

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**“INCIDENCIA DE DIABETES INSÍPIDA POST RESECCIÓN
DE ADENOMA HIPOFISIARIO”**

ESDRAS MISRRAÍN MAYÉN PANAZZA

TESIS

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas.
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía

Enero 2015.



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Esdras Misraín Mayén Panazza

Carné Universitario No.: 100012718

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía, el trabajo de tesis **"Incidencia de diabetes insípida post resección de adenoma hipofisiario."**

Que fue asesorado: Dr. Luis Alfredo Hernández González

Y revisado por: Dr. Miguel Romero Padilla MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2015.

Guatemala, 29 de septiembre de 2014



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 10 de septiembre de 2013

Doctor
Edgar Axel Oliva González M.Sc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

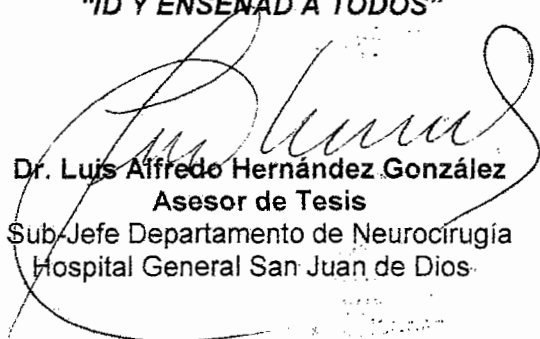
Estimado doctor Oliva González:

Por este medio le informo que asesoré el contenido del Informe Final de Tesis con el título **"Incidencia de diabetes insípida post resección de adenoma hipofisiario en pacientes del Hospital General San Juan de Dios, en los años 2010 a 2012"**; presentado por el doctor Esdras Misraín Mayén Panazza, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"


Dr. Luis Alfredo Hernández González
Asesor de Tesis
Sub-Jefe Departamento de Neurocirugía
Hospital General San Juan de Dios

Cc. Archivo
LAHG/Roxanda U.

Dr. Luis Alfredo Hernández González
Colegiado No. 2296
Neurocirujano
Departamento Neurocirugía
Hospital General San Juan de Dios

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: postgrado.medicina@usac.edu.gt



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 10 de septiembre de 2013

Doctor
Edgar Axel Oliva González
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio le informo que revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título **"Incidencia de diabetes insípida post resección de adenoma hipofisiario en pacientes del Hospital General San Juan de Dios, en los años 2010 a 2012"**; presentado por el doctor **Esdras Misrrain Mayén Panazza**; el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Miguel Romero Padilla M.Sc.

Revisor de Tesis

Docente Responsable Postgrado Neurocirugía
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios

Miguel Romero Padilla
Ne-
Co-
Hospital General San Juan de Dios

Cc. Archivo
MRP/Roxanda U.

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: postgrado.medicina@usac.edu.gt



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 10 de septiembre de 2013

Doctor
Edgar Axel Oliva González M.Sc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio hago de su conocimiento que el informe de investigación:
**"Incidencia de diabetes insípida post resección de adenoma hipofisiario en
pacientes del Hospital General San Juan de Dios, en los años 2010 a 2012";**
presentado por los doctores: **Esdras Misrraín Mayén Panazza**, ha sido aprobado
por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Neurocirugía del Hospital
General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"

Dr. Miguel Romero Padilla M.Sc.
Docente Responsable Maestría en Neurocirugía
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios

Cc. Archivo
MRP/Roxanda U.

Miguel Romero Padilla
Hospital General San Juan de Dios

AGRADECIMIENTOS

- A DIOS** Quien me dio la fortaleza, la salud y constancia para salir adelante y sobre todo por permitirme finalizar un triunfo más en mi vida.
- A MIS PADRES** Daniel Mayén Escobar y Floridalma Panazza de Mayén por su esfuerzo, dedicación e inculcar en mí el sentimiento de poder alcanzar todo lo que me proponga, y que nada es imposible.
- A MI ESPOSA** Karla Siomara Yanes, por su apoyo incondicional y soportar las ausencias secundario a las exigencias del trabajo y formación académica.
- A MIS HIJAS** Karla Daniela y Danna Valeria, mis pequeñas princesas, que vean en su Papá, un guía y un amigo, que con amor y paciencia se dedicara a enseñarles cómo conseguir sus ideales.
- A MIS HERMANOS** Xiomara, Gedsver y Walter, por su apoyo y hacer de ellos este triunfo también.
- A MIS SOBRINOS** Por ver en su Tío un ejemplo a seguir.
- A** La Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas por permitirme formar parte de los profesionales egresados de tan Prestigiosa Casa de Estudios, en especial al Departamento de Neurocirugía, mis profesores en especial a: Dr. Luis Hernández, Dr. Jaime Hernández y Dr. Miguel Romero Padilla que con paciencia, tolerancia y dedicación me enseñaron a hacer de la Neurocirugía una obra de arte.

ÍNDICE

Resumen	i
I. Introducción	1
II. Antecedentes	4
2.1 Glándula pituitaria	4
2.2 Funciones de la Glándula Pituitaria	10
2.3 Tumores hipofisarios	11
2.4 Clasificación de los tumores de hipófisis	14
2.5 Diagnóstico	16
2.6 Tratamiento	17
2.7 Diabetes Insípida	24
2.8 Clínica de la Diabetes Insípida	26
2.9 Diagnóstico de Diabetes insípida	28
2.10 Emergencia en pacientes con diabetes insípida	30
2.11 Tratamiento de la Diabetes insípida	32
2.12 Fisiología de la ADH	35
2.13 Causas de Diabetes Insípida	38
2.14 Causas de hipernatremia	39
2.15 Causas de poliuria	40
III. Objetivos	42
3.1 General	42
3.2 Específico	42
IV. Material y métodos	43
4.1 Tipo de investigación	43
4.2 Unidad de análisis	43
4.3 Población y muestra	43
4.4 Periodo de estudio	43
4.5 Criterios de inclusión	43
4.6 Criterios de exclusión	43
4.7 Operacionalización de variables	44

4.8	Técnicas, procedimientos e instrumentos	45
4.9	Aspectos éticos de la investigación	45
4.10	Alcances y limitaciones de la investigación	46
4.11	Plan de análisis	46
V.	Resultados	47
VI.	Discusión y Análisis	52
6.1	Conclusiones	53
6.2	Recomendaciones	54
VII.	Referencias bibliográficas	55
VIII.	Anexos	57
	Hoja de recolección de datos	57
	Hoja de aceptación de comité de investigación	58

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Totalidad de pacientes operados por adenoma de hipófisis	47
Tabla 2	Tipo de adenoma de hipófisis	47
Tabla 3	Manifestaciones clínicas	48
Tabla 4	Estudios realizados	48
Tabla 5	Desarrollo de diabetes insípida	49
Tabla 6	Periodo de desarrollo de diabetes insípida	49
Tabla 7	Excreta urinaria	50
Tabla 8	Valor de sodio sérico en pacientes con diabetes insípida	50
Tabla 9	Osmolaridad sérica de pacientes con diabetes insípida	51
Tabla 10	Resultado inmediato post-operatorio	51

RESUMEN

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 0,5 a 25% de los casos, y la secreción inapropiada de ADH que oscila entre 9 y 25% de los casos.

En el Departamento de Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios, se recibe de forma habitual a pacientes con adenomas hipofisarios, en quienes es necesario la realización de algún procedimiento quirúrgico en busca de evitar las complicaciones tanto endocrinas como obstructivas que este trae consigo. Por tal razón, se realizó la presente investigación con el objetivo de Determinar la incidencia de diabetes insípida en pacientes post resección de adenoma hipofisario.

Se efectuó un estudio descriptivo, en el que se incluyeron a 32 pacientes ingresados en el Departamento de Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios, en el periodo de 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012.

Los pacientes representaron el 100% del total de ingresos por adenoma de hipófisis, que fueron llevados a sala de operaciones y el 2% de las operaciones mayores del servicio, en este período. La edad de los pacientes osciló entre 16 años y 74 años, con una media de 45 años. El grupo etario más afectado fue el de 51 a 60 años. El 53,12% de los casos se incluyó entre los 41 a 60 años. Predominó el sexo femenino, a razón de 1,9:1, sobre el masculino. La diabetes insípida tuvo una incidencia del 18.75% (6 pacientes), La resección de adenomas hipofisarios recidivantes representó el 18.75 (6 pacientes). Las alteraciones ópticas fue el 91% de alteraciones asociadas. Egresaron vivos 28 pacientes y fallecieron 4 (1,28 %).

I. INTRODUCCIÓN

La hipófisis (glándula pituitaria) se divide en tres regiones: adenohipófisis, neurohipófisis y pars intermedia.

