocrinólogos y neurooftalmólogos.^{1,9}

2.2.1 Epidemiología

La interpretación de la epidemiología de los adenomas hipofisarios es compleja debido al número limitado de estudios en los pacientes con esta enfermedad, la incidencia por sexo y edad difiere en el tipo de tumor, sin embargo, en más del 80 % de casos los adenomas de la hipófisis afectan a personas entre la tercera y sexta década de vida; la presentación en niños y adolescentes es menor al 10 %.⁹

En general los adenomas hipofisarios funcionales representan el 50 % de todos los adenomas hipofisarios, de los cuales el 40 al 60 % corresponde a prolactinomas con un predominio en el sexo femenino, los adenomas secretores de hormona del crecimiento representan el 10 al 15 % teniendo un predominio masculino, adenomas secretores de hormona

adrenocorticotropica forman el 2 al 6 % presentándose principalmente en mujeres, y en menor frecuencia se presentan los adenomas secretores de tiotropina con menos del 1 % de los casos; los adenomas no funcionales constituyen el 45 al 54 % de los adenomas hipofisarios, siendo en su mayoría adenomas gonadotropos más comunes en hombres mayores de 50 años.²

Son pocos los datos sociodemográficos de la enfermedad, en el año 2015 Leistner S et al., realizaron un estudio en Gran Bretaña con el fin de describir la patología en la región; evaluaron a 247 pacientes de los cuales el 62 % fue de sexo femenino y el 38 % del sexo masculino; la edad promedio fue de 53 años; la distribución geográfica fue homogénea entre el área norte, sur y centro del país; en relación a su ocupación el 18 % indicó exposición constante a radiación, el 25 % fue trabajador sedentario; el 26 % trabajador de industria manufacturera, el 28 % de las mujeres afectadas reportó ser ama de casa; en cuanto al tipo de tumor el 30 % presentó prolactinomas, el 25 % adenomas somatotropos, el 23 % adenomas corticotropos y el 21 % adenomas no funcionales.²¹

En el año 2015 Zhu X et al., realizaron un estudio en el Hospital Huashan en China con el fin de establecer datos sociodemográficos, función endocrina, manifestaciones clínicas y resultados de imagen de pacientes con adenoma hipofisiario; evaluaron 2021 pacientes con esta patología de los cuales el 53.2 % fue del sexo femenino y 46.8 % del sexo masculino; la edad promedio de la enfermedad fue de 50 años; el 40 % fue del área norte de país, el 36 % del área sur y el 35 % del área central; el 39 % de las mujeres reportó ser amas de casa, 35 % trabajadores de oficina, el 28 % trabajó con exposición a radiación, menos del 10 % fue empleado de industria manufacturera; los tres síntomas más reportados fueron cefalea, disminución visual y fatiga; el 24.5 % reportó prolactinoma con niveles de prolactina mayor a 200 ng/ ml, el 10.2 % adenomas secretores de hormona del crecimiento con niveles de cortisol urinario mayores a 80 µg/ dl, el 9 % adenomas gonadotropos con niveles de FSH por debajo de 2 mUI/ ml; en los estudios de imagen el 54.5 % presentó microadenomas y el 45.5 % macroadenomas.⁸

En el año 2017 Wiedmann M et al., realizaron un estudio en Noruega con el fin de establecer una relación ocupacional y el riesgo de desarrollar adenoma hipofisiario, evaluaron 1071 pacientes con este diagnóstico de los cuales el 44 % fue del sexo femenino y el 66 % del sexo masculino; la edad promedio para ambos sexos fue de 35 años; del total de pacientes evaluados el 31 % indicó tener un estilo de vida sedentario con profesiones que les implicaba

permanecer sentados largas horas del día, el consumo de comida rápida diariamente y el poco acceso a una actividad física, el 9 % de los casos reportó una exposición diaria a radiación, no fue posible establecer una relación causal entre ocupación y riesgo de enfermedad, por lo que hacen falta más estudios sobre el tema.²²

2.2.2 Anatomía

La hipófisis (cuyas dimensiones y peso aproximados son de 5 por 10 por 6 mm y 500 mg respectivamente en condiciones normales y que puede doblar su tamaño durante el embarazo) está localizada en una cavidad ósea de la base del cráneo llamada silla turca, sus estructuras anatómica, embriológica y funcional se separan en 2 porciones, el lóbulo anterior o adenohipófisis que abarca las dos terceras partes del peso total de la glándula del adulto normal y el lóbulo posterior o neurohipófisis.^{23,24}

Embriológicamente, la neurohipófisis junto con el hipotálamo deriva del diencéfalo y la adenohipófisis de origen no neurogénico es una evaginación de la orofaringe primitiva, de origen ectodérmico, conocida como bolsa de Rathke desarrollándose ésta dorsalmente y encontrándose hacia abajo con una extensión del diencéfalo, el infundíbulo que forma el tallo y la hipófisis posterior; la luz de la bolsa es eventualmente reemplazada por células proliferativas, aunque su persistencia produce craneofaringiomas o quistes de la bolsa de Rathke. La madurez de la hipófisis se alcanza a las 20 semanas de gestación.²³

La hipófisis está asociada íntimamente al hipotálamo gracias a ricas terminaciones neuronales y vasculares que viajan dentro del tallo o infundíbulo, existe en la proximidad un gran número de estructuras importantes: inmediatamente superior a la hipófisis se encuentra el quiasma óptico que está separado de la glándula por una reflexión de la duramadre conocido como diafragma selar; lateral a la hipófisis está el seno cavernoso que es atravesado por la arteria carótida interna y varios nervios craneales: el oculomotor común OCM (III) el troclear (IV) el abducens (VI) las ramas oftálmica y maxilar del nervio trigémino; todas estas estructuras son particularmente importantes cuando existe expansión de los contenidos de la silla turca.²³

2.2.3 Fisiología

2.2.3.1 Adenohipofisis

La adenohipófisis segrega seis hormonas relevantes para la función fisiológica adecuada del cuerpo, las cuales son segregadas por 5 tipos de células diferentes, estas células son de origen epitelial y como muchas glándulas endocrinas, están organizadas en

lagunas rodeadas de capilares sinusoides fenestrados a los cuales se vierte su secreción hormonal.^{10,24}

2.2.3.1.1 Células somatotropas

Segregan hormona del crecimiento (GH), la cual promueve el crecimiento de todos los tejidos y los huesos, por lo que, un déficit de esta hormona causa enanismo y un aumento ocasiona gigantismo en niños, y acromegalia en adultos.¹⁰

2.2.3.1.2 Células lactotropas, o mamótropas

Segregan prolactina (PRL), la cual estimula el desarrollo de los acinos mamarios y estimula la traducción de los genes para las proteínas de la leche.¹⁰

2.2.3.1.3 Células corticotropas

Segregan hormona adrenocorticotropa (ACTH), la cual estimula la producción de hormonas por parte de las glándulas suprarrenales.²⁴

2.2.3.1.4 Células gonadótropas

Segregan las gonadotropinas hormona luteinizante y hormona folículo estimulante (LH y FSH), las cuales estimulan la producción de hormonas por parte de las gónadas y la ovulación.¹⁰

2.2.3.1.5 Células tiotropas

Secretan tiotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH), la cual estimula la producción de hormonas por parte de la tiroides.¹⁰

2.2.3.2 Neurohipofisis

Se divide a su vez en tres partes: eminencia media, infundíbulo y pars nervosa, de las cuales la última es la más funcional; las células de la neurohipófisis se conocen como pituicitos y no son más que células gliales de sostén. Por tanto, la neurohipófisis no es en realidad una glándula secretora ya que se limita a almacenar los productos de secreción del hipotálamo.^{10,23}

Los axoplasmas de las neuronas de los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular secretan la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina respectivamente, que se almacenan en las vesículas de los axones que de él llegan a la neurohipófisis; dichas

vesículas se liberan cerca del plexo primario hipofisiario en respuesta impulsos eléctricos por parte del hipotálamo.¹⁰

2.2.4 Patogénesis

Los tumores hipofisarios se definen como neoplasias localizadas en la silla turca, la gran mayoría corresponden a adenomas y sólo una pequeña proporción representan carcinomas; los adenomas hipofisarios son tumores epiteliales benignos derivados de las células intrínsecas de la adenohipófisis; generalmente en dichas lesiones una célula única prolifera de forma descontrolada, posterior a lo cual, factores promotores como hormonas hipotalámicas y factores de crecimiento local cooperan en la expansión clonal.^{1,25}

La etiología no es totalmente conocida, mutaciones clásicas en oncogenes son raramente encontradas, sin embargo, mutaciones en genes como *MEN 1*, *GS-ALFA*, *AIP*, se han relacionado que juegan un papel importante en el desarrollo de uno o más adenomas hipofisarios.^{1,23}

Actualmente se realizan estudios para evidenciar el papel de micro ácido ribonucleicos (ARNs) en la tumorigenesis, progresión y agresividad de tumores hipofisarios, la desregulación de micro ARNs induce la sobreexpresión de genes *HGMA*, *E2F1*, *KIAA0101*, los cuales inducen una proliferación incontrolada de células hipofisarias.²⁶

2.2.5 Clasificación

Los adenomas hipofisarios son clasificados por su tamaño, invasión, histopatología y clínica; los parámetros clínicos como el crecimiento rápido del adenoma, invasión radiológica, y una alta propagación del marcador de proliferación Ki67, (Ki-67) se consideran que representan una agresividad clínica alta, por lo que, los adenomas con estas características se denominan de alto riesgo.²⁷

2.2.5.1 Clasificación según tamaño

En base a su tamaño y características anatómicas los adenomas hipofisarios pueden ser: microadenomas cuando son menores de 10 mm de diámetro, este tipo de tumores generalmente se evidencian como hallazgos incidentales; macroadenomas cuando son entre 10 mm y 40 mm de diámetro; adenomas gigantes cuando son mayores de 40 mm de diámetro.^{25,28}

2.2.5.2 Clasificación según invasión (Hardy)

Según su invasividad local los adenomas hipofisarios pueden clasificarse en diferentes grados:

- 0: Apariencia hipofisaria normal (microadenoma)
- I: Microadenoma limitado a la silla turca
- II: Macroadenoma limitado a la silla turca
- III: Macroadenoma con invasión localizada de la silla turca
- IV: Macroadenoma con invasión difusa de la silla turca.²⁹

2.2.5.3 Clasificación histopatológica

En la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los adenomas hipofisarios se clasifican histopatológicamente de acuerdo con el contenido hormonal de las células tumorales demostrado por estudio inmunohistoquímico (IHQ).³⁰

Para la clasificación histopatológica se utilizan anticuerpos contra PRL, GH, ACTH, FSH, LH y TSH como panel de inmunohistoquímica mínimo, a estos se añaden marcadores de pronóstico, concretamente el marcador de proliferación celular Ki-67 y el marcador del gen supresor tumoral p53.²⁵

Actualmente se propone la aplicación de factores de transcripción utilizando inmunohistoquímica para determinar linajes de células adenohipofisarias por tres principales vías de diferenciación y factores de transcripción hipofisarios específicos, los cuales son, pituitary-specific POU-class homeodomain transcription factor (PTI-1), steroidogenic factor 1 (SF-1), T-box family member TBX19 (T-PIT).^{30,31}

2.2.5.3.1 Adenomas somatotropos

Segregan hormona del crecimiento lo que provoca acromegalia en adultos; presentan linaje acidófilo y factores de transcripción hipofisarios específicos (PIT-1), pueden ser escasamente granulados que son los menos frecuentes sin embargo son los más agresivos y tienen una pobre respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina; los densamente granulados tienen una mejor respuesta al tratamiento con octreotide y lanreotide.^{25,31}

2.2.5.3.2 Adenomas lactotropos

Segregan hormona prolactina, presentan linaje acidófilo y factores de transcripción hipofisarios específicos, PIT-1, ER α (estrogen receptor α); pueden ser escasamente granulados que se caracterizan por síntesis hormonal, son los más frecuentes y tienen una respuesta favorable al tratamiento con análogos de dopamina; los densamente granulados son poco frecuentes, presenta inmunoreactividad difusa para prolactina y tienen un mal pronóstico.^{25,30}

2.2.5.3.3 Adenomas corticotropos

Secreta hormona adrenocorticotropa, usualmente causan enfermedad de Cushing, presentan linaje corticotropico y factores de transcripción pituitarios específicos T-PIT. Los escasamente granulados se caracterizan por ser macroadenomas y se asocian a enfermedad de Nelson, los densamente granulados presentan inmureactividad fuerte y difusa para ACTH son la causa más frecuente de enfermedad de Cushing.²⁵

Los adenomas de células de Crooke son adenomas corticotropos muy raros, presenta comportamiento agresivo e invasor, es de difícil tratamiento, histológicamente muestra acumulación excesiva de material hialino en el citoplasma.³⁰

2.2.5.3.4 Adenomas tirotropos

El adenoma secretor de TSH, usualmente causan síndromes clínicos de tirotoxicosis, histológicamente presentan escasos gránulos en la periferia, presentan linaje acidófilo y factores de transcripción hipofisarios específicos, PIT-1, GATA-2 (member of GATA family of zinc-finger transcriptional regulatory proteins).^{25,31}

2.2.5.3.5 Adenomas gonadotropos

El adenoma secretor de FSH/LH, presentado generalmente como masas selares no funcionales; tienen como característica histológica escasos y pequeños gránulos; presentan linaje gonadotropico y pueden ser detectadas confiablemente por inmunorreactividad nuclear para SF-1.²⁵

2.2.5.3.6 Adenomas plurihormonales

Son adenomas poco comunes que presentan una combinación de células hipofisarias.²⁵

2.2.5.4 Clasificación clínica

Clínicamente, se clasifican en dos grupos: funcionales y no funcionales, dependiendo de que exista o no un síndrome endocrino específico; alrededor de un tercio de los adenomas hipofisarios no se asocian con ninguna evidencia clínica o bioquímica de exceso hormonal, son adenomas clínicamente no funcionales, que se suelen presentar con signos y síntomas relacionados con el efecto de masa local como cefalea, déficits neurológicos de los nervios craneales debido a la compresión del tallo hipofisario.²⁵

2.2.6 Manifestaciones clínicas

Los adenomas hipofisarios se reconocen clínicamente por uno o más de tres patrones de presentación muy constantes.

2.2.6.1 Síntomas de hipersecreción hipofisiaria

El cuadro clínico está dominado por los rasgos de la hipersecreción de la hipófisis anterior, que dan lugar a un síndrome hipersecretor característico: hipersecreción de GH: acromegalia; hipersecreción de ACTH: enfermedad de Cushing; hipersecreción de PRL: amenorrea-galactorrea; hipersecreción de TSH: hipertiroidismo secundario; hipersecreción de LH y FSH: hiperplasia endometrial, amenorrea, oligomenorrea, en mujeres prepuberales desarrollo mamario, sangrado vaginal y distensión abdominal.^{2,23}

Aunque la mayoría de adenomas gonadotrofos son no funcionales, un pequeño porcentaje puede secretar una cantidad excesiva de estas hormonas causando una hiperestimulación ovárica que lleva consigo la presentación clínica antes mencionada.⁸

Una característica importante, aunque inespecífica, de los adenomas hipofisarios relacionada con el efecto de masa, que también puede encontrarse en otras lesiones de masa de la región sellar, es la hiperprolactinemia; la secreción de prolactina se encuentra bajo el control inhibitorio de diversos "factores inhibidores de la prolactina" hipotalámicos (de los cuales la dopamina es el principal). La dopamina liberada por el hipotálamo desciende a través de los vasos portales hasta alcanzar el lóbulo anterior de la hipófisis, donde inhibe la liberación de prolactina por las células lactotróficas normales.^{2,9}

Los procesos que determinan una alteración de la liberación hipotalámica de dopamina (por ejemplo, lesiones compresivas o destructivas del tallo de la hipófisis) inducen en las células lactotróficas hipofisarias un estado de desinhibición, la pérdida del control

hipotalámico permite que las células lactotróficas no tumorales de la hipófisis aumenten su secreción de prolactina, lo que se traduce en una moderada elevación de los niveles sanguíneos de la hormona.^{2,9,23}

2.2.6.2 Síntomas de hiposecreción hipofisaria

Los adenomas hipofisarios pueden manifestarse con síntomas de hipopituitarismo parcial o total (fatiga, debilidad, hipogonadismo, regresión de los caracteres sexuales secundaria, hipotiroidismo), este cuadro suele ser insidioso y se asocia con macroadenomas hipofisarios que han alcanzado un tamaño suficiente y comprimen el tejido no tumoral adyacente.^{1,10}

En casos de compresión crónica y progresiva los distintos elementos secretores de la hipófisis tienen una reserva funcional diferente: las células gonadotróficas son las más vulnerables y suelen ser las que se afectan en primer lugar, seguidas sucesivamente por las tirotropas y las somatotropas, siendo las corticotropas las que demuestran poseer mayor resistencia funcional.^{2,10}

En la insuficiencia hipofisaria, una brusca hemorragia intratumoral o un infarto provocan en ocasiones una combinación potencialmente mortal de hipopituitarismo agudo y masa craneal en expansión.¹⁰

2.2.6.3 Síntomas neurológicos

El patrón de presentación por los síntomas neurológicos puede ser aislado o coexistente con una o varias de las alteraciones endocrinológicas antes descritas.¹

Una masa hipofisaria progresivamente creciente generará una constelación de signos y síntomas neurológicos que dependerán de la trayectoria del crecimiento y de las estructuras nerviosas vecinas que resulten alteradas.^{1,2}

2.2.6.3.1 Alteraciones visuales

Son el principal síntoma neurológico causadas por la compresión de los nervios ópticos o del quiasma óptico, el patrón clásico de pérdida visual es una hemianopsia bitemporal en uno o ambos ojos a menudo asociada con disminución de la agudeza visual, posteriormente puede haber una ceguera completa de uno o ambos ojos.^{1,2}

En muchas ocasiones, los pacientes notan tardíamente el defecto de campo e incluso consultan en muchas oportunidades al oftalmólogo, en estos casos, el examen neurooftalmológico exhaustivo con evaluación de agudeza visual, campimetría Goldmann, y fondo de ojo permiten detectar las lesiones precozmente.⁹

2.2.6.3.2 Cefalea

Segundo síntoma neurológico más común, pueden ser un signo precoz y se atribuyen al estiramiento de la duramadre que recubre la hipófisis o del diafragma de la silla turca, las cualidades de la cefalea no son específicas.^{1,2}

2.2.6.3.3 Manifestaciones hipotalámicas

Son debidas a la compresión del hipotálamo por grandes adenomas hipofisarios: alteraciones del sueño, alteraciones de la atención, alteraciones de la conducta, alteración de la alimentación y alteración de las emociones.^{10,23}

2.2.6.3.4 Compromiso de nervios craneales

Es debido a la extensión lateral del tumor hacia la región del seno cavernoso, por donde transcurren los nervios craneales, las manifestaciones más características son: ptosis: por compromiso del tercer nervio craneal (motor ocular común); dolor o alteraciones sensitivas faciales por compromisos de las ramas oftálmica y maxilar superior del nervio trigémino; diplopía por compromiso del III, IV y VI nervios craneales.²³

2.2.6.3.5 Apoplejía hipofisiaria

Debido a un sangrado espontáneo del adenoma llevando a una cefalea intensa y alteraciones visuales, puede ocurrir espontáneamente, pero ha sido relacionado con el embarazo, cirugía o uso de anticoagulantes.²

2.2.7 Diagnóstico

2.2.7.1 Diagnóstico endocrinológico

Con la historia clínica y los exámenes de laboratorio se puede hacer un diagnóstico endocrinológico mediante determinaciones de las hormonas hipofisarias y de los órganos afectados.

La función hormonal del eje hipotálamo-hipófisis debe ser evaluado cuando una masa selar es encontrada, como evaluación inicial debe hacerse un tamizaje de los ejes hormonales para descartar un eventual hipopituitarismo; en la evaluación, se debe analizar básicamente los efectores y no solo los secretagogos, de esa forma entre los exámenes a solicitar destacan: T4 libre, TSH, cortisol en am, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), prolactina (neta y diluida), LH, estradiol y FSH en mujeres, testosterona en hombres y ACTH.^{1,2,9}

Así mismo, también se recomienda realizar mediciones séricas de sodio y un examen de orina al azar ante la sospecha clínica diabetes insípida (principal producto de la lesión de la neurohipofisis).²

2.2.7.1.1 Concentración de prolactina plasmática

Una concentración mayor a 200 ng/ ml generalmente identifica adenomas lactotropos, valores entre 20 a 200 ng/ ml pueden ser debidos a cualquier otra masa selar que produce el llamado efecto de "sección del tallo" por efecto de masa.¹

2.2.7.1.2 Medición de factor de crecimiento insulínico tipo- 1 en suero

La mejor medición para el diagnóstico de acromegalia es la medición en suero de IGF-1, niveles de hormona del crecimiento pueden ser medidos después de una carga oral de glucosa siendo una concentración de GH mayor a 2 ng/ml indicativo de acromegalia.¹

2.2.7.1.3 Medición de cortisol

La elevación la excreción de cortisol en una orina de 24 horas mayor a tres veces el límite superior normal de la prueba (40mcg / 24 horas) es asociada con niveles altos de ACTH y cortisol plasmático, usualmente indicativos de un adenoma corticotropo.¹

2.2.7.1.4 Medición de hormona adrenocorticotropica

La medición se realiza por la mañana, una concentración mayor a 50 pg/ ml es indicativa de una producción excesiva de ACTH por lo regular causada por un adenoma corticotropo.¹

2.2.7.1.5 Medición de tiroxina y triyodotironina libres y tirotropina

Los adenomas tirotropos son caracterizados por un paciente clínicamente hipertiroides con niveles elevados en suero de tiroxina libre (T4) mayor a 1.5 ng/ dl y triyodotironina libre (T3) mayor a 4 pg/ ml, con niveles normales o elevados de hormona estimulante de tiroides (TSH) por arriba de 5 uIU/ ml.¹

2.2.7.1.6 Medición de testosterona

Una concentración mayor a 1000 ng/ dl en hombres generalmente identifica un adenoma hipofisiario con hipersecreción de prolactina ya sea un prolactinoma u otro adenoma con efecto de masa; valores menores a 300 ng/ dl son indicativos de valores séricos bajos de gonadotropinas usualmente debido a un adenoma gonadotropo.¹

2.2.7.1.7 Medición de hormona luteinizante y folículo estimulante

Concentraciones de LH y FSH por debajo de su valor normal; LH menor a 2 mUI/ ml en la fase folicular del ciclo menstrual y menor a 5 mUI/ ml posmenopausa, LH menor a 0.6 mUI/ ml en hombres, FSH menor a 3 mUI/ ml en la fase folicular del ciclo menstrual y menor a 26 mUI/ ml posmenopausa, FSH menor a 1 mUI/ ml en hombre; son asociados con hipogonadismo, el cual usualmente es debido a un adenoma gonadotropo.¹

2.2.7.2 Diagnóstico neurooftalmológico

Debe incluir un examen de la agudeza visual, fondo de ojo y una campimetría, estas determinaciones se hacen a menudo de forma seriada, a fin de documentar la progresión de la enfermedad y su respuesta a las intervenciones terapéuticas. La interpretación de estos resultados debe ser realizada por un especialista en anomalías del campo visual como un neuro-oftalmólogo.^{2,9}

2.2.7.3 Diagnóstico por Imágenes

Los estudios de imágenes son utilizados para evidenciar la presencia de una masa a nivel selar, los procedimientos radiológicos más comúnmente utilizados son la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear.

2.2.7.3.1 Tomografía Computarizada

Este tipo de estudio no es usado rutinariamente para la evaluación de la región selar, puede agregar información acerca de la presencia de calcificaciones, destrucción

o remodelación, pero son utilizados más comúnmente cuando la resonancia magnética está contraindicada.²³

En este tipo de estudio los microadenomas son normalmente isodensos con respecto a la hipófisis normal adyacente, con la administración de contraste aparecen hipodensos; los macroadenomas son isodensos y muestran realce tras la administración de contraste.^{9,23}

2.2.7.3.2 Resonancia Magnética

La resonancia magnética (RM) es el mejor estudio de imagen para la evaluación de la región selar, con potenciación con gadolinio ha sustituido prácticamente a la tomografía computarizada (TC) en el diagnóstico de los tumores hipofisarios.⁹

La RM permite evaluar el tamaño, ubicación, extensión y relación con las estructuras adyacentes al adenoma, así como definir la ubicación del quiasma óptico, aspecto clave para decidir un acceso transcraneal en cirugía; también permite el diagnóstico diferencial con otras lesiones de la región selar como meningiomas, craneofaringiomas, quistes de la bolsa de Rathke y metástasis.^{1,9}

La mayor capacidad resolutive de la RM es especialmente evidente en los microadenomas, ya que permite detectar lesiones de tan sólo 3 mm, los microadenomas son hipointensos con y sin contraste, mientras que los macroadenomas son isointensos y tras la administración de contraste, el realce es intenso. Se utiliza también la Angiografía de resonancia magnética para identificar la circulación arterial y descartar un aneurisma cerebral.⁹

2.2.8 Tratamiento

El tratamiento de los adenomas hipofisarios va dirigido a corregir la hipersecreción hormonal, restaurar la función hipofisiaria y liberar el espacio ocupado por la neoplasia.²³

Las opciones de tratamiento son cirugía, radiación y farmacoterapia, con la excepción de los prolactinomas que responden bien a los agonistas de dopamina, el tratamiento de elección es la cirugía la cual puede ser curativa en el 50 % de los macroadenomas y aproximadamente 80 % de los microadenomas con disminución de la morbilidad y mortalidad.³²

2.2.8.1 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es enfermedad específica, dos son las clases de medicamentos que han surgido como tratamientos primarios o coadyuvantes en los tumores hipofisarios: los agonistas de la dopamina y los análogos de la somatostatina.²³

2.2.8.1.1 Agonistas de la dopamina

Los agonistas de dopamina realizan su función a través de su unión a los receptores de dopamina, dichos receptores son Proteína G acoplados a la modulación de adenilciclasa; existen 5 subtipos de receptores D1, D2, D3, D4 y D5. Los receptores de dopamina están presentes en la mayoría de los distintos tipos celulares de la adenohipófisis incluyendo los adenomas hipofisarios GH- secretores, PRL- secretores, ACTH- secretores y adenomas no funcionales.²³

Dentro de los agonistas de dopamina se pueden mencionar: bromocriptina, carbegolina, quinagolida, lisuride, pergolida, y metergolina, todos excepto la quinagolida son alcaloides ergóticos, de los anteriores, los más comúnmente utilizados son la bromocriptina y carbegolina, que ejercen sus efectos clínicos amplificando las vías dopaminérgicas inhibitorias hipotálamico-hipofisarias existentes; de estos, la carbegolina es más efectiva y se ha relacionado a menos efectos adversos.^{23, 32}

La dopamina es el inhibidor fisiológico natural de la secreción de prolactina, por lo que, al saturar los receptores de dopamina en la superficie de las células tumorales se inhibe eficazmente la secreción de dicha hormona; esta capacidad para normalizar los niveles de prolactina y reducir así el tamaño del tumor ha hecho de estos fármacos una alternativa eficaz al tratamiento quirúrgico de muchos prolactinomas. Así mismo, reducen eficazmente, aunque en menor grado, los niveles de GH en los tumores que producen acromegalia.^{10,23,32}

2.2.8.1.2 Análogos de la somatostatina

La somatostatina es un inhibidor hormonal altamente distribuido en el cuerpo, encontrándose principalmente en el sistema nervioso central, tracto gastrointestinal y páncreas, existe en dos formas moleculares: somatostatina 14 y 28, mediando su efecto tras la activación de los receptores de somatostatina acoplado a proteína G. Actualmente se han identificado 5 tipos de receptores sst1, sst2, sst3, sst4 y sst5, los cuales varían en su distribución en los tejidos.²³

En el sistema nervioso central la somatostatina actúa como un inhibidor de la liberación de GH y TSH, aunque se ha demostrado que los análogos de la somatostatina reducen los niveles de GH y que en algunos casos producen una disminución del tamaño del tumor, la constancia y duración de la respuesta son imprevisibles; en consecuencia, por el momento no se considera que los análogos de la somatostatina sean una alternativa de largo plazo al tratamiento quirúrgico, dentro de este tipo de fármacos se puede mencionar el ocreotide, lanreotide pasireotide y pegvisomant.^{23,32}

En la actualidad, se les considera principalmente como una útil terapéutica coadyuvante reservada para los pacientes con enfermedad postoperatoria persistente o recidivante.²³

2.2.8.2 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico tiene como objetivo restaurar la función normal de la hipófisis, eliminar el efecto de masa y restaurar la función neurológica, eliminar o minimizar la posibilidad de recurrencia y obtener un diagnóstico patológico definitivo; está especialmente indicado en adenomas con efecto masa, tumores con enfermedad de Cushing, tumores que no responden al tratamiento médico y en adenomas con necrosis hemorrágica aguda (apoplejía hipofisaria).^{9,23}

La elección del abordaje quirúrgico depende de varios factores, los más importantes incluyen el tamaño de la fosa pituitaria y su grado de mineralización, el tamaño y la neumatización del seno esfenoidal, la posición y la tortuosidad de las arterias carótidas, la presencia y la dirección de posibles extensiones de tumores intracraneales.⁹

El abordaje quirúrgico puede realizarse de varias formas siendo las más frecuentes, la microcirugía o cirugía endoscópica por vía endonasal-transesfenoidal y la Pterional Keyhole, siempre que sea posible se utilizará la vía endonasal-transesfenoidal por tener menos riesgos.³³

Los abordajes transcraneales tradicionales por medio de una craneotomía, se reservan para los pocos casos en los que las características anatómicas de la silla o una extensión intracraneal no habitual del tumor limitan la accesibilidad por aquella vía.¹⁰