En los adultos los traumatismos o los procedimientos neuroquirúrgicos son las principales causas de diabetes insípida central. La causa idiopática es la segunda en frecuencia. El resto de las causas se atribuye a carcinoma metastásico o enfermedades destructivas granulomatosas. Un paciente con poliuria, una historia de traumatismo del sistema nervioso central o con déficits neurológicos de la línea media sugiere el diagnóstico de diabetes insípida. Otras causas frecuentes de poliuria (enfermedad renal, hipopotasemia, hipercalcemia, fármacos y agentes osmóticos) son obvios cuando se realiza una historia clínica detallada y minuciosa y cuando se obtienen las analíticas de rutina.^{14,17,18}

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 0,5 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 y control frecuente de electrolitos en plasma (ELP) en los primeros días.^{1, 4,20}

Los síntomas cardinales de diabetes insípida son polidipsia, poliuria, en el contexto de una orina patológicamente diluida. Por lo general, la diuresis mayor a 250 ml/h por 2 horas consecutivas es un buen indicador de diuresis insípida. Sin embargo, el diagnóstico no puede basarse solamente en la diuresis. El análisis de osmolaridad plasmática y urinaria y ELP en conjunto con los parámetros antes mencionados permiten tener una idea global del balance hídrico. En algunos casos, es posible ver la desaparición de la hiperintensidad de la Neurohipófisis en las secuencias T1 de RNM, en los pacientes que cursan con diabetes insípida, y la reaparición cuando regresa. El tratamiento de la diabetes insípida debe individualizarse en cada paciente dado que es un fenómeno por lo general transitorio, en la medida que el paciente esté alerta y con mecanismo de sed conservado, con ELP normales, debe mantenerse la ingesta oral como único tratamiento.^{5,11,14,16}

Es frecuente que en las horas inmediatas al post operatorio, los pacientes tienden a eliminar el exceso de volumen que es administrado en pabellón, por lo que no es raro que los pacientes presenten poliuria. En general los pacientes no refieren sed, y el control de la natremia es normal.^{3,7,11}

El síndrome de secreción inapropiada de ADH(hormona antidiurética): la hiponatremia es una complicación importante y frecuente después de la cirugía de hipófisis y se presenta entre en forma tardía por lo general, y afecta entre el 9 y 25% de los pacientes. Los pacientes presentan secreción de ADH a pesar de tener una hipo-osmolaridad. Los síntomas aparecen en general después que el paciente es dado de alta (1 semana después de la cirugía en promedio), y se caracterizan por cefalea, anorexia, agitación, náuseas, vómitos y letargia. El diagnóstico se hace en el contexto de una natremia baja, con osmolaridad plasmática baja y osmolaridad urinaria alta.^{1,5,6,8,10}

En el Hospital General San Juan de Dios, se resecan de 10-12 adenomas hipofisarios al año y el síndrome de secreción inapropiada de ADH es notablemente importante en cuanto a morbilidad se refiere ya que sus signos y síntomas pueden ser tan leves y el paciente egresar a su hogar sin problemas, o pueden ser muy graves y el paciente morir. Por tal motivo conocer la frecuencia con que se presenta este diagnóstico, se vuelve de crucial importancia, ya que de esta manera podemos conocer nuestras capacidades y predecir los recursos que debemos invertir en este problema. Así también conociendo su tratamiento, puede llegarse a conclusiones más benignas para los pacientes y describir protocolos para el manejo de este tipo de pacientes, de acuerdo a un estudio más metódico.^{1,4,9}

La evaluación general y especial del paciente pos quirúrgico de adenoma hipofisario está orientada, una vez completada la reanimación, a determinar la necesidad de suplemento de hormona antidiurética.

En el Hospital General San Juan de Dios, no conocemos el comportamiento de esta patología en relación con el resto del mundo encontrado en la literatura.

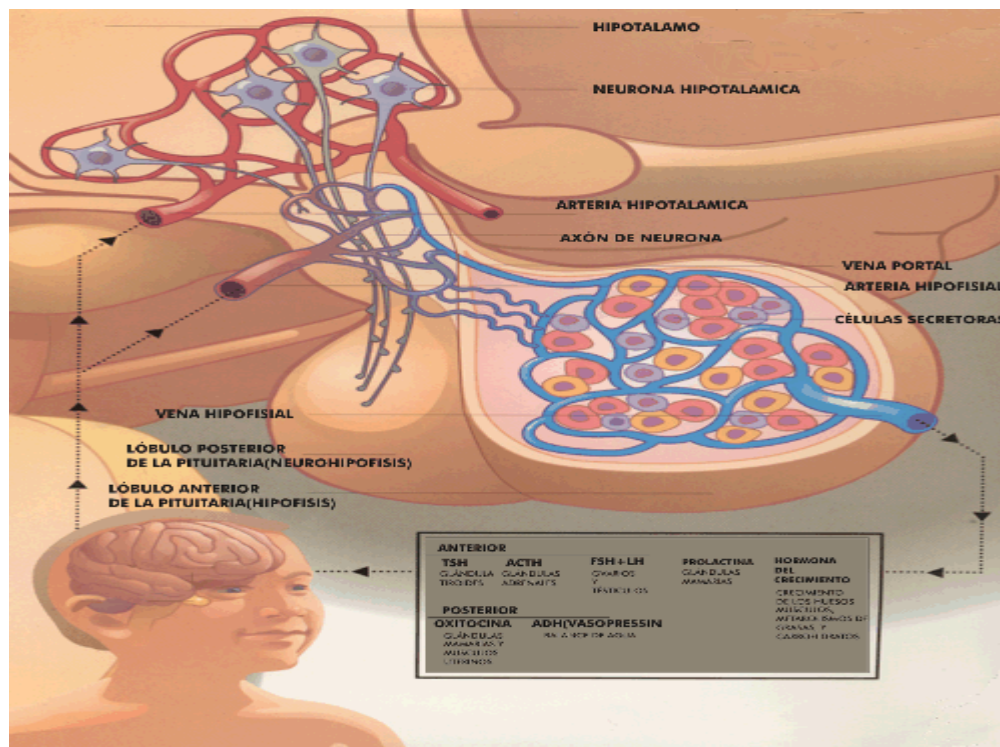
La importancia de este trabajo fue determinar la incidencia de diabetes insípida en pacientes post resección de adenoma hipofisario, en el Hospital General San Juan de Dios.

El presente estudio se llevó a cabo en el Departamento de Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios en los años 2010-2012, la población fue: aquellos pacientes que ingresaron con diagnóstico de adenoma hipofisiario y que fueron llevados al quirófano para su resección.

II. ANTECEDENTES

2.1 Glándula pituitaria (Hipófisis)

La hipófisis o glándula pituitaria es la glándula que controla el resto de glándulas, entre ellas la tiroides. Es una glándula compleja que se aloja en un espacio óseo llamado silla turca del hueso esfenoides, situada en la base del cráneo, en la fosa cerebral media, que conecta con el hipotálamo a través del tallo pituitario o tallo hipofisario. Tiene un peso aproximado de 0,5 g.^{1,7,9,10}



Etimología

Aristóteles creía que el moco nasal (llamado pituita en latín) se generaba en el cerebro, y salía por la nariz.

En 1543, Vesalio escribió lo mismo: que el moco nasal procedía de esa glándula en el cerebro. De allí el nombre «pituitaria»: glándula generadora de moco. En el siglo siguiente (XVII) se deshizo el error (el moco no provenía del cerebro, sino del interior de la misma

nariz), y la anatomía ha preferido renombrar a esa glándula «hipófisis». Desde 1723, en latín científico, se documenta el nombre «pituitaria» o «membrana pituitaria» ('mucosa generadora de moco') para la mucosa nasal o mucosa olfatoria.²

El término «hipófisis» proviene del griego hipo ('debajo') y fisis ('crecer').³

Partes

La hipófisis consta de tres partes:

- **Lóbulo anterior o adenohipófisis:** procede embriológicamente de un esbozo faríngeo (bolsa de Rathke) y es responsable de la secreción de numerosas hormonas (ver más adelante).
- **Hipófisis media o pars intermedia:** produce polipéptidos llamados melanotropinas u hormonas estimulantes de los melanocitos, que inducen el aumento de la síntesis de melanina de las células de la piel.
- **Lóbulo posterior o neurohipófisis:** procedente de la evaginación del piso del tercer ventrículo del diencefalo, al cual se le conoce con el nombre de infundíbulo, queda unido a través del tallo hipofisario; almacena a las hormonas ADH y oxitocina secretadas por las fibras amielínicas de los núcleos supraópticos y paraventriculares de las neuronas del hipotálamo.

Adenohipófisis

La adenohipófisis segrega muchas hormonas de las cuales seis son relevantes para la función fisiológica adecuada del organismo, 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. Los tipos de células se clasificaban antes de acuerdo a su tinción, y eran acidófilas, basófilas y cromóforas (o que no se tiñen). Pero en la actualidad se cuenta con técnicas de inmunohistoquímica, y se han podido identificar 5 tipos celulares:

- Células somatotropas que segregan GH (acidófila).
- Células lactotropas, o mamótropas que segregan PRL (acidófila).
- Células corticotropas que segregan ACTH (basófila).
- Células gonadotropas que segregan las gonadotropinas LH, y FSH (basófila).
- Células tiotropas que secretan la TSH (basófila).

Las células cromóforas son en realidad células desgastadas y pueden haber sido cualquiera de las cinco anteriores.

Hormonas de la adenohipófisis

- Hormona del crecimiento o somatotrofina (GH). Estimula la síntesis proteica, e induce la captación de glucosa por parte del músculo y los adipocitos, además induce la gluconeogénesis por lo que aumenta la glucemia; su efecto más importante es quizás que promueve el crecimiento de todos los tejidos y los huesos en conjunto con las somatomedinas. Por lo que un déficit de esta hormona causa enanismo y un aumento (ocasionado por un tumor acidófilo) ocasiona gigantismo en niños, y acromegalia en adultos, (consecuencia del previo cierre de los discos epifisarios).

1,10,17,18

- Prolactina (PRL) u hormona luteotrópica. Estimula el desarrollo de los acinos mamarios y estimula la traducción de los genes para las proteínas de la leche.

Las demás hormonas son hormonas tróficas que tienen su efecto en algunas glándulas endocrinas periféricas:

- Hormona estimulante del tiroides (TSH) o tiotropina. Estimula la producción de hormonas por parte del tiroides
- Hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) o corticotropina. Estimula la producción de hormonas por parte de las glándulas suprarrenales
- Hormona luteinizante (LH). Estimulan la producción de hormonas por parte de las gónadas y la ovulación.
- Hormona estimulante del folículo (FSH). Misma función que la anterior.