La cirugía endoscópica permite una mejor visualización y da como resultado un mayor enfoque en áreas inaccesibles y, por lo tanto, es posible evitar complicaciones de una resección incompleta del tumor, reduce la morbilidad por traumatismo de los tejidos, lesión de los vasos sanguíneos y nervios; está disponible ocasionalmente en caso de que las estructuras anatómicas importantes sean desplazadas por el tumor siendo adecuada para lesiones que son accesibles al tumor con una manipulación mínima de la estructura normal.³³

No se recomienda el abordaje endoscópico si los tumores se encuentran en el lado lateral del nervio óptico; si el tumor involucra tejidos superficiales, una cirugía microscópica abierta puede ser más práctica.³³

El abordaje por vía transesfenoidal microscópica es uno de los enfoques más efectivos y seguros de los principales procedimientos neuroquirúrgicos con excelentes resultados y bajos índices de complicaciones siendo el método más común para más del 95 % de los tumores hipofisarios.¹⁰

2.2.8.3 Tratamiento radiológico

La radioterapia es reservada como tercera línea de tratamiento para pacientes seleccionados después de un fallo quirúrgico o médico debido a las múltiples complicaciones entre las que se pueden mencionar panhipopituitarismo tardío, alteraciones cognitivas, radionecrosis del nervio óptico o del lóbulo temporal y la posibilidad de desarrollo de tumores inducidos por la radiación, existen dos tipos principales de radioterapia: radioterapia fraccionada convencional y la radiocirugía estereotáctica.^{10,23}

La radiación fraccionada convencional es administrada por un acelerador lineal (4-8 MeV) en una dosis total de 40-50 grays fraccionada en al menos 20 sesiones en un periodo de 5 a 6 semanas; la radiocirugía estereotáctica incluye bisturí de rayos gamma, Cyberknife y un acelerador lineal, los cuales liberan protones de alta energía; la ventaja de esta es que permite dirigir la radiación más puntual al sitio de lesión minimizando con ello daños a los tejidos adyacentes. Actualmente los candidatos para la radiocirugía son aquellos en los que existe un residuo tumoral luego de la cirugía el cual evidencia crecimiento al repetir la RM, o en aquellos en los que se sospecha invasión cercana al seno cavernoso o al quiasma óptico.^{10,23}

2.2.9 Complicaciones

Las complicaciones por cirugía por lo general son bajas, las complicaciones endocrinológicas son las más frecuentes observándose en un 18 % de los casos, el trastorno del manejo del agua libre secundario a trastorno de secreción de hormona antidiurética (ADH) es de las complicaciones más frecuentes, de estas destaca la diabetes insípida que puede encontrarse entre 0.50 a 25 % de los casos, y la secreción inapropiada de ADH que oscila entre 9 y 25 % de los casos; para una monitorización adecuada de los pacientes, se debe contar con balance hídrico estricto; el desarrollo de una nueva insuficiencia hipofisiaria se observa en un 4 %; la fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) se observa alrededor del 4 %; las complicaciones menores como sinusitis, perforaciones septales, epistaxis son de un 6.5 % y las complicaciones mayores como deterioro visual, meningitis, lesiones carótideas afectan entre el 1 y 2 % de los pacientes.^{9,23}

El riesgo de una fístula de LCR es mayor con macroadenomas especialmente si existe una extensión significativa extraselar, esta complicación puede ser controlada dentro de los 3 días de su aparición con drenaje lumbar; la diabetes insípida es una complicación reportada comúnmente luego de la cirugía, pudiendo ser permanente en 1 % al 14 % de los casos.²³

El seguimiento es clínico en las primeras semanas post-operatorias y no se realiza estudio de imágenes a menos que se sospeche alguna complicación, ya sea por deterioro visual, diplopia, o por un compromiso de conciencia post-operatorio, la molestia más frecuentemente referida por los pacientes es la cefalea, por lo que debe dejarse analgesia endovenosa que se va titulando según respuesta, los pacientes con eje adrenal indemne, son manejados sin sustitución y se monitorizan cercanamente para descartar la aparición de síntomas de hipocortisolismo (hipotensión, anorexia, náuseas, decaimiento, mialgias, etc).⁹

En el caso de tumores extremadamente voluminosos, en que la resección ha sido radical y la glándula residual es muy pequeña, por lo general se deja sustitución adrenal independiente del estado del eje adrenal preoperatorio, la evaluación del eje tiroideo es realizada cuidadosamente en el preoperatorio, aquellos con requerimientos preoperatorio son mantenidos con la misma dosis en el postoperatorio, aquellos con indemnidad del eje tiroideo son dejados sin sustitución, y se controlan con niveles de T4 libre en el primer control ambulatorio; antes de iniciar una sustitución tiroidea, se debe estar seguro de una adecuada reserva del eje adrenal, ya que en el caso contrario, se podría desencadenar una insuficiencia suprarrenal.¹⁰

En el caso de deterioro visual o aparición de neuropatías craneales en el post operatorio inmediato, debe realizarse una tomografía computarizada para descartar hemorragia a nivel del lecho operatorio o relleno excesivo con material hemostático a nivel de la silla turca, otra causa de deterioro visual es la fractura de la pared medial de la órbita con irradiación al canal óptico con neuropatía traumática secundaria, en estos casos la tomografía computarizada en plano coronal con ventana ósea permite realizar el diagnóstico.¹⁰

La mortalidad es por lo general menor al 1 %, las principales causas son hemorragia, daño hipotalámico y meningitis relacionada al desarrollo de fistulas de LCR, por lo general, el seguimiento a largo plazo se realiza con imágenes, se espera 2 a 3 meses para realizar la primera resonancia control; los remanentes luego de la cirugía son frecuentes, sin embargo, el comportamiento de éstos por lo general es benigno, en los casos de enfermedad residual o recurrente, se puede ofrecer radioterapia en forma adyuvante, el tiempo para realizar esto aún no está definido, y por lo general en pacientes jóvenes se prefiere diferir de inmediato, y ante el crecimiento del remanente se prefiere volver a operar y posteriormente irradiar.^{9,23}

2.3 Marco teórico

2.3.1 Teoría enzimática

Recientemente, se han atribuido factores enzimáticos a la patogénesis de los adenomas hipofisarios, para invadir, las células tumorales deben presentar varios cambios moleculares, entre los cuales las metaloproteinasas están siendo estudiadas en la patogénesis de la enfermedad.³⁴

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son una familia de endopeptidasas zinc dependientes que juegan un papel importante en el proceso de degradación de la matriz extracelular y la membrana basal, esencial para la invasión tumoral, metástasis y angiogénesis; muchos factores pueden producir MMPs: citocinas, factores de crecimiento, estrés físico, células de la matriz extracelular y la interacción célula – célula. La MMPs 2 es un miembro de la familia de MMPs capaz de hidrolizar el colágeno tipo IV, importante componente de la membrana basal, en muchos estudios se ha demostrado que MMPs 2 juega un papel importante no solo en la invasión tumoral y metástasis, sino también en el desarrollo del cáncer.³⁵

En el año 2015 en Europa Glebauskienė B et al., realizaron un estudio con el objetivo de determinar si la frecuencia del polimorfismo 1306C/T presente en la MMPs 2 tiene influencia en

el desarrollo de adenoma hipofisiario, se estudiaron 84 pacientes con adenoma hipofisiario y 318 muestras de población sana escogida al azar; el polimorfismo 1306C/T MMPs 2 fue más frecuentemente detectado en pacientes de sexo femenino con adenoma hipofisiario no invasivo y no recurrente comparado con la población control, con lo cual podría indicar que el polimorfismo 1306C/T MMPs 2 juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad.³⁵

Sbiera S et al., en el año 2016 realizaron un estudio en los países bajos en modelos de perros con adenoma hipofisiario con fin de establecer una relación entre alteraciones en la proteasa específica de ubiquitina 8 (USP8) y la aparición de adenomas secretores de ACHT; evaluaron 38 tejidos de adenoma corticotropos en los cuales el 65 % presentaba una sobreexpresión nuclear de USP8, estos hallazgos indican la posibilidad de que USP8 tenga una función determinante en la patogénesis de la enfermedad, sin embargo, se requieren más estudios, así como, determinar la posibilidad de extrapolar la información a la población humana.³⁶

En el año 2018 Matousek P, Buzrla P, Reguli S, Krajca J, Dvoracková J, Lipina R, realizaron un estudio en Republica Checa con el objetivo de determinar si una sobreexpresión en la cinasa dependiente de ciclina (CDK) se relaciona con la recidiva de la enfermedad; se evaluaron 17 muestras de adenoma hipofisiario de pacientes recidivantes en los cuales se evidenció una sobreexpresión de CDK, estos hallazgos sugieren una relación entre CDK y progresión de la enfermedad.³⁷

2.3.2 Teoría genética

Estudios han demostrado que los adenomas hipofisarios corresponden a proliferaciones monoclonales, la glándula pituitaria es altamente compleja por su diversidad celular, sin embargo, en dichas lesiones una célula única prolifera en forma descontrolada, posterior a lo cual factores promotores cooperan en la expansión clonal, entre los que destacan hormonas hipotalámicas, factores de crecimiento local y alteraciones en los mecanismos de fee-dback.^{1,26}

En los últimos años se ha propuesto la teoría genética como causa de la enfermedad, algunos genes han sido relacionados con la aparición de estos tumores como el gen *MEN1*, la perdida de mutaciones funcionales en este gen supresor tumoral parece ser responsable de la aparición de tumores en la paratiroides, islotes pancreáticos y glándula hipofisiaria de pacientes que presentan el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1; sin embargo, mutaciones en este gen no aparecen en AH esporádicos.^{34,38}

Actualmente se ha demostrado en la glándula hipófisis, la expresión de una nueva clase de ARNs, llamados microARNs no codificados, los cuales se han relacionado con la tumorigenesis y desarrollo de tumores en dicha glándula. Así mismo, se está evaluando la expresión del gen *NDRG2* como marcador de cáncer que ha sido relacionado con el desarrollo y progresión de la enfermedad.^{26,39}

En el año 2017 en Europa Vaitkiene P, Valiulyte I, Glebauskiene B, Liutkeviciene R, examinaron la metilación del gen promotor *NDRG2* en los adenomas hipofisarios con el fin de establecer una relación con la aparición de la enfermedad, 119 muestras de pacientes con adenoma hipofisario fueron evaluados en donde se evidenció la metilación del gen en un 22.9 %; la expresión de dicho gen fue significativamente alta en muestras de prolactinoma, lo cual indica el rol potencial del mismo en la patogénesis de la enfermedad, aunque se requieren estudios más intensivos al respecto.³⁹

En la última década se han incrementado los estudios genéticos sobre la patogénesis de los adenomas hipofisarios más prevalentes.

Estudios recientes han demostrado que una sobreexpresión de la subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG β) en mujeres adultas promueve el desarrollo de prolactinomas, los factores que influyen en este desarrollo no están totalmente elucidados. Así mismo, se están realizando estudios para evaluar el rol del factor de crecimiento transformante β 1 (TGF β 1) y su gen *TGF β 1* en el desarrollo de esta enfermedad.⁴⁰

El TGF β 1 es conocido por su capacidad de inhibir la proliferación de células lactotropas y la secreción de prolactina, en el año 2017 en Londres Faraoni E, Camilletti M, Abeledo A, realizaron un estudio en ratones transgénicos con el objetivo de demostrar la relación del gen *TGF β 1* en el desarrollo de prolactinomas en ratones con secreción excesiva de HCG β .⁴¹

Se modificaron genéticamente a ratones de ambos sexos para generar una sobreexpresión de HCG β , ratones femeninos desarrollaron prolactinomas presentando un marcado incremento en el peso de la hipófisis comparado con ratones sanos, no hubo diferencia entre los ratones masculinos transgénicos y sus controles; así mismo en ratones femeninos con sobreexpresión de HCG β se encontraron niveles disminuidos de TGF β 1, reducción en la expresión del gen *TGF β 1* y sus receptores, comparado con los ratones masculinos, con los resultados anteriores se postula que la disminución de la actividad del gen *TGF β 1* en el sexo femenino con sobreexpresión de HCG β está relacionado con el desarrollo de

prolactinomas. Diferencias en la regulación del sistema del gen *TGFβ1* en la hipófisis de hombres y mujeres podrían explicar la incidencia mayor de la enfermedad en mujeres.⁴¹

Recientemente el proto-oncogen *PTTG* (pituitary tumor transforming gene 1) y el gen supresor de tumores *AIP* (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) han sido asociados con adenomas hipofisarios, usualmente somatotrofos o somatomamotrofos, presentes en adolescentes o adultos jóvenes siendo relativamente agresivos.⁴²

Mutaciones en el gen *GS-ALFA* han sido relacionada con la patogénesis de los adenomas somatotropos, una mutación en el gen que activa la subunidad alfa de la proteína estimuladora de la guanina nucleótido es encontrada en aproximadamente el 40 % de estos adenomas, estas mutaciones resultan en la activación constante de adenilciclase, la cual juega un papel importante en la división y secreción excesiva de hormona del crecimiento.^{1,43}

El factor de crecimiento epidérmico de múltiple dominio (*EGFL7*) es una molécula secretada durante la angiogénesis, niveles elevados de la misma han sido encontrados en múltiples tumores humanos.⁴⁴

En el año 2017 Wang J et al., realizaron un estudio en China con el fin de determinar si el gen *EGFL7* juega un papel importante en la angiogénesis e invasión de los adenomas somatotropos, se evaluaron 48 biopsias de adenomas secretores de hormona del crecimiento, 25 fueron adenomas invasivos y 23 adenomas no invasivos, donde se encontró una expresión del gen *EGFL7* del 83.3 % en adenomas invasivos y 16.6 % en adenomas no invasivos; estos hallazgos indican la posibilidad de que el gen *EGFL7* tenga una función determinante en la angiogénesis e invasión de dichos tumores.⁴⁴

La patogénesis de los adenomas corticotropos ha sido estudiada recientemente encontrando una relación con la baja expresión del gen *SFRP2* y una mutación en el gen *RASD1*. El gen *SFRP2* actúa como un regulador negativo en la vía de señalización *WNT*, la cual regula la diferenciación, proliferación y migración celular.^{45, 46}

Uzilov A et al., realizaron un estudio en New York en el año 2017 secuenciando el exoma completo de una muestra de adenoma corticotropo con el objetivo de determinar la presencia de mutaciones genéticas que pudieran ser indicativas de la enfermedad, en el tumor secuenciado se evidenció una mutación somática en el gen *RASD1*, el cual es un componente del sistema de liberación de ACTH; estos hallazgos proponen la pérdida del mecanismo de

control de liberación y subsecuentemente desregularización en la producción de ACTH por parte del tumor como génesis de la enfermedad.⁴⁷

En el año 2018 Ren T et al., realizaron en Estados Unidos una secuenciación del ARN de adenomas corticotropos con el fin de encontrar un gen relacionado con la patogénesis de la enfermedad, se evaluaron 18 muestras de glándula hipofisiaria normal y 36 muestras de adenoma corticotropo; se evidenció una disminución en la expresión del gen *SFRP2* en las muestras de adenoma comparado con la glándula hipofisiaria normal. Estos resultados apoyan la teoría de que la disminución en la expresión del gen *SFRP2* parece desregularizar la vía de señalización *WNT* y con ello se promueve la proliferación celular incontrolada de la enfermedad.⁴⁶