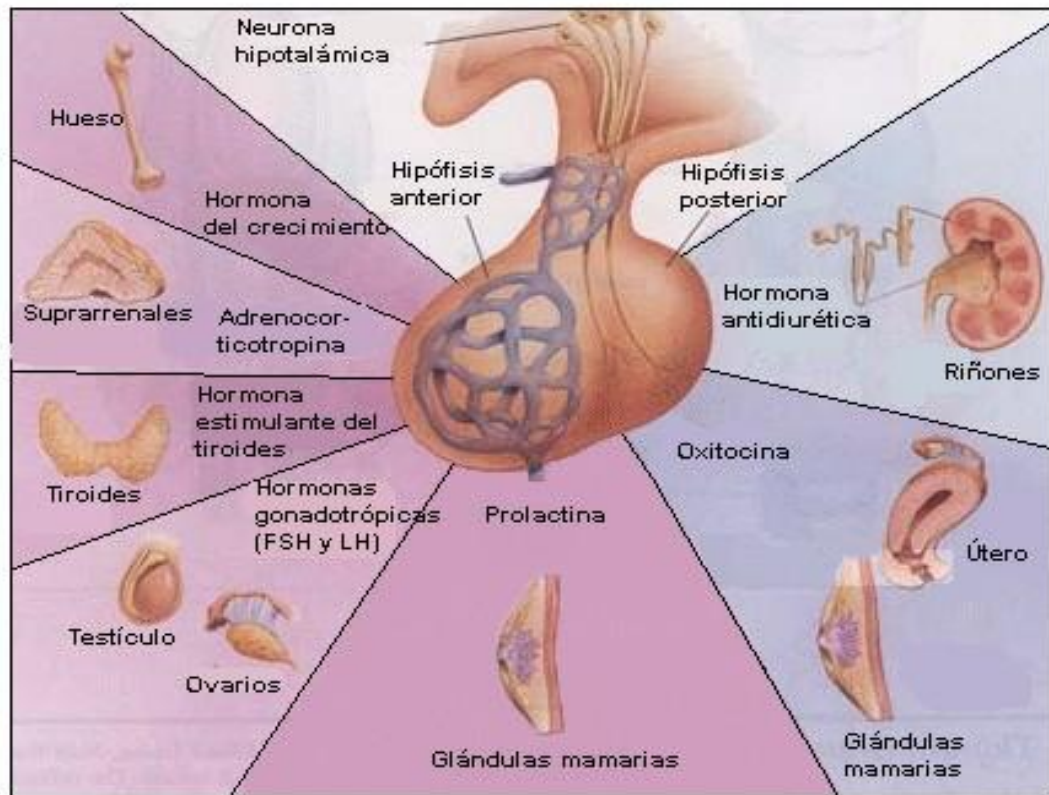
La LH y la FSH se denominan gonadotropinas, ya que regulan la función de las gónadas.

Neurohipófisis

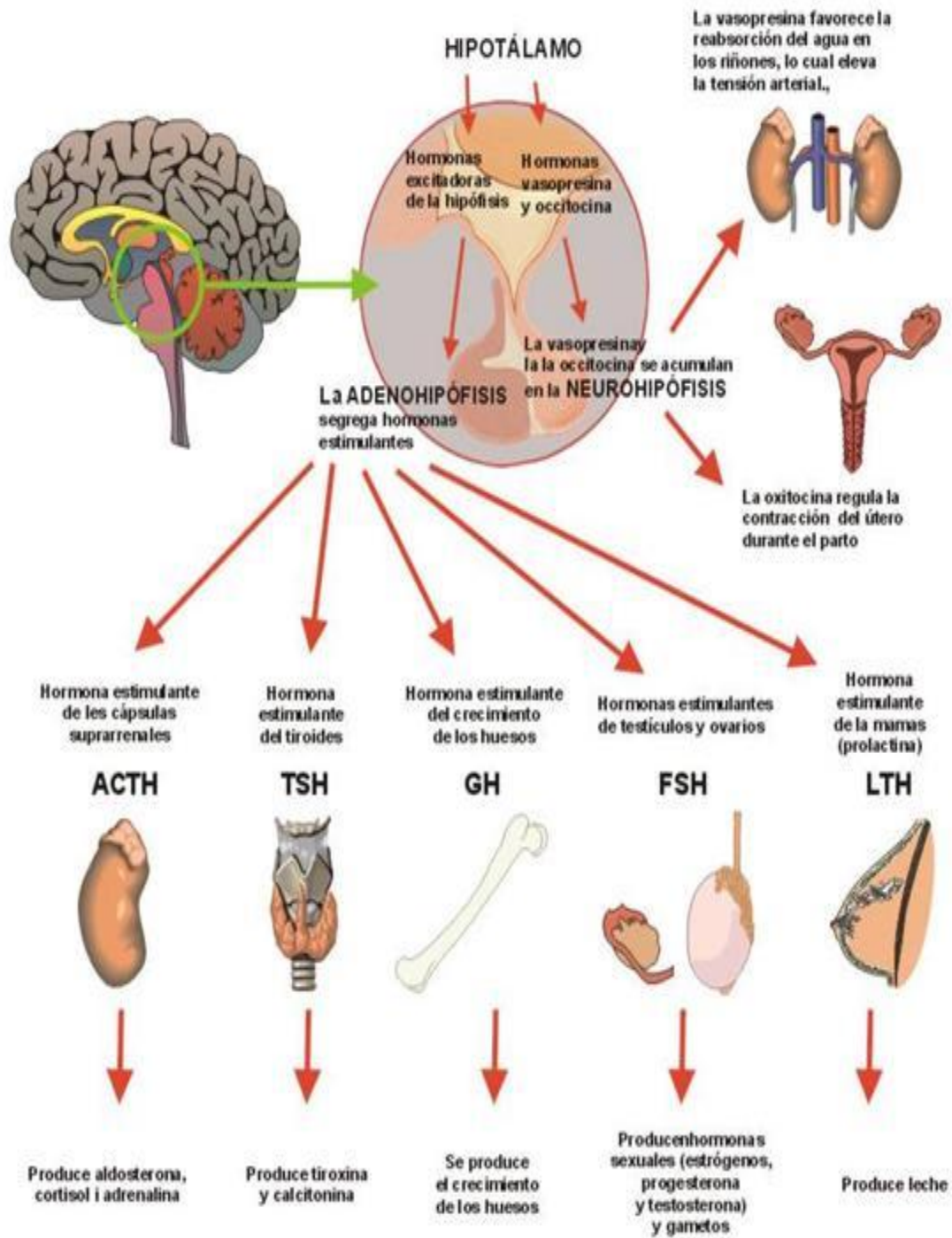
La neurohipófisis tiene un origen embriológico diferente al del resto de la hipófisis, mediante un crecimiento hacia abajo del hipotálamo, por lo que tiene funciones diferentes. Se suele dividir a su vez en tres partes: eminencia media, infundíbulo y pars nervosa, de las cuales la última es la más funcional. 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.

En efecto, los axoplasmas de las neuronas de los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular secretan la 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.^{1,4,7,11,17}

- Hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. Se secreta en estímulo a una disminución del volumen plasmático y como consecuencia de la disminución en la presión arterial que esto ocasiona, y su secreción aumenta la reabsorción de agua desde los túbulos colectores renales por medio de la translocación a la membrana de la acuaporina II; también provoca una fuerte vasoconstricción por lo que también es llamada vasopresina.
- Oxitocina. Estimula la contracción de las células mioepiteliales de las glándulas mamarias lo que causa la eyección de leche por parte de la mama, y se estimula por la succión, transmitiendo señales al hipotálamo (retroalimentación) para que secrete más oxitocina. Causa contracciones del músculo liso del útero en el orgasmo y también los típicos espasmos de la etapa final del parto.



Hormonas hipofisarias



Funciones de la glándula pituitaria con síntomas de deficiencias

SÍNTOMAS DE DEFICIENCIAS DE LA GLÁNDULA PITUITARIA EN MUJERES ADULTAS

GLÁNDULA PITUITARIA

ARRUGAS FACIALES
FACIES MIXEDEMATOSA (HIPOTIROIDISMO)
PALIDEZ

GLÁNDULA TIROIDES

FATIGA SEVERA
RETENCIÓN DE LÍQUIDOS Y AUMENTO DE PESO
RESEQUEDAD DE LA PIEL
ESTREÑIMIENTO

DOLORES ARTICULARES Y MUSCULARES

FATIGA MUSCULAR

GLÁNDULAS MAMARIAS (BUSTO)

ATROFIA MAMARIA Y PÉRDIDA DE LACTANCIA

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

NIVEL BAJO DE AZÚCAR EN LA SANGRE
PRESIÓN SANGÜÍNEA BAJA

OVARIOS

AMENORREA
ATROFIA GENITAL y GONADAL CON DISMINUCIÓN DE LA LÍBIDO
PÉRDIDA DE VELLO PÚBICO Y AXILAR

TSH= HORMONAS ESTIMULANTES DE LA TIROIDES

MSH= HORMONAS ESTIMULANTES DE MELANOCITOS (PEL)

GH= HORMONAS DEL CRECIMIENTO (QUE AFECTAN DIVERSOS TEJIDOS PRINCIPALES DEL CUERPO INCLUYENDO EL HÍGADO)

LH= HORMONAS DE LUTENIZACIÓN (OVARIOS)

ACTH= ADRENOCORTICOTROPINA (HORMONAS CORTICALES)

FSH= HORMONAS ESTIMULANTES DE FOLÍCULOS (OVARIOS Y ESTRÓGENO)

PROLACTINA= HORMONA PARA LA LACTANCIA MATERNA

VISTA ANTERIOR

2.3 Tumores hipofisarios

La Hipófisis está profundamente alojada en la base del cerebro, ubicada dentro de los confines óseos de la silla turca, revestida por la duramadre. Está unida al hipotálamo a través del tallo hipofisario y se encuentra rodeada por varias estructuras nerviosas delicadas y críticas. Sus relaciones superiores incluyen los nervios y el quiasma óptico, el hipotálamo, la corteza del lóbulo frontal y la pared anterior del tercer ventrículo. Lateralmente se relaciona con el seno cavernoso y la arteria carótida interna (Figura N° 1).^{1,3,4,15}

Epidemiología

Los adenomas hipofisarios son lesiones frecuentes, que representan aproximadamente el 10% de todas las neoplasias intracraneales primarias.^{17,18}

Constituyen la tercera neoplasia por orden de frecuencia de todas las neoplasias intracraneales primarias, detrás de gliomas y meningiomas.

La incidencia por edad y sexo varía según el tipo de tumor. En general, los adenomas de la hipófisis son tumores de adultos; menos del 10% se presenta en niños.

Los prolactinomas tienen un predominio femenino de 4-5 : 1, y se ven generalmente en adultos jóvenes.

Los adenomas corticotropos también se presentan principalmente en mujeres; el 22% de los casos se da en niñas o adolescentes.

Los tumores de secreción de hormona del crecimiento tienen un predominio masculino de 2:1.

Los microadenomas son definidos como adenomas hipofisarios con un diámetro, de 10 mm o inferior; los macroadenomas son mayores de 10 mm.

Presentación clínica

Los tumores hipofisarios se reconocen clínicamente por uno o más de tres patrones de presentación muy constantes:

- Síntomas de hipersecreción hipofisiaria
- Síntomas de hiposecreción hipofisiaria
- Síntomas neurológicos

Se ha observado que alrededor del 70% de los casos, el cuadro clínico está dominado por los rasgos de la hipersecreción de la hipófisis anterior, que dan lugar a un síndrome hipersecretor característico, así como:

- Hipersecreción de GH: Acromegalia
- Hipersecreción de ACTH: Enfermedad de Cushing
- Hipersecreción de PRL: Amenorrea-Galactorrea
- Hipersecreción de TSH: Hipertiroidismo secundario

Por otra parte, los tumores hipofisarios pueden manifestarse con síntomas de hipopituitarismo parcial o total (fatiga, debilidad, hipogonadismo, regresión de los caracteres sexuales secundarios, 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. En casos de compresión crónica y progresiva, los distintos elementos secretores de la hipófisis tienen una reserva funcional diferente: las células gonadotrópicas son las más vulnerables y suelen ser las que se afectan en primer lugar, seguidas sucesivamente por las tiotropas y las somatotropas, siendo las corticotropas las que demuestran poseer mayor resistencia funcional. 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.^{13,14,17}

El tercer patrón de presentación es el dominado por los síntomas neurológicos, aislados o coexistentes con una o varias de las alteraciones endocrinológicas antes descritas. Como se ha dicho, 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. Los síntomas y signos a encontrar son:

a. Cefaleas: Pueden ser un signo precoz y se atribuyen al estiramiento de la duramadre que recubre la hipófisis o del diafragma de la silla turca. Está presente en el 75% de los casos y se localiza más frecuentemente en la región frontal y orbital.

b. Pérdida de visión: Debido a la compresión de los nervios ópticos o del quiasma óptico. El patrón clásico de pérdida visual es una hemianopsia bitemporal a menudo asociada con disminución de la agudeza visual. Posteriormente puede haber una ceguera completa de uno o ambos ojos.

c. Manifestaciones hipotalámicas: Debido a la compresión del hipotálamo por grandes adenomas hipofisarios que provocan:

- Alteraciones del sueño
- Alteraciones de la atención
- Alteraciones de la conducta
- Alteración de la alimentación
- Alteración de las emociones

d. Hidrocefalia obstructiva: Debido a la infiltración de las láminas terminales que hace que el tumor penetre en la región del III ventrículo, ocasionando obstrucción a la salida de LCR.

e. Compromiso de nervios craneales: Debido a la extensión lateral del tumor hacia la región del seno cavernoso, por donde transcurren los nervios craneales. Así las manifestaciones más características son:

- Ptosis: Por compromiso del III 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.

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 PRL por las células lactotróficas normales. 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 PRL, lo que se traduce en una moderada elevación de los niveles sanguíneos de la hormona. Este fenómeno, llamado efecto de "sección del tallo", puede hacer que los niveles de PRL se eleven hasta 150 ng/ml; (normal < 25 ng/ml). Sólo cuando los niveles de PRL superan este umbral pueden ser atribuidos a una producción autónoma de PRL por un tumor hipofisario secretor de dicha hormona.^{2,4,5,7,9,13}

2.4 Clasificación

Los criterios actuales para clasificar los tumores hipofisarios se basan en la inmunohistoquímica y en la microscopía electrónica como método de caracterización según su contenido hormonal, su morfología ultraestructural y su citogénesis.^{17,18,19}

Tabla No. 1. Clasificación moderna de los adenomas hipofisarios

Tipo de adenoma – Prevalencia - Características

Adenoma de células de prolactina 27% También llamado adenoma lactotrofo o prolactinoma; produce amenorrea y galactorrea en mujeres, disminución de la libido en hombres.

Adenoma de células de hormona del crecimiento 13% Produce gigantismo en niños, acromegalia en adultos; la variante con escasa granulación es más infiltrativa y agresiva.

Adenoma mixto de células de hormona del crecimiento y de prolactina 8%. La variante mamosomatotropa es de crecimiento más lento, segrega predominantemente hormona del crecimiento; la variante de células acidófilas primitivas es agresiva, segrega prolactina.

Adenoma corticotropo 10% Normalmente pequeño, segrega corticotropina, da lugar a enfermedad de Cushing.

Adenoma corticotropo "silente" 5% Morfología corticótropa; segrega propiomelanocortina y otros fragmentos clínicamente silentes, en vez de corticotropina; gran propensión a invasión dural.

Adenoma gonadótropo 9% Segrega hormona estimulante del folículo y fragmentos de hormona luteinizante, lo que produce infertilidad o trastornos menstruales en mujeres: clínicamente silente en hombres.

Adenoma tirotrópico 1% Segrega hormona estimulante del tiroides y una subunidad α de la hormona estimulante del tiroides; por lo general produce hipertiroidismo, pero el cuadro clínico es variable.

Adenoma plurihormonal 1% Normalmente segrega hormona estimulante del tiroides, hormona del crecimiento y prolactina; los síntomas dependen de la hormona producida de forma dominante.

Adenoma de células nulas, incluidos los "cromófobo" 26% Antes se le llamaba adenoma "no funcional" o oncocitomas; ahora se sabe que segrega muchas subunidades y fragmentos hormonales que son clínicamente silentes; a menudo son macroadenomas en el momento del diagnóstico.

Según Elster AD: "Modern imaging of the pituitary", Radiol 187:1-14, 1993.

2.5 Diagnóstico

Endocrinológico

Neuro oftalmológico

Por imágenes

Endocrinológico

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

Una detección sistemática inicial útil debe incluir determinaciones de PRL, GH, cortisol plasmático, ACTH, LH/FSH, Tiroxina y TSH.

Estas mediciones iniciales permiten comprobar la integridad o alteración de diversos ejes hipotalámico-hipofisario-órganos afectados e identificar estados de exceso o deficiencia relativos.

Sin embargo para definir con precisión una endocrinopatía específica pueden necesitarse análisis hormonales adicionales, ya sea inducido, dinámicos o especiales.^{3,7,8,11,14}

Neuro oftalmológico

Debe incluir un examen de la agudeza visual y una campimetría. Estas determinaciones se hacen a menudo seriadamente, a fin de documentar la progresión de la enfermedad y su respuesta a las intervenciones terapéuticas.

Diagnóstico por Imágenes

- a. Radiografía de Silla Turca:** Los macroadenomas producen un aumento difuso del tamaño de la silla turca, erosiones focales de ésta y amplias destrucciones sellares.

b. Tomografía Computarizada: 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.

c. Resonancia Magnética: La Resonancia Magnética (RM), con potenciación con gadolinio ha sustituido prácticamente a la tomografía computarizada (TC) en el diagnóstico de los tumores hipofisarios.

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.

Los macroadenomas son isointensos y tras la administración de contraste el realce es intenso (Figuras N° 2 y 3).

2.6 Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de adenoma hipofisario mediante los estudios clínicos, bioquímicos y radiológicos oportunos, se hace una valoración de las opciones terapéuticas.

El tratamiento de los tumores hipofisarios debe ir dirigido a lograr los siguientes objetivos:

- a. Eliminar la endocrinopatía y restablecer una función hipofisaria normal.
- b. Eliminar la masa tumoral y restablecer la función neurológica normal.

Por fortuna, la consecución de estos objetivos se ha hecho progresivamente más factible gracias a la evolución de la técnica de microcirugía, al desarrollo de la farmacoterapia mediada por receptores y al perfeccionamiento de la administración de la radioterapia. Cada una de estas modalidades terapéuticas posee ventajas e inconvenientes específicos que han de considerarse en conjunto y que deben ser particularizados cuidadosamente en todo paciente con un tumor hipofisario.^{13,16,18}

Microcirugía Transesfenoidal

Aunque ha surgido una tendencia que favorece el uso inicial de tratamientos no quirúrgicos en casos seleccionados de adenomas hipofisarios, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección inicial en la inmensa mayoría de estos tumores. El aumento de la eficacia y seguridad de la cirugía hipofisaria puede atribuirse al desarrollo del abordaje microquirúrgico transesfenoidal transeptal, que es el corredor más directo y menos traumático de acceso quirúrgico a la hipófisis (Figura N° 4). Actualmente, > 95% de los tumores hipofisarios se aborda por vía transesfenoidal, quedando reservados los abordajes transcraneales tradicionales 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. En la mayoría de los microadenomas hipofisarios y en muchos macroadenomas, la cirugía transesfenoidal es curativa por sí sola y evita la necesidad de tratamientos farmacológicos o radioterapéuticos coadyuvantes (Figura N° 5).^{18,19}

Tratamiento Farmacológico

La actividad secretora de las células hipofisarias tumorales no escapa por completo a los controles fisiológicos de regulación.

Esta observación establece la sensibilidad y la justificación terapéutica de la manipulación farmacológica de esos mecanismos reguladores como forma de tratamiento médico de los adenomas hipofisarios.