Es poco lo que se ha estudiado acerca de la patogénesis de los adenomas productores de TSH, mutaciones somáticas y anomalías en la expresión de oncogenes podrían contribuir a la patogénesis, análisis moleculares de adenomas secretores de TSH han mostrado una sobreexpresión del factor de transcripción pituitario específico 1; expresiones aberrantes del gen del receptor de hormona tiroidea beta (*TR-BETA*) han mostrado que inhiben la regulación negativa de TSH, hasta el momento mutaciones en el gen del receptor TRH no han sido identificadas.⁴⁸

En cuanto a los adenomas no funcionales son escasos los estudios acerca de su patogénesis, recientemente se han relacionado mutaciones en el gen transformante de tumor pituitario 1 y el receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblasto (*FGFR*) con la patogénesis de la enfermedad, sin embargo, los estudios no son concluyentes.⁴⁹

2.4 Marco conceptual

- Apoplejía hipofisaria: complicación poco frecuente de los adenomas de hipófisis, producida por un infarto hemorrágico o isquémico en el adenoma.⁵⁰
- Abordaje transesfenoidal: cirugía en la que se introducen instrumentos a través de la nariz y el seno esfenoidal para extraer tumores que están en la hipófisis o cerca de esta.⁵¹
- Abordaje Pterional-Keyhole: abordaje de cirugía mínimamente invasiva que mantiene el ángulo de visión y minimiza la exposición cerebral pudiendo dar acceso a la circulación anterior.⁵²

- Cirugía endoscópica: microcirugía, de mínima invasión, que permite visualizar el lugar exacto de la patología y tratar de forma más precisa al paciente, evita la disección extensa, es más anatómica y fisiológica se experimenta menos trauma y riesgo.⁵³
- Cortisol: Hormona esteroidea producida de forma natural por la glándula suprarrenal, la hiperfunción puede indicar presencia de enfermedad de Cushing, adenoma, carcinoma, la hipofuncionalidad indica hipopituitarismo, enfermedad de Addison.⁵³
- Craneotomía: operación en la que se extrae un pedazo del cráneo. Se realiza para que los médicos puedan extraer un tumor o tejido anormal del cerebro.⁵¹
- Diencefalo: porción del cerebro embrionario situado entre el mesencefalo y el telencefalo a partir del cual se desarrolla tálamo, metatálamo, epitalamo, subtálamo e hipotálamo, encierra el tercer ventrículo.⁵⁴
- Factor de crecimiento insulínico tipo-1: péptido compuesto por 70 aminoácidos, peso de 7.5 kiloDalton, mapeado en el cromosoma 12 en humanos, producido de forma paracrina y endocrina por diversos tejidos como el cerebro, el cartílago músculo esquelético, páncreas, entre otros; su principal fuente es el hígado, es liberado por los hepatocitos en respuesta a la estimulación de la hormona de crecimiento.⁵⁵
- Hormona adrenocorticotrópica: hormona de la adenohipófisis que estimula el crecimiento de la corteza suprarrenal y la secreción de corticoesteroides.⁵³
- Hormona del crecimiento: péptido de cadena simple segregado por la adenohipófisis que estimula la síntesis de proteínas en todas las células, aumenta la movilización de grasas y utilización de ácidos grasos para la obtención de energía.⁵³
- Hormona estimulante de la tiroides: sustancia liberada por la adenohipófisis que controla la liberación de hormona tiroidea y es necesaria para el crecimiento y la función de la glándula tiroides.⁵³
- Hormona foliculoestimulante: gonadotropina segregada por la adenohipófisis que estimula el crecimiento y la maduración de los folículos de Graaf en el ovario y promueve la espermatogénesis en el varón.⁵³
- Hormona Luteinizante: hormona glucoproteica producida por la adenohipófisis que estimula la secreción de hormonas sexuales en el ovario y en el testículo y participa en la maduración de espermatozoides y óvulos.⁵³
- Marcador de proliferación Ki67: gen ubicado en el brazo largo del cromosoma humano, se utiliza como una forma de medir la proliferación celular de un tumor, utilizando técnicas de inmunohistoquímica.⁵⁶

- Micro-ARN: fragmentos cortos de ARN, de 19 a 25 nucleótidos que inhiben su traducción o causan la degradación de este, su expresión alterada contribuye a la enfermedad humana, incluyendo cáncer.⁵⁷
- Microcirugía: cirugía en la que se aplica la microdissección y micromanipulación de los tejidos.⁵³
- Panhipopituitarismo: cuadro clínico derivado de la insuficiencia global de la secreción de hormonas hipofisarias. Incluye insuficiencia suprarrenal secundaria, hipotiroidismo secundario, hipogonadismo hipogonadotrópico, agalactia y deficiencia de hormona de crecimiento.⁵⁸
- Prolactina: hormona producida y segregada por la adenohipófisis, estimula el crecimiento de las glándulas mamarias y es esencial para la producción de leche.⁵³
- Radiocirugía estereotáctica: tipo de radioterapia externa en la que a través de un equipo especial se dirige una sola dosis grande de radiación hacia un tumor de modo preciso.⁵¹
- Radioterapia: tratamiento de las enfermedades neoplásicas mediante la utilización de rayos X o gamma, a partir de una fuente de cobalto, para detectar células malignas disminuyendo la tasa de mitosis o impidiendo la síntesis de ADN.⁵³
- Sintomatología: ciencia que estudia los síntomas de la enfermedad en general o los síntomas de una enfermedad específica.⁵³
- Testosterona: hormona androgénica que se produce naturalmente, se prescribe en los casos de deficiencia de andrógenos en el cáncer femenino y para la estimulación del crecimiento, aumento de peso y producción de eritrocitos.⁵³
- Tiroxina: cantidad de la hormona tiroidea tiroxina en su forma activa no ligada en sangre circulante, medida mediante procedimientos especiales de laboratorio.⁵³

2.5 Marco geográfico

Guatemala se encuentra situado en el extremo noroccidental de América central, es el país con más habitantes de esta región, y el décimo país con más habitantes en toda América; limita al Oeste y al Norte con México, al Este con Belice y el golfo de Honduras, al Sureste con Honduras y El Salvador y al Sur con el océano Pacífico, posee una superficie de 108 889 km², el territorio se encuentra integrado por 22 departamentos y 340 municipios; los departamentos con mayor índice de urbanidad son Guatemala y Sacatepéquez.⁵⁹

El departamento de Guatemala está conformado por 17 municipios, tiene una extensión territorial de 2 253 kilómetros cuadrados, su cabecera departamental es la ciudad de Guatemala

que limita al norte con Chinautla y San Pedro Ayampuc; al sur con Santa Catarina Pinula y San Miguel Petapa; al este con Palencia y al oeste con Mixco; se localiza en la región metropolitana y tiene una extensión territorial de 228 km² aproximadamente, es la ciudad más grande de América Central se caracteriza porque posee el 20 % de la población del país, tiene la mayor oferta de empleo y el mejor índice de desarrollo humano, donde se concentran las principales actividades económicas con un 70 % de la inversión pública y un 80 % de los servicios públicos que se prestan en el país.^{60,61}

La ciudad de Guatemala está dividida en 25 zonas urbanas, cada una de ellas con sus respectivos barrios y colonias; la investigación se desarrollará en los hospitales nacionales de referencia; el Hospital General San Juan de Dios, ubicado en la 1ra. Avenida 10-50 zona 1 de la Ciudad de Guatemala, y en el Hospital Roosevelt ubicado en la 5a Calle zona 11 de la Ciudad de Guatemala.^{59,61}

2.6 Marco institucional

El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala es la institución encargada de la prestación de servicios para la prevención, promoción, recuperación y rehabilitación de la salud de la población a través de acciones que se basan en un modelo de atención integral que brinda servicios de forma organizada en cuatro niveles de atención (I, II, III Y IV), en el primer nivel se atienden las necesidades más frecuentes de salud de la población utilizando métodos y tecnologías simples, de forma escalonada el cuarto nivel sobrepasa la atención ambulatoria y brinda servicios con sub especialidades que se apoyan en alta tecnología, siendo los hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt los dos hospitales públicos de referencia del país a este nivel de atención .⁶²

El Hospital General San Juan de Dios brinda servicios médicos tanto en consulta interna como en consulta externa; cuenta con departamentos de cirugía general, ginecobstetricia, medicina interna, neurocirugía, pediatría, traumatología y ortopedia, así como también oftalmología, radiología, nefrología, endocrinología, dermatología, medicina física y rehabilitación y psiquiatría. Durante los años 60 a finales de los 70, del siglo pasado, el Dr. Carlos de la Riva Payes fundó el departamento de neurocirugía de hombres, mujeres y niños, el cual se compone de dos secciones que son: neurocirugía de adultos y neurocirugía pediátrica, las secciones se dividen en servicios de neurocirugía de hombres, mujeres, y de columna vertebral; se cuenta con 32 camas para adultos, y 5 camas en el área de intensivo.⁶³

El hospital Roosevelt ofrece servicios médicos y hospitalarios especializados de forma gratuita en los departamentos de medicina interna, cirugía, ortopedia, traumatología, maternidad, ginecología, pediatría, oftalmología, radiología, medicina física y rehabilitación, salud mental y psicología, y subespecialidades como neurología, neurocirugía, endocrinología, reumatología, a través de la atención de consulta externa de lunes a viernes y emergencia las 24 hrs, así como también área de encamamiento para cada servicio de los diferentes departamentos.⁶⁴

El departamento de neurocirugía fue creado en el año 2 000 cuenta con un servicio de emergencia con 2 camillas, un servicio de encamamiento que cuenta con 25 camas, 1 clínica para atención de consulta externa y un quirófano exclusivo asignado para los procedimientos quirúrgicos del programa electivo; a través de interconsultas con los departamentos de endocrinología, oftalmología, salud mental, radiología y medicina física y rehabilitación se brinda un manejo multidisciplinario a los pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisiario enfocado a la mejoría y bienestar de los mismos.⁶⁵

2.7 Marco legal

La constitución política de la república, norma los aspectos relacionados a la salud específicamente en el Código de Salud Nuevo en los Decretos 90-97, donde establece la estructuración de políticas coherentes de Estado en materia de salud con la participación de guatemaltecos sobre la base de las estrategias de descentralización y desconcentración de los programas y servicios en participación social; en el capítulo uno, artículo uno menciona que todos los habitantes de la República tienen derecho a la salud, prevención, promoción, recuperación y rehabilitación de la salud sin discriminación alguna.

Así mismo, en el artículo tres se hace énfasis a la responsabilidad de los ciudadanos a velar, mejorar y conservar su salud personal, familiar y comunitaria, así como las condiciones de salubridad del medio en que viven y desarrollan sus actividades; a través del artículo cuatro se definen las obligaciones del Estado en cumplimiento de velar por la salud de los habitantes y se delega al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social en coordinación con las instituciones estatales centralizadas, descentralizadas y autónomas, comunidades organizadas y privadas, acciones de promoción, prevención, recuperación y rehabilitación de la salud, a fin de procurar a los guatemaltecos el más completo bienestar físico, mental y social.⁶⁶

Mediante el Acuerdo Ministerial 850-2010, se crea el programa específico de atención de enfermedades crónicas, de la misma manera se vincula el Acuerdo Ministerial 40-2014, el cual pone en vigencia la Comisión nacional para la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles y cáncer, con el fin de atender la prevención de los factores de riesgo, la mejora de la cobertura, el acceso equitativo y la calidad de la atención para las principales enfermedades crónicas no transmisibles y cáncer con énfasis en la atención primaria, que incluye atención integral, el auto cuidado, los cuidados paliativos, la evaluación, monitoreo del tratamiento y control de estas enfermedades que representan un problema de salud pública.⁶⁷

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Determinar la caracterización sociodemográficos, clínica y terapéutica de pacientes con adenoma hipofisiario del departamento de neurocirugía de los hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt durante los años 2014-2018.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Describir las características sociodemográficas de los pacientes a estudio.
- 3.2.2 Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes a estudio.
- 3.2.3 Estimar los valores hormonales de los pacientes a estudio.
- 3.2.4 Indicar los estudios de imagen que apoyan el diagnóstico radiológico en los pacientes a estudio.
- 3.2.5 Describir las características terapéuticas de los pacientes a estudio.
- 3.2.6 Identificar las complicaciones de los pacientes a estudio.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de investigación

4.1.1 Enfoque

Cuantitativo.

4.1.2 Diseño de investigación

Estudio descriptivo, retrospectivo

4.2 Unidad de análisis y de información

4.2.1 Unidad de análisis

Datos sociodemográficos, clínicos y terapéuticos que se registraron en el instrumento de recolección de datos.

4.2.2 Unidad de información

Expedientes clínicos de los pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de adenoma hipofisiario atendidos en el departamento de neurocirugía de los Hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt durante los años 2014 a 2018.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población

4.3.1.1 Población diana

Pacientes adultos con diagnóstico de adenoma hipofisiario atendidos en el departamento de neurocirugía de los Hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt.

4.3.1.2 Población de estudio

Expedientes clínicos de pacientes adultos, de ambos sexos, con diagnóstico de adenoma hipofisiario atendidos en el departamento de neurocirugía de los Hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt durante los años 2014 a 2018.

4.3.2 Muestra

No se realizó cálculo de muestra ya que se tomó al total de la población a estudio.

4.3.2.1 Marco muestral

4.3.2.1.1 Unidad primaria de muestreo

Registro estadístico del departamento de neurocirugía de los Hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt sobre pacientes atendidos por adenoma hipofisiario.

4.3.2.1.2 Unidad secundaria de muestreo

Registro estadístico de los pacientes atendidos por adenoma hipofisiario en el departamento de neurocirugía de los Hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt durante los años 2014 a 2018.

4.3.2.2 Tipo y técnica de muestreo

Se aplicó un muestreo no probabilístico, con la técnica de muestreo por conveniencia.

4.4 Selección de sujetos a estudios

4.4.1 Criterio de inclusión

Expedientes clínicos de los pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de adenoma hipofisiario atendidos en el departamento de neurocirugía del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios, durante los años 20014 a 2018.

4.4.2 Criterio de exclusión

Expedientes clínicos que no fueron legibles, o que se encontraron deteriorados o incompletos.