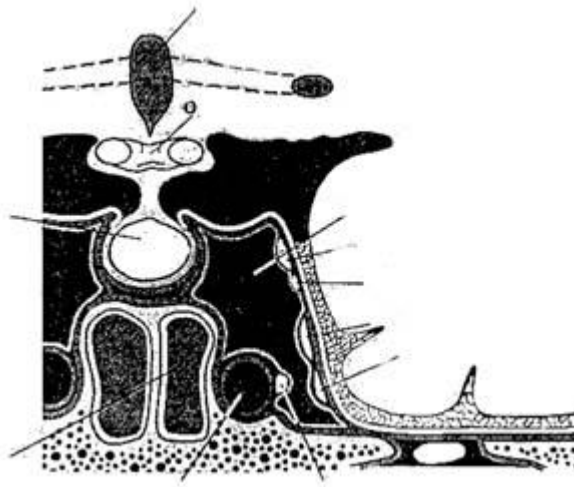


Figura 1

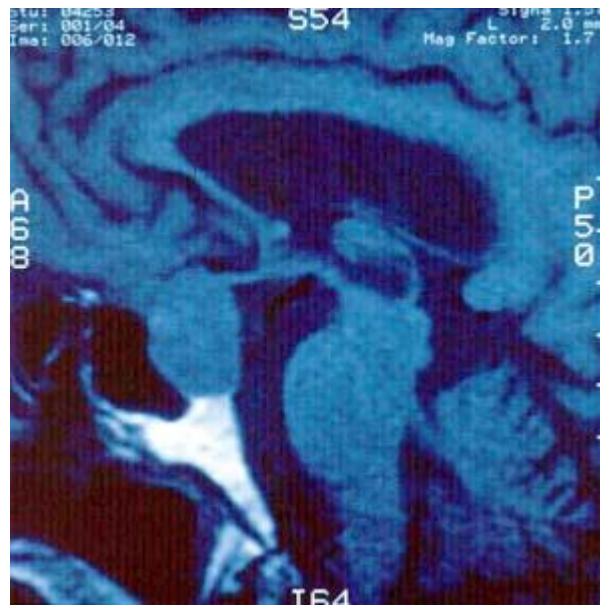


Figura 2

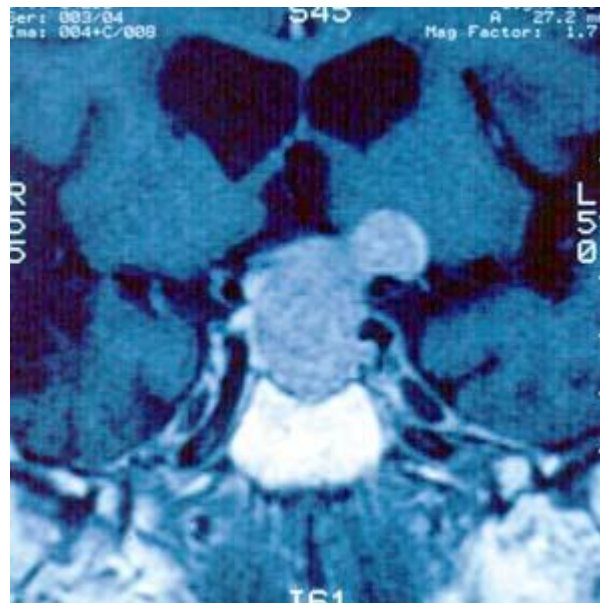


Figura 3

(1) Relaciones anatómicas de la hipófisis y las estructuras paraselares adyacentes. (2) Imagen Sagital de resonancia magnética ponderada en T1, sin contraste, de macroadenoma hipofisario, con crecimiento supraselar comprimiendo el quiasma óptico. (3) Imagen coronal de resonancia magnética ponderada en T1, con gadolinio que muestra gran macroadenoma hipofisario, con crecimiento supraselar y paraselar izquierdo.

Abordaje por vía transesfenoidal

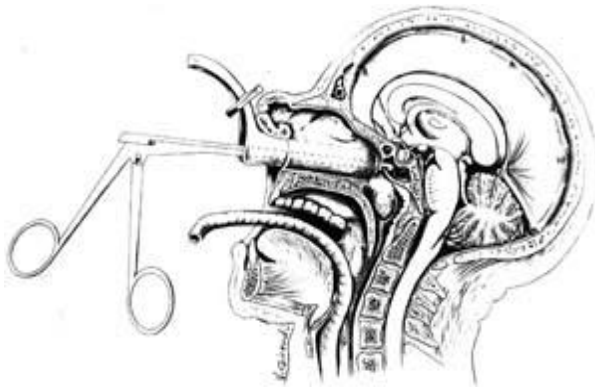
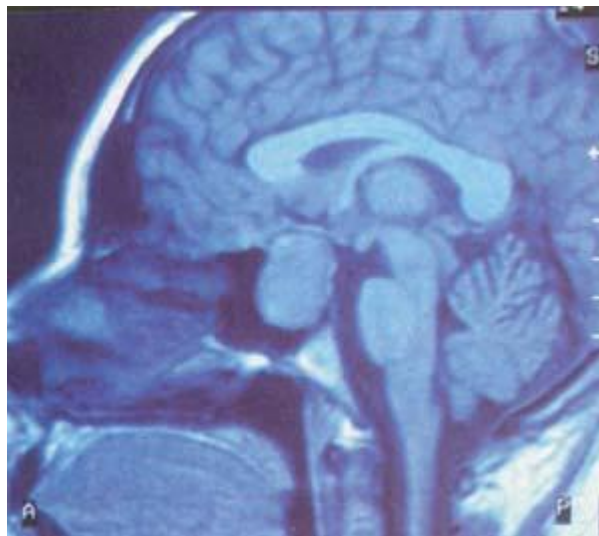
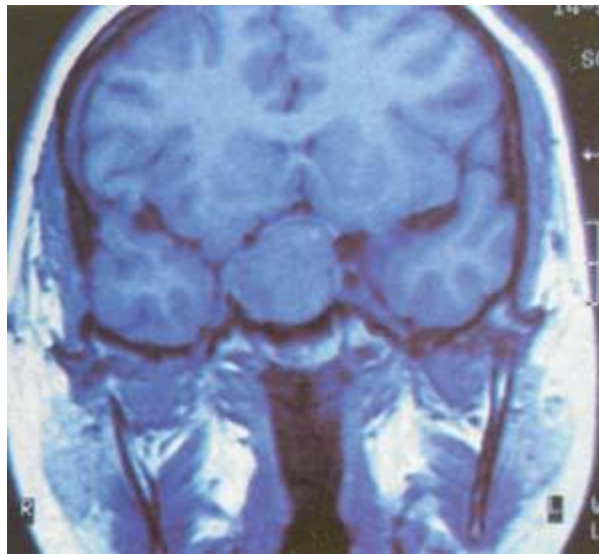
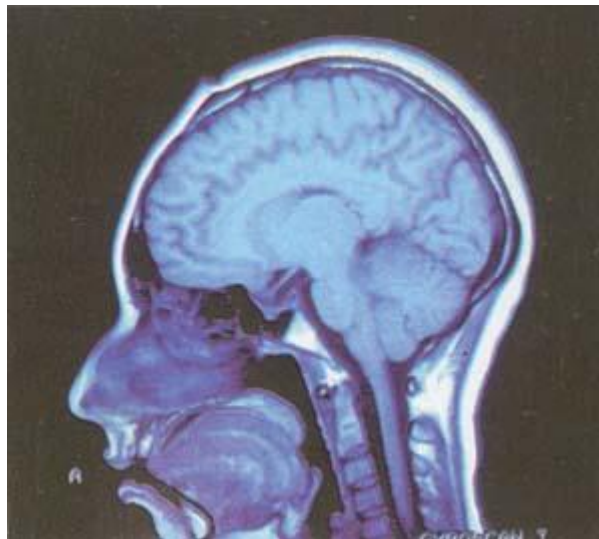
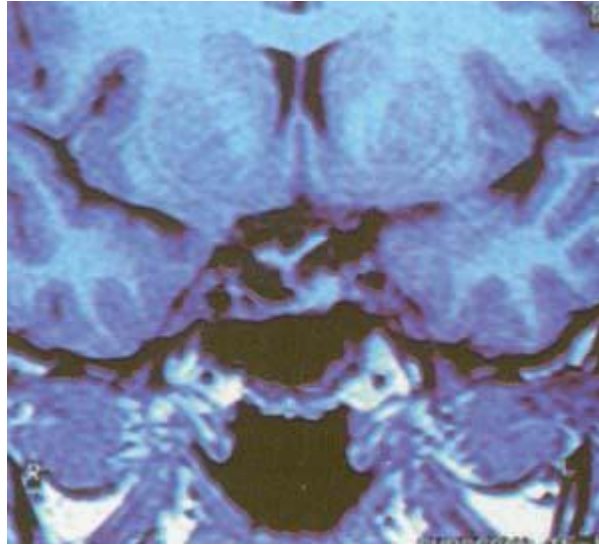


Figura 4



A: Preoperatorio



B:Postoperatorio

Figura 5

(A) Paciente con macroadenoma hipofisario intrasupraselar. Puede verse el quiasma óptico extendido sobre la superficie superior del tumor.
 (B) RM 3 meses después de la resección del adenoma por vía transesfenoidal. Muestra extirpación completa del tumor.

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.

El agonista de la dopamina prototípico y más utilizado es la bromocriptina, que ejerce sus efectos clínicos amplificando las vías dopaminérgicas inhibitorias hipotalámico-hipofisarias existentes. La dopamina es el inhibidor fisiológico natural de la secreción de prolactina. Al saturar los receptores de dopamina en la superficie de las células tumorales, la bromocriptina inhibe eficazmente la secreción de prolactina. Esta capacidad para normalizar los niveles de prolactina y reducir así el tamaño del tumor ha hecho de ella una alternativa eficaz al tratamiento quirúrgico de muchos prolactinomas. La bromocriptina reduce también eficazmente, aunque en menor grado, los niveles de GH en los tumores que producen acromegalia.

Con el descubrimiento de que la somatostatina inhibe fisiológicamente la secreción de GH, pudieron demostrarse las posibilidades terapéuticas de este agente en el tratamiento de los tumores secretores de GH. Los análogos de la somatostatina, que son biológicamente más estables que la hormona natural, desempeñan un papel cada vez más amplio en el tratamiento de los tumores asociados a acromegalia.^{1,4,6,11,17}

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

Radioterapia

La radioterapia ha desempeñado tradicionalmente un importante papel coadyuvante en el tratamiento postoperatorio de los tumores hipofisarios. Sin embargo, con el aumento de la eficacia de la cirugía y la mayor disponibilidad de tratamientos médicos coadyuvantes, se

hace cada vez más difícil definir con precisión el lugar de la radiación en el tratamiento actual de los tumores hipofisarios.

El objetivo de la radioterapia consiste en prevenir la progresión o la recidiva del crecimiento tumoral. Probablemente la indicación más clara de la radioterapia sea la persistencia o recidiva, después de la cirugía, de un estado de hipersecreción rebelde al tratamiento médico. En los grandes adenomas hipofisarios no funcionantes también puede considerarse la posibilidad de la radioterapia en casos de tumores invasores o de extirpación incompleta.