4.5 Definición y operacionalización de las variables

	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Características sociodemográficas	Edad	Tiempo durante el cual ha vivido una persona. ⁵⁴	Se obtuvo de la historia clínica de ingreso, en la sección datos generales, del expediente clínico el número de años que registró el paciente.	Numérica discreta	Razón	Años
	Sexo	Clasificación de los organismos como machos o hembras según sus características reproductivas. ⁵⁴	Se obtuvo de la historia clínica de ingreso, en la sección datos generales, del expediente clínico el sexo que registró el paciente.	Categórica dicotómica	Nominal	Femenino Masculino
	Profesión u oficio	Trabajo o quehacer en que se ocupa el tiempo. ⁶⁸	Se obtuvo de la historia clínica de ingreso, en la sección datos generales, del expediente clínico la profesión u oficio al que se dedicaba el paciente obtenido según la clasificación internacional de trabajo (OIT) modificada. ³⁴	Categórica Policotómica	Nominal	Directores, gerentes Profesionales, científicos, intelectuales Técnico profesional de nivel medio Personal de apoyo administrativo Vendedores de comercios y mercados Oficiales, operarios y artesanos Agricultores Otros

	Lugar de procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva algo. ⁶⁸	Se obtuvo de la historia clínica de ingreso, en la sección datos generales, del expediente clínico el lugar de donde se origina el paciente.	Categoría Policotómica	Nominal	Departamentos de Guatemala
Características clínicas	Manifestaciones clínicas	Síntomas percibidos y referidos por el paciente que pueden indicar una enfermedad. ⁵¹	Se tomó de la historia clínica de ingreso, en la sección historia natural de la enfermedad, y notas de evolución del expediente clínico el principal síntoma referido por el paciente.	Categoría Policotómica	Nominal	Cefalea Aumento de peso Amenorrea Galactorrea Fatiga Debilidad Alteración del sueño Ptosis Diplopía Disminución visual Otros
	Valores hormonales	Prolactina	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Númerica continua	Razón	ng/ml
		Hormona luteinizante (LH)	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Númerica continua	Razón	mUI/ml

Características clínicas	Valores hormonales	Hormona folículo estimulante (FSH)	Hormona glucoproteica de la adenohipófisis que estimula el crecimiento normal del folículo ovárico en las mujeres y estimula el túbulo seminífero para producir la esperma en los hombres. ⁵⁴	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Numérica continua	Razón	mUI/ml
		Triyodotironina libre (T3)	Hormona que secreta la glándula tiroides, ayuda en la regulación del metabolismo corporal. ⁵⁴	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Numérica continua	Razón	pg/ml
		Tetrayodotironina libre (T4)	Hormona yodada activa que existe en la glándula tiroidea y colabora en la regulación del metabolismo. ⁵⁴	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Numérica continua	Razón	ng/dl
		Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Hormona de la adenohipófisis que estimula el crecimiento y la función de la glándula tiroidea. ⁵⁴	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Numérica continua	Razón	uIU/ml

Características clínicas	Valores hormonales	Cortisol	Hormona esteroidea aislada de la corteza suprarrenal, proporciona resistencia al estrés y mantiene un cierto número de sistemas enzimáticos. ⁵⁴	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Numérica continua	Razón	µg/dl
		Testosterona	Hormona producida por los testículos, responsable del desarrollo y del mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios. Se produce con el control de la hormona luteinizante. ⁵⁴	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Numérica continua	Razón	ng/dl
		Hormona Adrenocorticotropa (ACTH)	Hormona elaborada por el lóbulo anterior de la hipófisis que estimula la actividad funcional de la corteza suprarrenal. ⁵⁴	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Numérica continua	Razón	ng/dl

Características clínicas	Valores hormonales	Hormona del crecimiento (GH)	Hormona secretada por la adenohipófisis que contribuye a la movilización de grasas, inhibe la utilización de glucosa y afecta a la velocidad de crecimiento esquelético y visceral. ⁵⁴	Se verificó del expediente clínico, sección exámenes de laboratorio de ingreso y del primer control de laboratorios, el nivel registrado de la hormona.	Numérica continua	Razón	ng/ml
	Estudios de imagen diagnóstico		Uso de la radiología convencional, la tomografía computarizada, el ultrasonido, y la resonancia magnética como procedimientos para diagnosticar múltiples enfermedades y evaluar la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas. ⁶⁹	Se obtuvo a partir del reporte de los estudios de imagen que indicaban un proceso ocupativo, registrados en el expediente clínico.	Categórica dicotómica	Nominal	Tomografía axial computarizada Resonancia magnética.
	Complicaciones		Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. ⁵³	Se registró de las notas de evolución del expediente clínico la principal complicación referida por el paciente.	Categórica policotómica	Nominal	Ninguna Diabetes insípida Panhipopituitarismo Alteración visual Complicación quirúrgica Otros

Características terapéuticas	Farmacológico	Tratamiento con medicamentos. ⁵⁴	Se obtuvo de la historia clínica de ingreso, en la sección antecedentes médicos, del expediente clínico el tratamiento farmacológico prescrito inicialmente al paciente.	Categórica dicotómica	Nominal	Agonistas dopaminérgicos Análogos de somatostatina
	Quirúrgico	Tratamiento que consiste en la realización de una intervención quirúrgica. ⁵⁴	Se obtuvo a partir del expediente clínico, en la sección nota operatoria, la cirugía realizada.	Categórica policotómica	Nominal	Microcirugía con abordaje endonasal-transesfenoidal Microcirugía con abordaje Pterional Keyhole Cirugía endoscópica con abordaje endonasal-transesfenoidal Cirugía endoscópica con abordaje Pterional Keyhole Craneotomía
	Radiológico	Tratamiento de las enfermedades, y especialmente del cáncer, mediante radiaciones. ¹²	Se obtuvo a partir del expediente clínico, en la sección orden médica el tratamiento con radioterapia realizado al paciente.	Categórica dicotómica	Nominal	Radioterapia convencional Radiocirugía estereotáctica

4.6 Recolección de datos

4.6.1 Técnicas

Se utilizó la técnica de revisión sistemática exhaustiva de expedientes clínicos y se trasladó la información al instrumento de recolección de datos.

4.6.2 Procesos

Paso 1: Se presentó anteproyecto de investigación con apoyo del asesor y revisor en la Coordinación de trabajos de graduación de la facultad de Ciencias Médicas.

Paso 2: Se solicitó la autorización de la realización del trabajo de graduación en la unidad de docencia e investigación y comité de Bioética de los hospitales Roosevelt y General San Juan de Dios.

Paso 3: Se presentó el protocolo de investigación a la Coordinación de trabajos de graduación bajo la supervisión del asesor y revisor para aprobación.

Paso 4: Se presentó protocolo de investigación aprobado al Comité de Bioética e investigación para autorización.

Paso 5: Se solicitó autorización para la revisión de expedientes clínicos en el área de registros médicos de los hospitales Roosevelt y General San Juan de Dios.

Paso 6: Se revisó la totalidad de los expedientes clínicos reportados por el departamento de estadística de las unidades de neurocirugía de los hospitales Roosevelt y General San Juan de Dios.

Paso 7: Se registró la información en la boleta de recolección de datos según criterios de inclusión y exclusión.

Paso 8: Se ingresó los datos obtenidos a la base de datos del programa Microsoft Office Excel 2010 y se trasladó la información recolectada al programa Epi Info 7.2.1.0

Paso 9: Se presentó base de datos a revisor de COTRAG, quien revisó y autorizó la misma

Paso 10: Se realizó análisis estadístico univariado de las variables a estudio.

Paso 11: Se discutió los resultados obtenidos y se realizó las conclusiones del estudio para la presentación de informe final al revisor de COTRAG.

4.6.3 Instrumento

El instrumento que se utilizó fue una boleta de recolección de datos que incluyó un número correlativo en la esquina superior derecha, identificada con el nombre de la universidad, facultad, título de la investigación, número de registro y hospital al que pertenecía el expediente clínico, se diseñó en dos páginas y contó con tres secciones:

Sección I: características sociodemográficas del paciente, edad, sexo, lugar de procedencia, ocupación.

Sección II: características clínicas divididas en 4 secciones: sintomatología: cefalea, aumento de peso, amenorrea, galactorrea, fatiga, debilidad, alteración del sueño, ptosis, diplopía, disminución de la agudeza visual, otros; valores hormonales: prolactina, LH, FSH, T3 libre, T4 libre, TSH, cortisol, testosterona, ACTH, GH, otros; estudios de imagen diagnostico que reportaron un proceso ocupativo: tomografía axial computarizada o resonancia magnética; complicaciones que presentó el paciente: diabetes insípida, panhipopituitarismo, alteraciones visuales, complicación quirúrgica, otros.

Sección III: tratamiento realizado, farmacológico, quirúrgico y radioterapia.

El instrumentó permitió registrar la información fácilmente y con precisión para evitar su sesgo (ver anexo 11.1).

4.7 Procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Procesamiento de datos

La codificación de las variables a estudio se realizó con el programa Microsoft Excel© versión 2010 para Windows, se utilizó números enteros asignados a cada una de las categorías según su opción de respuesta.

Se asignó a la primera opción el código con el número 1, se siguió la asignación con una numeración correlativa de manera ascendente, con números enteros, dependiendo a la cantidad de opciones de respuesta, se tomó el código 0 (cero) para las variables con ausencia de respuesta o nulidad.

4.7.2 Análisis de datos

Con los datos obtenidos se procedió a realizar un análisis estadístico descriptivo univariado de acuerdo a los objetivos específicos

Objetivo 1, se analizó las características sociodemográficas, las variables categóricas sexo, lugar de procedencia, profesión u oficio, a través de frecuencia, porcentaje y proporciones. La variable numérica edad se analizó a través de la mediana debido a la dispersión de los datos.

Objetivo 2, la variable categórica, manifestaciones clínicas de los pacientes con adenoma hipofisiario se analizó con distribución de frecuencias, proporción y porcentajes.

Objetivo 3, la variable numérica valores hormonales fue analizada a través de la mediana por la dispersión de los datos.

Objetivo 4, se analizó la variable categórica, estudios de imagen diagnóstico con distribución de frecuencia, porcentaje y proporciones.

Objetivo 5, la variable categórica, características terapéuticas, se analizó a través de frecuencia, proporción y porcentajes.

Objetivo 6, la variable categórica, complicaciones, fue analizada con frecuencia, proporción y porcentajes.

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Obstáculos

La investigación se realizó con un diseño descriptivo retrospectivo por lo que no se estableció relación de causalidad ni se estimaron factores de riesgo para los pacientes con Adenoma Hipofisiario.

4.8.2 Alcances

La presente investigación describió las principales características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con adenoma hipofisiario, se analizó los resultados obtenidos y se extrajo generalizaciones significativas para el conocimiento sobre el comportamiento de la enfermedad en el país, proporcionó a las unidades de neurocirugía resultados actualizados que permitan al médico tratante identificar de forma oportuna manifestaciones clínicas que le haga sospechar de la enfermedad.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

4.9.1 Principios éticos generales

La investigación se fundamentó bajo el principio básico de confidencialidad ya que, el estudio evaluó expedientes clínicos con previa autorización del comité de ética e investigación de los hospitales; no se tomó en cuenta el nombre del sujeto a estudio para conservar la privacidad, se utilizó el registro médico y datos para confiabilidad del estudio con fines científicos.

Se siguió las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos (CIOMS); en relación a la pauta 1, el estudio aportó conocimiento social y científico en el ámbito del cáncer endocrino al determinar las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con adenoma hipofisiario, lo que generó conocimiento científico y proporcionó información valiosa de calidad y confiable; se utilizó expedientes clínicos y no se tuvo contacto con los pacientes, se respetó el derecho y autonomía así como datos personales de los mismos. Se cumplió la pauta 3 porque se

realizó una distribución equitativa de beneficios y cargas en la selección de los expedientes clínicos, se abordó el expediente de pacientes femeninos y masculinos mayores de 12 años de forma equitativa que cumplió los criterios de inclusión.

Se respetó de igual manera la pauta 8 ya que, se sometió el estudio a revisión ética y científica por parte de comités de ética de la facultad de Ciencias Médicas y ambos hospitales; se respetó la pauta ética 12, debido a que la información recolectada fue solo para fines de investigación, no se presentó ningún dato personal de los expedientes clínicos revisados y se usó los datos en beneficencia de la investigación.

4.9.2 Categoría de riesgo

La investigación realizada se encuentra en la categoría I de riesgo, ya que se utilizó una técnica de observación sistemática de expedientes clínicos, por lo tanto, no se realizó ninguna intervención con los pacientes de dicho estudio.

5. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos del estudio en el cual se trabajó con 117 expedientes clínicos de pacientes adultos diagnosticados con adenoma hipofisiario, atendidos en la unidad de Neurocirugía de los Hospitales Roosevelt y General San Juan de Dios durante los años 2014 a 2018. Se utilizó un instrumento de recolección de datos para describir las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes a estudio.

Figura 5.1 Flujograma de marcos muestrales a estudio

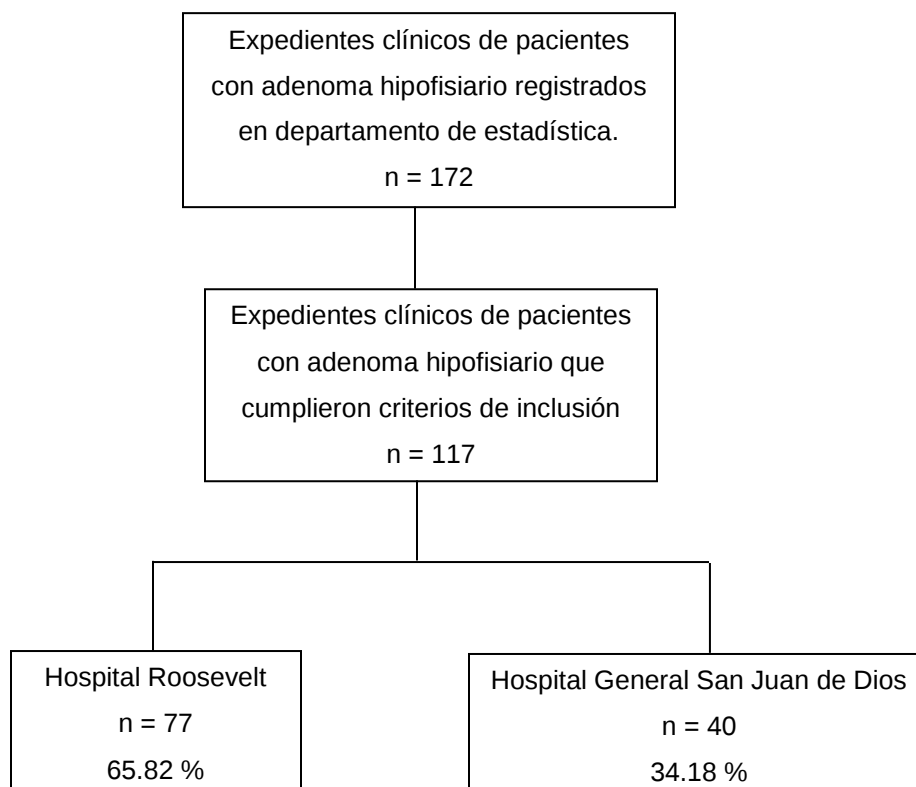


Tabla 5.1 Características sociodemográficas de pacientes con adenoma hipofisiario a estudio

Característica	f	%
Edad Me 45 RIC 35-55 *		
12-22	12	10.26
23-33	13	11.11
34-44	30	25.64
45-55	36	30.77
56-66	22	18.80
67-77	4	3.42
Sexo		
Femenino	67	57.26
Masculino	50	42.74
Lugar de procedencia		
Guatemala	41	35.04
Escuintla	9	7.69
Quetzaltenango	6	5.13
Suchitepéquez	6	5.13
Chimaltenango	5	4.27
Jalapa	5	4.27
Jutiapa	5	4.27
Petén	5	4.27
Profesión u oficio		
Ama de casa **	51	43.59
Agricultores	12	10.26
Oficiales, operarios y artesanos	12	10.26
Vendedores de comercios y mercados	11	9.40
Estudiante **	11	9.40
Técnico profesional a nivel medio	10	8.55