Las complicaciones de la radioterapia hipofisaria consisten en un panhipopituitarismo tardío, alteraciones cognoscitivas, radionecrosis del nervio óptico o del lóbulo temporal y la posibilidad de desarrollo de tumores inducidos por la radiación. Los adelantos conceptuales y técnicos en cuanto a administración de la radioterapia han reducido al mínimo la frecuencia de muchas de estas complicaciones. No obstante, panhipopituitarismo tardío sigue siendo un problema importante.^{3,9,13,15,17}

2.7 Diabetes insípida

La neurohipófisis o hipófisis posterior integra un sistema hipotálamo-hipofisario que produce la vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina y puede también verse afectada por diferentes procesos. El déficit de ADH es la Diabetes insípida (término que se refiere a la eliminación de una gran cantidad de líquido diluido).

En el cuadro 7 se muestran las causas de diabetes insípida tanto central (neurógena) como nefrógena. La diabetes insípida central está producida por una secreción disminuida de hormona antidiurética por la neurohipófisis. Esta falta de ADH lleva a la instauración de una poliuria ya que el paciente es incapaz de concentrar la orina. Si la ingesta de agua es insuficiente puede llevar a una encefalopatía hipertónica debido a la hipernatremia, al colapso circulatorio debido a la depleción de volumen o a ambos. La neurohipófisis se extiende desde el hipotálamo hasta la hipófisis posterior. La hormona antidiurética está producida por células neurosecretoras concentradas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo (fig. 9), transportada por gránulos neurosecretorios por el axón celular y almacenado en las dilataciones terminales del axón. Los axones atraviesan la eminencia media para formar el tracto supraóptico hipofisario. Los péptidos precursores

contenidos en los gránulos son transportados desde el hipotálamo a los axones terminales en la hipófisis posterior. Durante el transporte los péptidos son desdoblados en arginina vasopresina, neurohipofisina y glicopéptido en respuesta a estímulos osmóticos y de la volemia. La liberación de vasopresina en respuesta al estímulo de los osmorreceptores del hipotálamo anterior se produce con cambios de la osmolaridad tan bajo como de 1% con una relación directa entre la osmolaridad plasmática y el nivel de vasopresina sérica. El riñón es el efector primario de la respuesta a vasopresina a las fluctuaciones osmolares. La vasopresina aumenta la permeabilidad del túbulo distal y del túbulo colector, permitiendo el equilibrio entre el fluido intratubular y el intersticio medular.^{1,3,6,8,9}

Los niveles plasmáticos de vasopresina inferiores a 1 pg/ml permiten una diuresis máxima de agua libre con un volumen de orina accesible de 20 l/d. Un nivel plasmático de vasopresina > 5pg/ml produce una reabsorción máxima de agua libre renal y concentración urinaria hasta de 1.200 mOsm/kg H₂O. La vasopresina modula la velocidad de flujo urinario dentro de los límites de la capacidad renal tubular y la toxicidad del intersticio medular. El fluido obligado requerido para la excreción renal de una carga osmótica diaria es minimizada pero no eliminada de la acción de la vasopresina. Las pérdidas insensibles de agua a través de la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal también contribuyen a la pérdida obligatoria de agua. Aunque la secreción de vasopresina puede disminuir la cantidad de agua requerida para reemplazar la pérdida de fluidos, nunca puede eliminar la necesidad de agua.

La sed es el mecanismo por la cual las pérdidas obligatorias son reemplazadas evitando así la hipertonicidad. Los osmorreceptores centrales de la sed están próximos a los osmorreceptores para la liberación de vasopresina. También existen receptores en la orofaringe que contribuyen a la sensación de sed.

La ingesta habitual de agua puede ser suficiente para mantener la osmolaridad plasmática dentro de los límites fisiológicos 280-290 mOsm Kg sin tener sed añadida, pero el aumento de la osmolaridad plasmática > 290 mOsm /kg se ha asociado a la sed. Los barorreceptores de alta presión en cuerpo carotídeo y aorta transmitidos a los nervios de los pares craneales IX y X, se cree que tienen más importancia fisiológica que los originados por los receptores de presión volumen en el pulmón y la aurícula izquierda; también existen receptores térmicos orofaríngeos, las bebidas frías inhiben la vasopresina en ausencia de suficiente ingesta de líquido, posteriormente existe un potente estímulo osmótico como la infusión de salino

hipertónico existiendo una jerarquía de estímulos de respuesta de vasopresina a los estímulos sensoriales y esto explicaría la preferencia del agua fría en los pacientes con diabetes insípida. Una vez liberada en el torrente sanguíneo la ADH funciona como una verdadera hormona. Aunque la mayoría de los axones terminan en la hipófisis posterior una amplia minoría termina a nivel alto en el tronco hipofisario y se vierte a través del sistema venoso portal que drena en la hipófisis anterior. La destrucción de las células neurosecretoras o la sección alta del tallo hipofisario se asocia con diabetes insípida permanente. La exéresis de la hipófisis posterior o la sección distal del tallo produce solamente una diabetes insípida transitoria poliuria transitoria y puede liberar suficiente hormona.^{1,2,5,7,9,11,13,14}

En los adultos los traumatismos o los procedimientos neuroquirúrgicos son las principales causas de diabetes insípida central. La causa idiopática es la segunda en frecuencia. El resto de las causas se atribuye a carcinoma metastásico o enfermedades destructivas granulomatosas. Un paciente con poliuria, una historia de traumatismo del sistema nervioso central o con déficits neurológicos de la línea media sugiere el diagnóstico de diabetes insípida. Otras causas frecuentes de poliuria (enfermedad renal, hipopotasemia, hipercalcemia, fármacos y agentes osmóticos) son obvios cuando se realiza una historia clínica detallada y minuciosa y cuando se obtienen las analíticas de rutina. Ocasionalmente el test de privación acuosa es necesario para distinguir entre una diabetes insípida central de una diabetes insípida nefrogénica y de toma de agua psicógena. La diabetes insípida central con clínica significativa se trata con 1- desamino-8D arginina vasopresina vía inhalatoria (DDAVP). Este análogo estructural de la ADH tiene propiedades antidiuréticas y efectos presores despreciables, siendo seguro para los pacientes con enfermedad cardiovascular. Su dosificación 2 veces al día es bien tolerada y la intoxicación acuosa es poco frecuente.^{1,4,6,7,8}

2.8 Clínica de la diabetes insípida

Las clásicas manifestaciones son la poliuria con nicturia y la polidipsia (siempre que el centro de la sed hipotalámico no esté alterado). Si la excreción de agua excede el aporte se producirá hipovolemia e hipotensión. Si el aporte de fluidos es adecuado puede que la natremia y la osmolaridad sean normales, en caso contrario se desarrollará una deshidratación hipertónica. La clínica suele ser precoz en la diabetes insípida central (3 h a

pocos días postraumatismo o postquirúrgicos) pudiendo ser transitoria en la mayoría de los casos o permanente (30-40%).

El paciente con diabetes insípida central describe la instauración brusca de poliuria y de polidipsia. Los volúmenes urinarios de 10-12 litros son frecuentes, la nicturia está presente, el paciente suele manifestar astenia por trastornos del sueño, puede aparecer con buen estado general si las causas no han destruido la neurohipófisis. Con el mecanismo de la sed intacto y una ingesta apropiada de agua el paciente puede mantener una adecuada natremia y osmolaridad sanguínea. En otros casos existe poliuria hipoosmótica con aumento de la osmolaridad plasmática.^{1,5,7,8}

La incapacidad para obtener agua libre que ocurre frecuentemente tras un traumatismo craneoencefálico o anestesia puede producir una hipernatremia que amenace la vida. Una adecuada monitorización del volumen urinario y la osmolaridad plasmática en estos pacientes evitará esta complicación, raramente se produce también alteración del mecanismo de la sed del hipotálamo. Tras la cirugía de la neurohipófisis existe un período de 4-5 días de poliuria seguidos de otro período de 4-5 días con oliguria antes de que la poliuria y la polidipsia de la diabetes insípida central sobrevengan. Esta respuesta trifásica es paralela a la respuesta de las células neurosecretoras al daño o la lesión. El trauma inicial causa un shock paralítico de la función neurosecretora y no se libera ADH. Durante la fase oligúrica la degeneración celular causa una liberación de la hormona preformada en la circulación. Finalmente la muerte de las células neurosecretoras causa un déficit permanente de ADH. El no apreciar esta secuencia de respuesta trifásica lleva a errores de tratamiento.

Se puede producir una intoxicación acuosa debido a la administración rutinaria de fluidos hipotónicos en el postoperatorio durante la fase oligúrica cuando deberían restringirse. En segundo lugar la capacidad del paciente de concentrar la orina 6-10 días del postoperatorio puede ser mal interpretada como recuperación de la neurohipófisis. Afortunadamente el daño de la neurohipófisis suele ser de poca cuantía y suele haber recuperación completa. Es indispensable pues un manejo inicial adecuado en el postoperatorio para evitar complicaciones.

2.9 Diagnóstico de diabetes insípida

Hacemos referencia en el cuadro 8 al diagnóstico diferencial de la hipernatremia, en el cuadro 9 de la poliuria y cuadro 10 a las diferencias clínicas y analíticas entre la diabetes insípida (déficit de ADH) y síndrome inadecuado de ADH (exceso de ADH). El diagnóstico de diabetes insípida se basa en la determinación de una orina diluida y un plasma hipertónico (osmp > 350 mosm/l) y en las pruebas dinámicas: la restricción de líquidos produce aumento de la osmolaridad en orina no > 30 mosm/l en las primeras horas y tras administración de vasopresina acuosa (5 U IV). En la diabetes insípida central aumenta la osm orina un 50% y en la diabetes insípida nefrógena no se producen cambios. La producción de grandes cantidades de orina diluida puede estar causada por déficit de ADH (DIC), incapacidad de respuesta a ADH por parte del riñón (DI nefrogénica) e ingesta persistente de agua (psicógena).^{1,5,8,11}

Diabetes insípida central

Puede ser producida por cualquier causa que dañe el sistema neurohipofisario. Un traumatismo craneoencefálico o lesión neuroquirúrgica puede causar una diabetes insípida si la lesión es alta en el tallo hipofisario. Se requiere sólo el 15% de la neurohipófisis para producir una concentración máxima de la orina, la mayoría de las veces cuando es por TCE es a menudo transitorio. La DI idiopática puede afectar a cualquier edad y cualquier sexo. Es secundaria sólo cuando el traumatismo es una causa de diabetes insípida central. Los tumores intracraneales son la tercera causa más frecuente de DI central. En los niños los craneofaringiomas predominan, las metástasis pulmonares o de mama son frecuentes en adultos. Los tumores hipofisarios sin embargo rara vez causan diabetes insípida central porque no suelen alcanzar suficiente tamaño para interrumpir la función neurosecretora. Considerar los craneofaringiomas y los germinomas supraselares, las metástasis intracraneales de pulmón, mama, gastrointestinal, la toxoplasmosis, encefalitis por Herpes simple como complicación de AIDS. Así pues, si un paciente con DI tiene también una anomalía de la silla turca, es más probable que el tumor sea supraselar con extensión hacia abajo más que un tumor primario hipofisario. Las enfermedades granulomatosas infiltrativas del hipotálamo, las infecciones del SNC y las lesiones vasculares también pueden producir DI y existe una forma heredada de DI.^{3,6,8,10}

Recordar que en la DI nefrogénica el riñón es incapaz de responder a la ADH debido a cambios metabólicos y estructurales: tanto la hipercalcemia como la hipopotasemia interfieren en la acción de la ADH a nivel del túbulo renal; la capacidad de concentración vuelve a ser normal una vez corregidos estos disturbios metabólicos. La producción de una orina concentrada requiere un funcionamiento normal del túbulo renal; la pielonefritis crónica, las enfermedades quísticas renales o el fallo renal pueden ser causa de hipostenuria. Se identifican a estos pacientes con las mediciones del nitrógeno sanguíneo urinario (BUN), creatinina y tasa de filtración glomerular (FGR). En los raros casos con DI nefrogénica familiar la alteración se manifiesta precozmente tras el nacimiento y se transmite habitualmente de forma recesiva ligada al cromosoma X.

En la DI psicógena polidipsia primaria cualquier evento que estimule el centro de la sed cuando la osmolaridad está por debajo del nivel umbral para la liberación de ADH resulta en un estado primario de polidipsia.

Estos pacientes lavan su gradiente medular intersticial con grandes volúmenes de agua y son por lo tanto incapaces de concentrar la orina de forma efectiva. Pueden identificarse por la ausencia de nicturia, un volumen de orina de más de 20 litros en 24h y una osmolaridad plasmática menor de 285 mOsm/kg.

Test de privación acuosa

A veces el diagnóstico de DI puede realizarse con cierta exactitud con el test de privación acuosa. Los pacientes son privados de agua hasta que la osmolaridad urinaria sea máxima, es decir aumente menos de 30 mOsm/kg en una hora. Se determina la osmolaridad plasmática y se administran 5 U de vasopresina acuosa s.c. Se determina posteriormente la osmolaridad urinaria 60 min después. Los pacientes con DI requieren sólo unas 3 horas para obtener una concentración máxima de orina mientras que los otros pacientes deben ser privados 16-18 h para obtener la concentración máxima urinaria. En la DI central, la osmolaridad urinaria será menor que la osmolaridad plasmática con la privación de agua pero la osmolaridad urinaria aumentará al menos un 50% tras la inyección de vasopresina. Los pacientes con DI nefrogénica tienen una osmolaridad urinaria menor que la osmolaridad plasmática pero la vasopresina falla en producir un aumento significativo de la osmolaridad urinaria. En pacientes con déficits parciales de ADH, la osmolaridad urinaria

inicial es mayor que la osmolaridad plasmática y tras la inyección de vasopresina la osmolaridad urinaria aumenta de 40-50%. Los sujetos normales con concentración máxima urinaria en respuesta a la deshidratación no muestran incremento posterior a la inyección de vasopresina. Los pacientes con polidipsia primaria son capaces de concentrar la orina solo ligeramente tras la privación de agua debido al lavado del intersticio medular renal, sin embargo aunque han estimulado máximamente la secreción endógena de ADH la osmolaridad urinaria no aumentará tras la inyección de vasopresina.^{6,7,9,13}

2.10 Emergencia en pacientes con diabetes insípida

Si existe disminución de nivel de conciencia que impide el mecanismo de la sed hay que actuar, debe administrarse DDAVP parenteral o infusión de bajas dosis de arginina-vasopresina y medir la natremia y diuresis y dar líquidos hipotónicos para reemplazar las pérdidas obligadas. Puede administrarse vía intranasal o agentes orales cuando recupere su nivel de conciencia.

Diabetes insípida tras procedimientos neuroquirúrgicos

Las técnicas radiológicas para conocer la anatomía intracraneal y el acceso transesfenoidal de masas supraselares son cada vez más frecuentes en neurocirugía. El postoperatorio neuroquirúrgico se ha acompañado también de mayor incidencia de DI debido a lesiones inadvertidas de la eminencia media, del tallo hipofisario y de la hipófisis posterior. Cuando exista poliuria en el postneuroquirúrgico, se debe excluir la diuresis acuosa o la diuresis osmótica. El diagnóstico de DI se realiza al reducir la velocidad de fluidos administrados intravenosos y midiendo la concentración plasmática de Na, la diuresis horaria y la osmolaridad urinaria. La presencia de una orina diluida (osmolaridad usualmente < 150 mOsm/kg) de poliuria (habitualmente > 4 ml/min con Na⁺ > 145 mEq/l) es habitualmente una DI. La administración de DDAVP es más apropiada en el período perioperatorio para asegurar la adecuada absorción sin la necesidad de cooperación por parte del paciente. Una dosis inicial de 1mg iv (no existe ventaja por vía s.c. con respecto a IM ya que la duración de efecto es similar) el mantenimiento de una fluidoterapia hipotónica para reemplazar las pérdidas obligadas deben continuarse hasta que el paciente sea capaz de notar sed y beber. Hay que tener cuidado con no continuar con los fluidos hipotónicos en exceso mientras se produce la antidiuresis persistente al mismo tiempo que se administra DDAVP ya que puede

producirse una hiponatremia severa. El permitir cierto nivel de poliuria hipotónica antes de readministrar una nueva dosis de DDAVP prevendrá contra la hiponatremia y evitará continuar con DDAVP cuando la DI es sólo pasajera. El síndrome postoperatorio más probable que produce sobrecarga de agua e hiponatremia es la DI trifásica: ocurre horas o día tras la lesión. Existe falta de liberación de vasopresina debido al shock axonal con posterior muerte neuronal. A los 2-14 d puede existir un período de liberación descontrolada de vasopresina, provocando una antidiuresis inapropiada, es la 2.^a fase, produce disminución de volumen de orina y aumento en la osmolaridad urinaria. Habrá propensión a la hiponatremia si se administran grandes cantidades de fluidos. Tras 2-14 días, la insuficiencia de vasopresina puede recurrir mientras los gránulos que contienen vasopresina son deplecionados. Este retorno a la DI marca la 3.^a fase y puede ser temporal o prolongada, dependiendo de la proximidad de la lesión al cuerpo neuronal. Finalmente el manejo apropiado de los pacientes con patología paraselar es tratar el déficit de la hipófisis anterior, administrando en el intraoperatorio y en el postoperatorio, hidrocortisona (en infusión continua y posteriormente sustituyéndola por dosis orales tan pronto como sea posible) hasta que se permita una adecuada función de la Hipófisis anterior de forma documentada.^{11,13,17}

En el postraumatismo, es necesario monitorizar la diuresis, la osmolaridad urinaria, la concentración plasmática de Na. La poliuria en estos pacientes puede ser debida a sobrehidratación pos hidratación o a la diuresis osmótica inducida por la rabdomiolisis, puede existir además una hipernatremia por hidratación con fluidos hipertónicos más que una DI. Si se diagnostica de DI hay que tratar la insuficiencia hipofisaria anterior y empíricamente administrar lo más temprano posible hidrocortisona.

En el embarazo existen poliuria y polidipsia debido a la disminución fisiológica de presión y del “osmostato” de la vejiga por el aumento de tamaño uterino; la vasopresinasa placentaria puede aumentar el turnover de vasopresina llevando a un déficit de causa desconocida de vasopresina; tras el alumbramiento revierte. Un régimen estable de DDAVP requiere en estos casos aumentar la dosis, la concentración de Na plasmático estará más probablemente en el límite inferior aunque sea el tratamiento igual que para un individuo normal. Si $\text{Na}_p < 140 \text{ mEq/l}$ se realiza el test de deprivación, el déficit podrá ser parcial o completo. No se recomienda administrar arginina vasopresina por su poder uterotónico.