*Me mediana, RIC rango intercuartil

**Ocupaciones registradas como otras según la clasificación internacional de trabajo modificada

Tabla 5.2 Características clínicas de pacientes con adenoma hipofisiario a estudio

Característica	f	%
Manifestaciones clínicas *		
Cefalea	93	79.48
Disminución de la agudeza visual	86	73.50
Debilidad	10	8.54
Amenorrea	8	6.83
Hemianopsia temporal	8	6.83
Galactorrea	7	5.98
Valores hormonales		
Testosterona**		Valores de referencia***
Me 2.67 ng/dl RIC (25% 1.69, 75% 15.22)		Masculino 240.24-870.68 ng/dl
		Femenino 17.02-98.78 ng/dl
Hormona luteinizante**		
Me 0.27 mUI/ml RIC (25% 0.05, 75% 1.29)		Masculino 0.57-12.07 mUI/ml
		Femenino 1.8- 11.78 mUI/ml
Hormona folículo estimulante**		
Me 2.42 mUI/ml RIC (25% 0.5, 75% 10.05)		Masculino 0.95-11.95 mUI/ml
		Femenino 3.03- 8.08 mUI/ml
Hormona triyodotironina libre**		
Me 1.03 ng/dl RIC (25% 0.79, 75% 1.5)		1.71 – 3.71 pg/ml
Hormona tetrayodotironina libre**		
Me 0.6 pg/ml RIC (25% 0.56, 75% 0.66)		0.70 – 1.48 ng/dl
Hormona estimulante de la tiroides**		
Me 0.21 uUI/ml RIC (25% 0.16, 75% 0.3)		0.350 – 4.940 uUI/ml
Cortisol**		
Me 2.35 ug/dl RIC (25% 1.35, 75% 21.52)		3.70- 19.40 ug/dl
Prolactina**		
Me 37.97 ng/dl RIC (25% 26.86, 75% 116.87)		5.18-26.53 ng/dl
Hormona adrenocorticotropica**		
Me 66.3 pg/ml RIC (25% 30.57, 75% 86.48)		4.7-48.8 pg/ml

*Los expedientes clínicos evaluados registraban más de una manifestación clínica

**Me mediana, RIC rango intercuartil, ng/dl nanogramos por decilitro, mUI/ml microunidades internacionales por mililitro, pg/ml picogramos por mililitro, ug/dl microgramos por decilitro

*** Valores de referencia según las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología

Tabla 5.3 Características clínicas de pacientes con adenoma hipofisiario a estudio

Característica	f	%
Estudios de imagen		
Resonancia magnética	85	72.65
Tomografía axial computarizada	23	19.66
Ambos estudios de imagen	9	8.55
Complicaciones *		
No presentó complicación	59	50.43
Hipotiroidismo	18	15.38
Ceguera de uno o ambos ojos	13	11.1
Diabetes insípida	9	7.69
Alteración visual	9	7.69
Acromegalia	6	5.12

*Los expedientes clínicos evaluados registraban más de una complicación clínica

Tabla 5.4 Características terapéuticas de pacientes con adenoma hipofisiario a estudio

Característica	f	%
Tratamiento farmacológico		
No recibió	102	87.18
Agonistas de dopamina	13	11.11
Análogos de somatostatina	2	1.70
Tratamiento quirúrgico		
Craneotomía	57	48.72
Microcirugía con abordaje transnasal-transesfenoidal	45	38.46
Cirugía endoscópica con abordaje transnasal-transesfenoidal	9	7.69
Microcirugía con abordaje Pterional Keyhole	4	3.42
No recibió tratamiento quirúrgico	2	1.71
Tratamiento radiológico		
No recibió	111	94.83
Radioterapia convencional	6	5.13

6. DISCUSIÓN

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas que representan aproximadamente el 20 % de los tumores intracraneales, se presentan con mayor frecuencia en adultos, afectando principalmente a la población económicamente activa; son tumores de difícil diagnóstico debido a que se desarrollan en la hipófisis, afectando con ello la producción de hormonas y generando una amplia variedad de sintomatología, pudiendo causar efecto de masa, así como hipo o hipersecreción hipofisiaria que aumenta la morbilidad y la mortalidad de la persona afectada; la evaluación clínica, la resección quirúrgica, y la terapia adyuvante con radioterapia son sólo un ejemplo de las alternativas terapéuticas, la tendencia de recidivas de estas lesiones ya sea en el corto o largo plazo muestra la necesidad de un seguimiento estrecho y prolongado en el tiempo, así mismo, las posibles complicaciones causan un aumento en la morbilidad y mortalidad en quienes las padecen.^{2,11}

Por lo anterior, y tomando en cuenta que en Guatemala han sido pocos los estudios acerca del comportamiento de esta enfermedad y se desconoce su incidencia anual, ya que, datos del departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) reportó casos de tumores intracraneales no especificados, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo que buscó determinar las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de pacientes con adenoma hipofisario atendidos en los hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt durante los años 2014 a 2018.

Dentro de las características sociodemográficas, la edad mediana que se registró fue de 45 años con rango intercuartil de 35-55, datos similares a los encontrados por Castro M, Contreras F, en el año 2012, con una edad promedio de 43 años y Mayen P, en el año 2015, con una media de edad de 45 años; un estudio del año 2017 realizado por Rojas D, indicó una edad promedio de 38 años, lo cual fue semejante a lo reportado en el presente estudio.^{10,3,17}

Respecto al sexo, se encontró un porcentaje del sexo femenino de 57.26 % y del sexo masculino de 42.74 %; datos parecidos a los reportados en el año 2011 por Bernays R, Schmid C, Landau K, Brändle M, Möller D, en donde se registró un porcentaje de 55 % en el sexo femenino y 45 % en el sexo masculino; en el año 2014, Salgado P, reportó un predominio femenino con un 58 % y en el año 2015, Mayen P, indicó un 66 % de casos en el sexo femenino y un 34 % en el sexo masculino.^{4,9,10}

En cuanto al lugar de procedencia, el 35.04 % fue originario de la ciudad de Guatemala, el 7.69 % del departamento de Escuintla, el 5.13 % de Quetzaltenango y Suchitepequez, el resto de departamentos presentó resultados menores al 5 %; es importante mencionar que en Guatemala no hay estudios que indiquen el lugar de procedencia de los pacientes con esta enfermedad, estudios de otros países como el realizado en el año 2012 por Castro M, Contreras F, reportó que de los pacientes evaluados el 37 % fue originario del área norte, el 32 % del área sur y el 31 % del área central, así mismo, en el año 2015, Zhu X et al., reportó que un 40 % de los pacientes con esta enfermedad fue del área norte, el 36% del área sur y el 35 % del área central; en Guatemala las regiones se dividen de una forma más compleja como nororiente, suroccidente, noroccidente por lo que, no se pudo realizar una comparación puntual con otros estudios.^{8,17}

La profesión u oficio se describió en base a la clasificación internacional del trabajo modificada, el 43.59 % fue ama de casa, el 10.26 % agricultores y oficiales, operarios y artesanos, el 9.40 % vendedores de comercios/ mercados y estudiantes, el 8.55 % técnico profesional a nivel medio, el resto de profesiones se registró en menos del 8 %; esto difiere de otros estudios como el realizado en el año 2015 por Zhu X et al., en donde el mayor porcentaje fue ama de casa en un 39 %, pero trabajadores de oficina representó el 35 % y menos del 10 % fue empleado de industria manufacturera; el estudio realizado en el año 2017 por Henríquez M, Monnier B, Ortiz E, Nicklas L, Henríquez S, indicó que el 32 % fue trabajador de oficina, el 30 % trabajador del campo.^{8,18}

Dentro de las manifestaciones clínicas, se encontró la cefalea en un 79.48 %, disminución de la agudeza visual en un 73.50 %, debilidad 8.54 %, amenorrea y hemianopsia temporal 6.83 %, galactorrea 5.98 %, el resto de manifestaciones se reportó cada una en un porcentaje menor a 5 %; datos semejantes a los encontrados en el año 2014 por Salgado P, en donde la disminución de la agudeza visual y la cefalea fueron los signos y síntomas registrados en el 75 % de los casos; en el año 2015, Mayen P, reportó la cefalea como la sintomatología más prevalente; así mismo, estudios como el realizado en el año 2017 por Molitch M, reportó la cefalea, debilidad, amenorrea y disminución visual como las manifestaciones clínicas más comunes.^{9,10, 19}

En cuanto a los valores hormonales, el 86.33 % registró alteración en alguna hormona con mediana de: prolactina 37.97 ng/ml RIC 26.88-116.87, para la LH 0.27 mUI/ml RIC 0.05-1.29, en el caso de la FSH 2.42 mUI/ml RIC 0.5-10.05, a diferencia de la T3 libre con mediana

de 1.03 ng/dl RIC 0.79-1.5, siendo para la T4 libre 0.60 pg/ml RIC 0.56-0.66, en el caso de la TSH 0.21 mUI/ml RIC 0.16-0.3, así mismo, cortisol 2.35 mg/ml RIC 1.35-21.52, testosterona 2.67 ng/dl RIC 1.69-15.22 y ACTH 66.33 pg/ml RIC 30.57-86.48; los datos anteriores varían con estudios previos, como el reportado en el año 2015 por Cecenarro A, Fantón R, Etario P, Roque P, Estario M, en donde se evidenció alteración hormonal con niveles de prolactina de 300 ng/ml, niveles de hormona del crecimiento mayores a 2 ng/ml y ausencia de alteraciones hormonales en un 54 %; el estudio realizado en el año 2018 por Mansour A et al., reportó niveles de hormona del crecimiento de 3 - 5 ng/dl, niveles de prolactina en 250 – 300 ng/ml e indicó un 31.4 % de adenomas sin alteración de pruebas hormonales; es importante mencionar que no fue posible evaluar los niveles de hormona del crecimiento debido a que se encontró registro de hormona realizada al azar no en curva de estimulación con glucosa.^{7,11}

En los estudios de imagen se encontró que al 72.65 % de los pacientes se le realizó una resonancia magnética nuclear como estudio de imagen diagnóstico, al 19.66 % una tomografía axial computarizada cerebral y el 7.69 % reportó la realización de ambos estudios de imagen; esto similar con lo reportado en el año 2014 por Salgado P, donde la totalidad de estudios por imagen solicitados fue por RM, y el estudio realizado en el año 2015 por Cecenarro A, Fantón R, Etario P, Roque P, Estario M, en donde al 85 % de los casos se les realizó resonancia magnética y al 15 % tomografía computarizada. Es importante mencionar que por medio de estudios de imagen se reportó un 96.58 % de macroadenomas y un 3.42 % de microadenomas; lo que fue semejante al estudio realizado en el año 2015 por Mayen P, donde registró el 96.87 % de macroadenomas y el 3.13 % de microadenomas.^{7,9,10}

En relación a las complicaciones que se registraron como consecuencia de la enfermedad, el 50.43 % no presentó complicación, el 15.38 % reportó hipotiroidismo, el 11.1 % ceguera de uno o ambos ojos, el 7.69 % diabetes insípida, igual porcentaje fue indicado de alteración visual, el 5.12 % acromegalia, el resto de complicaciones se presentó en menos del 5 %; datos parecidos al estudio de Balcázar L et al., en donde las complicaciones que más registró fue hemiagnosia y ceguera; sin embargo, difiere de lo que se reportó en el año 2015 por Mayen P, donde la diabetes insípida representó el 18.75 %, alrededor del doble de lo que se encontró en el estudio; así mismo, en el año 2017, Rojas D, mencionó que las complicaciones que evidenció durante el seguimiento de pacientes fueron hipopituitarismo y alteraciones visuales.^{10,3,71}

Dentro de las características terapéuticas, el 87.18 % no recibió tratamiento farmacológico, el 11.11 % registró tratamiento con análogos de dopamina (cabergolina), y el 1.70 % con análogos de somatostatina (ocreoide); datos similares a los reportados en el año 2012 por Maric A, Kruljac I, Vatrostav C, Pecina H, Sulentic P, Vrkljan M, en donde el 15 % de los adenomas fue tratado con cabergolina y/u ocreotide, como primera línea de tratamiento; así mismo, estudios más recientes como el realizado en el año 2017, por Rojas D, reportó que el 15 % de los adenomas fue tratado con cabergolina y el 5 % con ocreotide.^{3,72}

El tratamiento quirúrgico se realizó en el 98.29 %, siendo la craneotomía el procedimiento que se registró en un 48.72 %, seguido de la microcirugía con abordaje trasnasal – trasesfenoidal en un 38.46 %; resultados parecidos a los que reportó en el año 2014, Salgado P, en donde la totalidad de los adenomas fue intervenido quirúrgicamente, sin embargo, se utilizó la microcirugía con abordaje trasnasal - trasesfenoidal como primera elección; de igual forma el estudio realizado en el año 2017 por Molitch M, reportó la cirugía trasesfenoidal como el tratamiento inicial para todos los adenomas.^{9,19}

La radioterapia convencional se realizó en el 5.13 % y se indicó como segunda o tercera línea de tratamiento para adenomas recidivantes; datos semejantes a los reportados por Balcázar L et al., en donde la radioterapia se utilizó como segunda línea en un 15 % de los casos; de igual forma, en el año 2017, Henríquez M, Monnier B, Ortiz E, Nicklas L, Henríquez S, reportó que al comprobar la presencia de recidivas tumorales fue necesario iniciar un tratamiento con radioterapia.^{18,71}

El estudio contó con el apoyo y asesoría de especialistas en neurocirugía y endocrinología, lo cual, se identificó como fortaleza para el análisis de los datos, así mismo, la realización de la investigación en dos hospitales de referencia nacional permitió extraer generalizaciones significativas que contribuyó al conocimiento sobre el comportamiento de la enfermedad en el país, lo que permitió proporcionar a las unidades de neurocirugía resultados actualizados y pertinentes en un tema poco estudiado a nivel nacional.

El estudio presentó debilidades, debido a que no se pudo incluir la totalidad de expedientes registrados durante los años de interés, por estar incompletos, no legibles, o no encontrarse en el área de registros médicos de los hospitales, por tal razón, se evidenció la posibilidad de realizar estudios prospectivos de mayor complejidad que permitan un seguimiento en el tiempo de los pacientes con esta enfermedad y con un diseño que permita establecer factores de riesgo y causalidad.

7. CONCLUSIONES

- 7.1 Al describir las características sociodemográficas, del paciente con adenoma hipofisiario se registró una edad mediana de 45 años, casi 6 de cada 10 fue del sexo femenino, 4 de cada 10 ama de casa y originario del departamento de Guatemala.
- 7.2 En cuanto a las manifestaciones clínicas casi 8 de cada 10 presentó cefalea y disminución de agudeza visual.
- 7.3 En relación a los valores hormonales casi 9 de cada 10 reportó alteración, prolactina con mediana de 37.97 ng/dl cuyo valor fue superior a los valores de referencia, mientras que los valores de hormona luteinizante fue mediana de 0.27 mUI/ml, hormona folículo estimulante mediana 2.42 mUI/ml, triyodotironina libre mediana 1.03 ng/dl, tetrayodotironina libre mediana 0.6 pg/ml, hormona estimulante de la tiroides mediana 0.21 uUI/ml, cortisol mediana 2.35 ug/dl, testosterona mediana 2.67 ng/d y hormona adrenocorticotropica mediana 66.3 pg/ml, los valores anteriores descritos fueron inferiores a los de referencia.
- 7.4 En cuanto a los estudios de imagen que apoyan el diagnóstico radiológico 7 de cada 10 registró resonancia magnética nuclear.
- 7.5 En relación a las características terapéuticas, la mayoría recibió tratamiento quirúrgico ya que, no se indicó tratamiento farmacológico ni radioterapia, 4 de cada 10 fue sometido a cirugía por craneotomía.
- 7.6 En cuanto a las complicaciones la mitad de los pacientes no presentó complicación, mientras que casi 2 de cada 10 reportó hipotiroidismo y/o ceguera de uno o ambos ojos.

8. RECOMENDACIONES

8.1 A las jefaturas de las unidades de neurocirugía de los hospitales estudiados

- 8.1.1 Fortalecer el uso de guías de diagnóstico y manejo de pacientes con adenoma hipofisiario para identificar a los pacientes afectados con esta enfermedad y favorecer con ello, un tratamiento temprano, oportuno y multidisciplinario

8.2 A los departamentos de registros médicos y archivo

- 8.2.1 Gestionar la utilización de sistemas electrónicos para mejorar el registro de los expedientes clínicos con el fin, de proporcionar un mejor acceso a los médicos tratantes e investigadores, así mismo, tipificar el diagnóstico del adenoma hipofisiario dentro del sistema estadístico de los hospitales con la finalidad de poder obtener datos actualizados sobre la incidencia de la enfermedad dentro de dichos centros asistenciales.

8.3 A la facultad de ciencias médicas de la universidad de San Carlos de Guatemala

- 8.3.1 Promover la investigación relacionada con cánceres endocrinos a fin de proporcionar información acerca de estas patologías, y dar a conocer a la comunidad estudiantil con el propósito que estos puedan identificar manifestaciones clínicas tempranas y referir de forma oportuna a los pacientes afectados.

9. APORTES

El presente estudio aportó conocimiento científico en el ámbito del cáncer endocrino al determinar las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con adenoma hipofisiario atendidos en las unidades de neurocirugía de los hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt durante los años 2014 a 2018; generó con ello, un precedente para la creación de estudios posteriores que permitan determinar una relación entre las distintas variables descritas; así mismo, describió el impacto e importancia del correcto reporte de esta enfermedad dentro de las estadísticas de los hospitales.

Con los datos obtenidos se realizó un informe acerca de la caracterización actual del paciente con diagnóstico de adenoma hipofisiario en hospitales nacionales a estudio, el cual se entregó a la jefatura médica y el departamento de neurocirugía del hospital General San Juan de Dios; y al departamento de docencia e investigación y jefatura del departamento de neurocirugía del hospital Roosevelt, esto con la finalidad de proporcionar datos actualizados que permitan a los médicos tratantes identificar de forma oportuna manifestaciones clínicas que les haga sospechar de la enfermedad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Snyder P. Causes, presentation, and evaluation of sellar masses. UpToDate [en línea]. 2018 Jul [citado 15 Feb 2019]; 2 (20): [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <https://www-uptodate-com.sescam.a17.csinet.es/contents/causes-presentation-and-evaluation-of-sellar-masses/print?search=tumores%20pituitarios>
2. Snyder P. Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas. UpToDate [en línea]. 2018 Mayo [citado 15 Feb 2019]; 1 (24): [aprox. 7 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gonadotroph-and-other-clinically-nonfunctioning-pituitary-adenomas>.
3. Rojas D. Manejo de los tumores de hipófisis. Rev Med Clin Condes [en línea]. 2017 [citado 10 Mayo 2019]; 28(3): 409–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.01.008>
4. Bernays R, Schmid C, Landau K, Brändle M, Möller-Goede D. Pituitary apoplexy: re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. Eur J Endocrinol [en línea]. 2010 [citado 20 Feb 2019]; 164(1): 37–43. Disponible en: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/164/1/37.xml>
5. Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault C, Doucette S, Zwicker D, et al. Sellar masses: an epidemiological study. Can J Neurol Sc [en línea]. 2016 Mar [citado 15 feb 2019]; 43(2): 291-7. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridgecore/content/view/60D07B74EBDCED1B0FE56C93B54C5D02/S0317167115003017a.pdf/sellar_masses_an_epidemiological_study.pdf
6. Lonser R, Wind J, Nieman L, Weil R, DeVroom H, Oldfield E. Outcome of surgical treatment of 200 patients with cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab [en línea]. 2013 [citado 20 Feb 2019]; 98(3): 892–901. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590477/>
7. Cecenarro A, Fantón R, Estario Paula E, Roque P, Estario M. Adenomas hipofisarios: análisis de la casuística de 10 años. 2015 [citado 15 Feb 2019]; 72(1): 32–8. Disponible en: <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/RdDgqcJHpWcvcDjPSIMQJmHjNvfsgMfSsbGDLkdgVlWB?projector=1&messagePartId=0.3>
8. Zhu X, Wang Y, Zhao X, Jiang C, Zhang Q, Jiang W, et al. Incidence of pituitary apoplexy and its risk factors in Chinese people: a database study of patients with pituitary adenoma. PLoS One [en línea]. 2015 [citado 20 Feb 2019]; 10(9): 1–13. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0139088>

9. Salgado C. Incidencia de adenomas hipofisarios ingresados al servicio de neurocirugía para tratamiento quirúrgico. [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado; 2014.
10. Mayén E. Incidencia de diabetes insípida post resección de adenomas hipofisarios. [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas Escuela de Estudios de Postgrado; 2015.
11. Mansour A, Hussain A, Alhamza A, Mohammed A, Abdullah S, Zaboony I, et al. Spectrum of pituitary disorders : a retrospective study from Basrah, Iraq. F1000Research [en línea]. 2018 Jul [citado 22 Feb 2019]; 7(430):1–11. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/7-430/v2>
12. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. Eur J Endocrinol [en línea]. 2014 Oct [citado 22 Feb 2019]; 171(4):519–26. Disponible en: <https://ejebioscientifica.com/view/journals/eje/171/4/519.xml>
13. Thorsson A, Jonasson J, Sigurdsson G, Agustsson T, Olafsdottir E, Carroll P, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. Eur J Endocrinol [en línea]. 2015 [citado 22 Feb 2019]; 173(5): 655–664. Disponible en: <https://ejebioscientifica.com/view/journals/eje/173/5/655.xml>
14. Tamada D, Kitamura T, Otsuki M, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I. Clinical significance of screening for subclinical Cushing disease in patients with pituitary tumors. Endocr J [en línea]. 2015 [citado 28 Abr 2019]; 63(1): 47–52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x>
15. Nilsson A, Johannsson G, Olsson D, Bryngelsson I, Ragnarsson O, Andersson E, et al. Incidence of malignant tumours in patients with a non-functioning pituitary adenoma. Endocr Relat Cancer [en línea]. 2017 [citado 22 Feb 2019]; 24(5): 227–35. Disponible en: <https://www.gu.se/english/research/publication/?publicationId=251145>
16. Tovar H, Rojas W. Experiencia en acromegalia en el Hospital de San José reporte de serie de casos 1990-2007. Acta Médica Colomb [en línea]. 2010 [citado 28 Abr 2019]; 35(2): 48–52. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v35n2/v35n2a03.pdf>
17. Castro Revollo M, Contreras Molina F. Resonancia magnética en adenomas hipofisarios. Rev Med La Paz [en línea]. 2012 [citado 26 Abr 2019]. 18 (2): 27-33. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172689582012000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

18. Henríquez M, Monnier B, Ortiz E, Nicklas L, Henríquez S, Resumen V. Cirugía hipofisiaria endoscópica transesfenoidal, con realización de colgajo nasoseptal: Evaluación del impacto de la técnica en la olfacción. Serie de casos. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello [en línea]. 2017 [citado 28 Abr 2019]; 77: 27–34. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/317377229_Cirugia_hipofisiaria_endoscopica_transesfenoidal_con_realizacion_de_colgajo_nasoseptal_Evaluacion_del_impacto_de_la_tecnica_en_la_olfacion_Serie_de_casos%0D
19. Molitch M. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. JAMA [en línea]. 2017 [citado 28 Abr 2019]; 317(5): 516–24. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/313453894_Diagnosis_and_Treatment_of_Pituitary_Adenomas_A_Review
20. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Epidemiología. Memorias de labores [en línea]. Guatemala: MSPAS, CNE [citado 22 Feb 2019]; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/informacion/estadisticas-vitales/memorias-1999-2017>
21. Leistner S, Klotsche J, Dimopoulou C, Athanasoulia A, Roemmler-Zehrer J, Pieper L, et al. Reduced sleep quality and depression associate with decreased quality of life in patients with pituitary adenomas. Eur J Endocrinol [en línea]. 2015 [citado 20 Feb 2019]; 172(6): 733–43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792374>
22. Wiedmann M, Brunborg C, Di Ieva A, Lindemann K, Johannesen T, Vatten L, et al. Overweight, obesity and height as risk factors for meningioma, glioma, pituitary adenoma and nerve sheath tumor: a large population-based prospective cohort study. Acta Oncol [en línea]. 2017 [citado 15 Feb 2019]; 56(10): 1302–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28548875>
23. Se-Youn J, Choong-Hyun K, editores. Pituitary adenoma : pathophysiology, diagnosis and treatment options [en línea]. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2016 [citado 23 Feb 2019]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=1286295&lang=es&site=ehost-live>
24. Corrine K, Welt M. Hypothalamic-pituitary axis. Uptodate [en línea]. 2017 Abr [citado 23 Feb 2019]; 1–9. Disponible en: https://www.uptodate-com.sescam.a17.csinet.es/contents/hypothalamic-pituitaryaxis?search=pituitariyanatomy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2

25. Tortosa F, Webb S. Novel aspects in histopathology of the pituitary gland. *Endocrinol Diabetes y Nutr [en línea]*. 2017 Feb [citado 23 Feb 2019]; 64(3): 152–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.10.004>
26. Wierinckx A, Lachuer J, Raverot G, Legras-Lachuer C, Roche M, Trouillas J. MicroRNAs in pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol [en línea]*. 2017 Jan [citado 22 Feb 2019]; 456: 51–61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720717300254>
27. Inoshita N, Earls P, Saeger W, Karavitaki N, Casar-Borota O, Asa L, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer [en línea]*. 2017 [citado 24 Feb 2019]; 24(4): C5–8. Disponible en: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/4/C5.xml>
28. Snyder P. Incidentally discovered sellar masses (pituitary incidentalomas). *Uptodate [en línea]*. 2017 Jun [citado 23 Feb 2019]; 1–6. Disponible en: https://www.uptodate-com.sescom.a17.csinet.es/contents/incidentally-discovered-sellar-masses-pituitaryincidentalomas?search=incidentaloma&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#
29. Cabrera Martín P. Biología, clínica y abordaje terapéutico de los adenomas hipofisarios. [tesis grado en Biología]. España: Universidad de la Laguna. Facultad de Ciencias; 2018. [citado 23 feb 2019]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/9693/Biologia%2C%20clinica%20y%20abordaje%20terapeutico%20de%20adenomas%20hipofisarios..pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. Lopes M. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary [en línea]. *Acta Neuropathol*. 2017 Oct [citado 24 Feb 2019] 134 (4): 521-535. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-017-1769-8>
31. Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas: assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain tumor pathology [en línea]*. 2018 Jan [citado 24 Feb 2019]; 35 (2): 57-61. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322336411_New_WHO_classification_of_pituitary_adenomas_4th_edition_assessment_of_pituitary_transcription_factors_and_the_prognostic_histological_factors
32. Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas-Kimchi T, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *Eur J Endocrinol [en línea]*. 2016 Jul [citado 24 Feb 2019]; 175(1): 63–72. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/command/detail?vid=5&sid=7054fe4d787-4c35-91ac-f99b7c40e1d7%40sessionmgr4007>

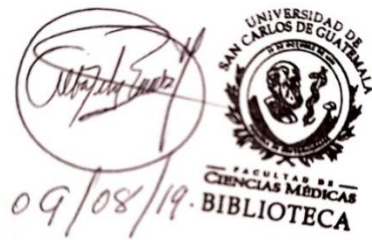
33. Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas and other sellar masses. UpToDate [en línea]. 2018 Jun [citado 24 Feb 2019]; 1–24. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/transsphenoidal-surgery-for-pituitary-adenomas-and-other-sellar-masses?source=history_widget#H21307872
34. Concha E. Manejo de los tumores de hipófisis. Rev Med Clínic Los Condes [en línea]. 2017 Jun [citado 26 Abr 2019]; 28: 409-419. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300664>
35. Glebauskiene B, Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Kriauciuniene L, Bernotas G, Tamasauskas A, et al. Role of MMP-2 (1306 C / T) polymorphism in pituitary adenoma. Rev Hindawi [en línea]. 2016 [citado 28 Abr 2019]; 2016: 1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031302518303775>
36. Sbiera S, Tryfonidou M, Weigand I, Grinwis G, Broeckx B, Herterich S, et al. Lack of ubiquitin specific protease 8 (USP8) mutations in canine corticotroph pituitary adenomas. PLoS One [en línea]. 2016 [citado 26 Abr 2019]; 11(12): 1–15. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169009>
37. Matousek P, Buzrla P, Reguli S, Krajca J, Dvoracková J, Lipina R. Factors that predict the growth of residual nonfunctional pituitary adenomas: correlations between relapse and cell cycle markers. Biomed Res Int [en línea]. 2018 [citado 12 Mayo 2019]; 1–9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/1876290/>
38. Campero A, Lodoño D, Ajler P. Abordaje pterional. Rev Argent Neuroc [en línea]. 2015 [citado 26 Abr 2019] 29;(1): 49-53. Disponible en: <https://www.neuroanatomia3dsevilla.es/wp-content/uploads/2018/01/Abordaje-Pterional.pdf>
39. Vaitkiene P, Valiulyte I, Glebauskiene B, Liutkeviciene R. N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) promoter methylation and expression in pituitary adenoma. Diagn Pathol [en línea]. 2017 [citado 28 Abr 2019]; 12(1): 1–8. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/315964450_N-myc_downstream-regulated_gene_2_NDRG2_promoter_methylation_and_expression_in_pituitary_adenoma
40. Snyder P. Causes of hyperprolactinemia. UpToDate [en línea]. 2018 [citado 27 Abr 2019]. 1(20): [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:3925/contents>
41. Faraoni E, Camilletti M, Abeledo-machado A. Sex differences in the development of prolactinoma in mice overexpressing hCG β : role of TGF β 1. J Endocrinol [en línea]. 2017 [citado 28 Abr 2019]; 232 (3): 16-32 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/312507740_Sex_differences_in_the_development_of_prolactinoma_in_mice_overexpressing_hCGB_Role_of_TGFB1

42. Foltran R, Amorim P, Duarte F, Grande I, Freire A, Frassetto F, et al. Study of major genetic factors involved in pituitary tumorigenesis and their impact on clinical and biological characteristics of sporadic somatotroponomas and non-functioning pituitary adenomas. *Brazilian J Med Biol Res* [en línea]. 2018 [citado 29 Abr 2019]; 51(9):1–8. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjmb/v51n9/1414-431X-bjmb-51-9-e7427.pdf>
43. Enriquez- M, Otto C. Causes and clinical manifestations of acromegaly. *UpToDate* [en línea]. 2015 [citado 29 Abr 2019]; 1–22. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-acromegaly>
44. Wang J, Liu Q, Gao H, Wan D, Li C, Li Z, et al. EGFL7 participates in regulating biological behavior of growth hormone-secreting pituitary adenomas via Notch2/DLL3 signaling pathway. *Tumor Biol* [en línea]. 2017 [citado 29 Abr 2019]; 39(7): 1-11. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1010428317706203>
45. Martin K. Causes and pathophysiology of Cushing ' s syndrome. *UpToDate* [en línea]. 2011 [citado 29 Abr 2019]; 1–10. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-cushings-syndrome>
46. Ren J, Jian F, Jiang H, Sun Y, Pan S, Gu C, et al. Decreased expression of SFRP2 promotes development of the pituitary corticotroph adenoma by upregulating Wnt signaling. *Int J Oncol* [en línea]. 2018 [citado 29 Abr 2019]; 52(6): 1934–46. Disponible en: <https://omictools.com/3d5b25a3de5c8ffccce276ae9aaca2c-protocol>
47. Uzilov A, Cheesman K, Fink M, Newman L, Pandya C, Lalazar Y, et al. Identification of a novel RASD1 somatic mutation in a USP8 -mutated corticotroph adenoma. *Mol Case Stud* [en línea]. 2017 [citado 29 Abr 2019]; 3(3): 246-256. Disponible en: <https://medworm.com/journal/endocrine-journal>
48. Weiss A, Refetoff S. TSH-secreting pituitary adenomas. *UpToDate* [en línea]. 2019 [citado 30 Abr 2019]; 1–19. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/tsh-secreting-pituitary-adenomas#>
49. Ramírez C, Cheng S, Vargas G, Asa SL, Cabrera L, Guinto G. Nonfunctioning pituitary adenomas : A High Throughput TMA , Immunohistochemical Study. *Clin Endocrinol J* [en línea] 2012 [citado 30 Abr 2019]; 97: 1745–51. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/5/1745/2536527>
50. Robles E, Mendoza J, Bartolomé J, Leal L, Carrasco I. Apoplejía hipofisaria, presentación de dos casos clínicos y revisión del tema. *Rev Cubana Endocrinología* [en línea]. 2017 Dic [citado 25 Feb 2019]; 28 (3): 1-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532017000300008&lng=es.

51. Diccionario de cáncer [en línea]. Maryland: Instituto nacional del cáncer. [citado 2019 Feb 25]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/radiocirugia-estereotactica>
52. Flores J, Fuentes A, Alaba W. Abordaje pterional keyhole para clipaje de aneurismas. Rev Peru Neurocir [en línea]. 2010 [citado 26 Abr 2019]; 5 (4): 5-10. Disponible en:
<http://perujournalneurosurgery.org/es/node/40>
53. Diccionario Mosby de medicina, enfermería y ciencias de la salud. 6ta ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
54. Dox I, Melloni B, Eisner G, Melloni J. El gran harper collins ilustrado diccionario médico. 5 ed. Madrid: Marbán; 2011.
55. Zegarra J. Factor de crecimiento insulínico tipo 1 y su relación con trastornos neuropsiquiátricos. Medwave [en línea]. 2017 Dic [citado 2019 Feb 25]; 17(7): 18-31. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/7031>
56. Panal M, Herre de la Muela M, Hardisson D, Choqueneira M, Román A, Santiago J. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Rev Senol Patol Mamar [en línea]. 2014 Dic [citado 2019 Feb 25]; 27(4): 163-169. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-pdf-S0214158214000565>
57. Ariza Y, Beltrán A, Briceño I, Ancizar F. Rol biológico y aplicaciones de los microARNs en cáncer de seno. Rev. colomb. biotecnol [en línea]. 2014 Jul [citado 2019 Feb 25]; 16(1): 188-202. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-34752014000100023&lng=es&nrm=iso&tlng=es
58. Diccionario médico [en línea]. Navarra: Clínica de navarra; 2019 [citado 25 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/panhipopituitarismo>
59. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. [en línea]. Guatemala: INE; 2014. [citado 20 Feb 2019]. Caracterización [aprox. 2 pant.]. Disponible en:
<https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2014/02/26/L5pNHMXzxy5FFWmk9NHCrK9x7E5Qqvvy.pdf>
60. Morataya Ortiz E. Ciudad de Guatemala. Encuesta CIMES [en línea]. Guatemala: CIMES; 2011 [citado 20 Feb 2019]. Disponible en:
https://desarrollourbanoyterritorial.duot.upc.edu/sites/default/files/Encuesta%20CIMES_Ciudad%20de%20Guatemala_Morataya_MDUT%202011.pdf

61. Valladares L. Municipio de Guatemala. [en línea]. Guatemala: [s.n.] [citado 26 Abr 2019]. Disponible en: <https://aprende.guatemala.com/historia/geografia/municipio-de-guatemala-guatemala/>
62. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2014. [citado 6 Jun 2019]. Modelo de atención integral en salud; [aprox. 6 pant.]. Disponible en: https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publications&alias=378-modelo-de-atencion-mpas&Itemid=518
63. Hernández J. Manual de organización y funciones departamento de Neurocirugía [en línea]. Guatemala: HSJD; 2018. [citado 20 Feb 2019]; [aprox. 8 pant.]. Disponible en: https://hospitalsanjuandedios.gob.gt/Acceso_Publico/A%C3%B1o_2018/MOF%20NEUROCI RUGIA.pdf
64. Hospitalroosevelt.gob.gt [en línea]. Guatemala: El Hospital; 2016 [citado 20 Feb 2019]. Disponible en: <https://hospitalroosevelt.gob.gt/>
65. Pérez W, Gaitán H. Reseña histórica del departamento de neurocirugía [en línea]. Guatemala: El Hospital; 2009. [citado 20 Feb 2019]. Disponible en: <http://neurocirugiaroosevelt.blogspot.com/>
66. Guatemala. Congreso de la República. Código de Salud decreto 90-97 1997, establece los principios generales y fundamentales del sector salud; Consejo Nacional de Salud; financiamiento, formación y capacitación de los recursos humanos en salud. [en línea]. Guatemala: El Congreso; 2001. [citado 26 Abr 2018]. Disponible en: http://asisehace.gt/media/GT_Codigo_Salud_90_97.pdf
67. Guatemala. Congreso de la Republica. Código de Salud Nuevo, Decreto 90-97, se establece la estructuración de políticas coherentes de Estado en materia de salud con la participación de guatemaltecos sobre la base de las estrategias de descentralización y desconcentración de los programas y servicios, en participación social, promovida en base a los principios de equidad, solidaridad y subsidiaridad [en línea]. Guatemala: El Congreso; 1997. [citado 26 Abr 2018]. Disponible en: http://asisehace.gt/media/GT_Codigo_Salud_90_97.pdf
68. Real Academia de la Lengua Española. Diccionario de la lengua española [en línea]. 23 ed. España: RAE; 2014 [citado 16 Feb 2016] Disponible en: <http://www.rae.es/diccionario-de-la-lengua-espanola/la-23a-edicion-2014>
69. Raudales I. Imágenes diagnósticas conceptos y generalidades. Rev. Fac. Cienc. Méd. Honduras [en línea]. 2014. [citado 20 Feb 2019]; (11): 35-43. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2014/pdf/RFCMVol11-1-2014-6.pdf>

70. Organización Mundial de la Salud. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Ginebra: OMS; 2016
71. Balcázar L, Benítez F, Jandete M, Murillo K, Sánchez J, Vargas G et. al. Tratamiento multimodal de los adenomas de hipófisis recidivantes clínicamente no funcionales. Rev Fac Medicina UNAM [en línea]. 2017 [citado 10 Mayo 2018]; 60:19–26. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2017/un174c.pdf>
72. Maric A, Kruljac I, Vatrostav C, Pecina H, Sulentic P, Vrkljan M. Endocrinological outcomes of pure endoscopy transsphenoidal surgery: a croatian referral pituitary center experience. Croat Med J [en línea]. 2012 [citado 15 Feb 2019]; 53: 224 – 232. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368296/>



11. ANEXOS

11.1 Instrumento de recolección de datos

Boleta No.	
------------	--



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas



“CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISIARIO”

Skarlet Pamela Ruíz, María Alejandra Piox

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. de registro _____ Hospital: HR _____ HGSJDD _____

SECCION I: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

1. Edad: _____ años
2. Sexo: F ☐ M ☐
3. Lugar de origen: Urbano ☐ Rural: ☐
4. Profesión u oficio

Directores, gerentes.	Técnico profesional de nivel medio.	Vendedores de comercios y mercados	Agricultores
Profesionales, científicos, intelectuales	Personal de apoyo administrativo	oficiales, operarios y artesanos	Otros:

SECCION II: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. Manifestaciones clínicas

Fatiga	Cefalea	Aumento de peso	Galactorrea
Amenorrea	Debilidad	Alteración del sueño	Ptosia
Disminución de la agudeza visual	Diplopía	Otros:	

2. Valores hormonales

FSH	prolactina	cortisol	T4 libre
T3 libre	LH	testosterona	TSH
GH	ACTH	Otros:	

3. Imágenes Diagnósticas

Tomografía axial computarizada: ☐ Resonancia magnética: ☐

4. Complicaciones

Diabetes insípida	Panhipopituitarismo	Alteraciones visuales	Complicación quirúrgica
Otros:			

SECCION II: CARACTERÍSTICAS TERAPEUTICAS

1. Tratamiento farmacológico

Análogos de somatostatina: ☐ Análogos de dopamina: ☐

2. Tratamiento quirúrgico

Microcirugía con abordaje transnasal-transesfenoidal	Microcirugía con abordaje Pterional Keyhole	Cirugía endoscópica con abordaje transnasal-transesfenoidal	Cirugía endoscópica con abordaje Pterional Keyhole	Craneotomía
--	---	---	--	-------------

3. Tratamiento radiológico

Radioterapia convencional: ☐ Radiocirugía estereotáctica: ☐

11.2 Valores de referencia perfil hormonal

Hormona	Valor de referencia
Prolactina	5.18-26.53 ng/dl
Hormona luteinizante	Masculino 0.57-12.07 mUI/ml Femenino Fase folicular 1.8- 11.78 mUI/ml Medio ciclo 7.59-89.08 mUI/ml Fase lutea 0.56- 14 mUI/ml Posmenopausa 5.16 – 61.99 mUI/ml
Hormona folículo estimulante	Masculino 0.95-11.95 mUI/ml Femenino Fase folicular 3.03- 8.08 mUI/ml Medio ciclo 2.55-16.69 mUI/ml Fase lutea 1.38- 5.47 mUI/ml Posmenopausa 26.72 – 133.41 mUI/ml
Hormona tetrayodotironina libre	1.71 – 3.71 pg/ml
Hormona triyodotironina libre	0.70 – 1.48 ng/dl
Hormona estimulante de la tiroides	0.350 – 4.940 uUI/ml
Cortisol am	3.70- 19.40 ug/dl
Testosterona	Hombre Estadio I Tanner 2.52-29.29 ng/dl Estadio II 3.86-278 ng/dl Estadio III 8.91-655 ng/dl Estadio IV 19.96-754 ng/dl Estadio V 16.64-902 ng/dl Mujeres Estadio I 1.18-32.3 ng/dl Estadio II 5.05-22.21 ng/dl Estadio III 7.43-41.24 ng/dl Estadio IV 15.29-53.64 ng/dl

	Estadio V 17.02-98.78 Hombre 21-49 años 240.24-870.68 ng/dl Hombres ≥50 años 220.91-715.81 ng/dl
Hormona Adrenocorticotropa	4.7-48.8 pg/ml
Hormona del crecimiento	Mujeres 0.06- 6.88 ng/ml Hombres 0.02- 1.23 ng/ml
Estradiol	Hombre 11-44 pg/ml Mujer Fase folicular 21-251 pg/ml Medio ciclo 38-649 pg/ml Fase lutea 21-312 pg/ml Posmenopausea 21-312 pg/ml Posmenopáusica* <10-28 pg/ml
Progesterona	Hombre <0.1-0.2 ng/ml Mujer Fase folicular <0.1-0.3 ng/ml Fase lutea 1.2 – 15.9 ng/ml Posmenopáusica <0.1-0.2 ng/ml
Factor de crecimiento insulínico tipo 1	122-400 ng/ml

*Pacientes con tratamiento hormonal

Fuente: Guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología

11.3 Características sociodemográficas y clínicas

Tabla 11.3.1 Características sociodemográficas de los pacientes con adenoma hipofisiario a estudio

Característica	f	%
Lugar de procedencia		
Huehuetenango	4	3.42
Sacatepéquez	4	3.42
Quiché	4	3.42
Puerto Barrios	3	2.56
San Marcos	3	2.56
Totonicapán	3	2.56
Sololá	3	2.56
Baja Verapaz	2	1.71
Alta Verapaz	2	1.71
El Progreso	2	1.71
Santa Rosa	2	1.71
Zacapa	2	1.71
Chiquimula	1	0.85
Profesión u oficio		
Personal de apoyo administrativo	2	1.71
Profesionales, científicos, intelectuales	2	1.71
Trabajador doméstico	2	1.71
Jubilado *	1	0.85
Piloto *	1	0.85
Sacristán *	1	0.85
Desempleado *	1	0.85

*Ocupaciones registradas como otras según la clasificación internacional de trabajo modificada

Tabla 11.3.2 Manifestaciones clínicas de los pacientes con adenoma hipofisiario a estudio

Característica	f	%
Manifestaciones clínicas *		
Acromegalia	5	4.27
Amaurosis	4	3.41
Mareos	4	3.41
Alteración del sueño	3	2.56
Fatiga	3	2.56
Vómitos	3	2.56
Diplopía	2	1.71
Aumento de peso	2	1.71
Fiebre	2	1.71
Ceguera de ambos ojos	2	1.71
Anopsia tangencial	1	0.85
Disartria	1	0.85
Hidrocefalia	1	0.85
Valores hormonales **		
Presentó alteración hormonal	101	86.33
No presentó alteración	16	13.67
Progesterona		
Me 8.71		
Estradiol		
Me 13		
Factor de crecimiento insulínico tipo 1		
Me 69.3		
Complicaciones *		
Panhipopituitarismo	4	3.41
Muerte	3	2.56
Complicación quirúrgica	3	2.56
Gigantismo	1	0.85

*Los expedientes clínicos evaluados registraban más de una manifestación clínica y/o complicación

**Me mediana