^{13,14,15}

2.11 Tratamiento de la diabetes insípida

Hay que reponer el déficit de agua libre lentamente. El déficit de agua libre se calcula por la fórmula siguiente: $(0,6 \times \text{Kg peso} \times \text{Naemia actual} - 0,6 \times \text{Kg peso}) / \text{Naemia deseada}$. En la diabetes insípida central puede ser necesario administrar Vasopresina (Pitresin®) 5-10 U acuosa s.c. cada 4-6 h o Desmopresina (Minurin®, vial de 4 mg en 1 ml de agua) o (DDAVP) 5-10 mg intranasal, otros fármacos como la clorpropamida (100-500 mg/d), el clofibrato (500 mg/6 h) y la carbamacepina (200-600 mg/d) aumentan la liberación de ADH. El déficit parcial con hipernatremia excluye la polidipsia primaria. El diagnóstico de DI se establece en presencia de una osmolaridad sérica aumentada que es debida al aumento de Nap o por una inapropiada disminución del nivel de vasopresina por inapropiada baja osmolaridad urinaria. Si existen estos criterios no hay necesidad del test de deprivación y debe administrarse DDAVP para confirmar la respuesta renal; si no se satisfacen estos criterios se realiza el test de deprivación para ver la respuesta de la liberación de vasopresina a la hiperosmolaridad y a la contracción de volumen. No se le da nada de comer ni beber hasta que haya perdido un mínimo de 2% de peso corporal y las medidas horarias de osmolaridad urinaria difieran de menos del 10%. Existe DI cuando con nivel indetectable de vasopresina, el Nap está en el rango normal alto y un aumento de más del 50% en la osm urinaria en respuesta a 1mg de DDAVP iv o s.c. Existe DI N cuando hay presencia de vasopresina elevada con Nap alto o normal y aumento de < 10% en osm urinaria tras administración de DDAVP. Los niveles supranormales plasmáticos que tras la administración parenteral de DDAVP pueden incrementar la osmolaridad urinaria en más del 10% en algunos pacientes con DIN indicando un efecto farmacológico. Los pacientes con polidipsia primaria no desarrollan aumento en el Nap con la deprivación acuosa y existe menos del 10% de aumento en la osm urinaria tras DDAVP. Puede ser difícil diferenciarlas, ya que ambas van asociadas con Nap normal, la detección de vasopresina y una orina diluida con Na 145-150 meq/l tras la prueba de deprivación diferencia las 2 condiciones. En un paciente con las características poliuria y polidipsia y con mecanismo de la sed intacto y si no se desarrollan hipernatremia a hiperosmolalidad (administrar dextrosa para corregir la hiperosmolaridad) la administración de suero salino normal para reemplazar las pérdidas de volumen es inapropiada ya que presenta una carga añadida de solutos renal que produce diuresis osmótica y empeora la deshidratación. La medicación preferida es la DDAVP. (1-desamino-8- D arginina vasopresina es un análogo estructural de la arginina que tiene una homocisteína en posición 1 que produce una prolongación de acción y aumenta el efecto antidiurético. La sustitución

del isómero D por el isómero L en posición 8 disminuye marcadamente el efecto presor de la molécula. El resultado final es un potente análogo de la ADH con una duración de acción prolongada de 6-24 h y extremadamente baja actividad presora/aumento de actividad antidiurética y con efectos uterotónicos. La medicación se administra por vía intranasal. La dosis deseada se administra a través de un catéter en forma de J. La dosis inicial es de 50 mg y se debe monitorizar la diuresis y la osmolaridad urinaria.^{15,17,18}

Cuando aparece poliuria la dosis debe aumentarse a 100 mg y la duración de acción determinada. La mayoría de los pacientes requiere una dosis antes de acostarse para evitar la nicturia y otra dosis durante la mañana para tener una actividad normal sin interrupciones frecuentes.

Las dosis excesivas de DDAVP pueden producir retención acuosa, hiponatremia y natriuresis. Si no se puede administrar por vía intranasal existe la posibilidad de hacerlo por vía subcutánea o intravenosa (similares efectos antidiuréticos con el 10% de la dosis intranasal, probar inicialmente con 0,5-1.0 mg inicialmente que producirá una antidiuresis durante 8-12 h. En niños administrar 1-3mU/kg/h en infusión continua en dextrosa 5% en agua o salino isotónico controlando la poliuria durante unas 4 h sin la necesidad de una dosis previa. En adultos 1-2 mU/kg/h produce antidiuresis en 3 h sin efectos significativos presores. La poliuria vuelve a las 3-4 h de suspender la infusión permitiendo reevaluar la clínica del paciente. El tanato de vasopresina en vehículo oleoso es una preparación de larga duración de acción (72 h). La intoxicación acuosa es frecuente. Su potente acción vasoconstrictora tiene importancia en los pacientes afectados de enfermedad cardiovascular y la administración subcutánea no tiene ventajas clínicas sobre las otras formas parenterales.^{5,17,18}

Los pacientes con déficits parciales de ADH pueden requerir tener libre acceso al agua. Otros fármacos como el clofibrato que aumenta la liberación de ADH endógeno, la clorpropamida que aumenta la acción de la ADH sobre el túbulo renal. No existe ninguna droga específica para la DI nefrogénica, los diuréticos tiacídicos pueden disminuir el volumen urinario al crear un déficit total corporal de sodio, esto produce un aumento de la reabsorción por el túbulo proximal y secundariamente disminución del volumen de fluido que llega al túbulo colector.

Los pacientes con DI desconocida pueden desarrollar una encefalopatía hipertónica que requiere tratamiento inmediato (es una emergencia) la rápida infusión de soluciones hipotónicas puede producir edema cerebral y generar actividad convulsiva hasta en el 40% de estos pacientes. El salino normal se administrará si existen signos de colapso circulatorio estando el paciente en posición no ortostática. Las soluciones salinas hipotónicas deben administrarse con precaución. El Nap sérico se normalizará en 36-48 h. La hiperglucemia descontrolada, la infusión de manitol o los contrastes iv, la mioglobinuria o la lesión tubular renal pueden producir una diuresis osmótica y poliuria simulando DI. Habitualmente suelen ser suficientes una historia clínica detallada y la analítica. Aunque la concentración sérica de Na puede aumentar por encima de los niveles fisiológicos con la diuresis osmótica, la osmolaridad urinaria no está diluida al máximo. El Na p y la diuresis deben ser monitorizados cuidadosamente y reemplazar la diuresis con fluido hipotónico iv para prevenir la hipernatremia 2aria y la carga osmótica es excretada.

Diuresis acuosa con vasopresina intacta. Se observa una diuresis acuosa (tras una carga de volumen administrado) en el postoperatorio o pos resucitación cuando se procede a la sobrehidratación con fluidos isotónicos que produce adecuada diuresis de agua libre. El Nap es normal o bajo. Si se aumenta la velocidad de infusión de líquido para paliar las pérdidas urinarias, la poliuria persistente puede ser mal interpretada como DI. La administración de DDAVP o de vasopresina no debe usarse para el diagnóstico de DI si el Nap es normal o bajo. Independientemente de la etiología de la poliuria, se concentra algo la orina y si se continúa con la administración de fluidos junto con la vasopresina, se inducirá una expansión de volumen que producirá natriuresis pudiendo causar una severa hiponatremia. El diagnóstico correcto se establece al disminuir la cantidad de fluido administrado iv, tiene como resultado la disminución de la diuresis, un aumento de la concentración de orina y normalización del Nap. Con diuresis de agua libre no complicada, la Nap no debería aumentar sobre el nivel fisiológico mientras la orina se concentra, excluyendo pues la DI. Los fluidos administrados iv deben ser ajustados a reemplazar las perdidas obligadas y que el paciente sea capaz de experimentar sed y regular la ingesta de líquidos apropiadamente.

13,14,17

En caso de que la administración de fluidos disminuya, la orina no se concentre y Nap aumente hasta un nivel normal alto o por encima de lo normal, se debe considerar la posibilidad de DI. Debe obtenerse una muestra de plasma para medir vasopresina y

administrar 1-2 mg/ DDAVP o 5U arginina de vasopresina iv (menos deseable por su efecto presor). La osmolaridad urinaria se obtiene cada h y debería mostrar un marcado incremento si el paciente presenta DI. Si existe DIN, algún incremento en la osmolaridad en respuesta a estas dosis farmacológicas no distinguirá de DIC por el alto nivel de vasopresina en plasma antes de la administración de la droga.^{17,18}

Diabetes insípida de inicio

El paciente no hospitalizado puede presentar poliuria y polidipsia sin hipernatremia, con un aumento progresivo de la diuresis no observado hasta que llegue a unos 4 l /d, ajustando los líquidos gracias al mecanismo de la sed, posteriormente una disminución de la vasopresina plasmática 2 mg/ml asociado con una diuresis muy abundante explica el desarrollo brusco de la poliuria. La hiperosmolaridad debida a la hipernatremia excluirá la polidipsia primaria. El diagnóstico de diabetes insípida se establecerá por la presencia de una osmolaridad sérica elevada debido a una hipernatremia o niveles bajos de vasopresina plasmática o una osmolaridad urinaria inadecuadamente baja siendo innecesario el test de deprivación acuosa y debiendo administrarse DDAVP para confirmar la respuesta renal.

Tratamiento de mantenimiento

Tras la administración parenteral y si el paciente es capaz de tomar líquidos por vía oral se puede pasar a la administración vía intranasal concentración de 100 mg/ ml siendo necesarias dosis de 10 a 20 veces la dosis parenteral para llegar al mismo efecto antidiurético. También existen nebulizadores (spray) con dosis de 10 mg. Una vez instaurado el tratamiento de la diabetes insípida se procederá al diagnóstico etiológico del déficit de vasopresina. La RNM con gadolinio permite diferenciar el LCR, las meninges y si hay invasión del seno cavernoso; la punción lumbar (PL) puede excluir la infección o las enfermedades infiltrativas. Si después de todos estos procedimientos no se consigue el resultado deseado se podrá calificar de idiopática.^{13,18,19}

2.12 Fisiología de la ADH

El efecto cardinal de la ADH es permitir la formación de una orina hipertónica al aumentar la permeabilidad al agua en el tubo contorneado distal y en el túbulo colector. Los tubos

colectores pasan a través del intersticio medular cuya osmolaridad aumenta de 1.200 a 1.400 mOsm/kg. En las personas normales aproximadamente 20 litros de fluido alcanzan diariamente el sistema colector siendo hipotónico con respecto al plasma, habiendo sido diluido en el asa gruesa del asa de Henle. Cuando la ADH está ausente, la permeabilidad del agua en el túbulo colector es mínima y la mayoría de los fluidos hipotónicos se excretan. Así pues el máximo grado de poliuria debido al déficit de ADH es menor de 20 litros en 24 h. En los pacientes con volúmenes urinarios en exceso debería sospecharse de origen psicógeno. En presencia de ADH, el agua puede difundir pasivamente dentro del intersticio medular renal hipertónico.

Así pues, en presencia de una estimulación máxima de ADH, la concentración urinaria igualará pero nunca excederá la concentración del intersticio medular. La concentración urinaria en un joven adulto con función renal normal varía desde 50-100 mOsm/kg cuando la ADH falla hasta 1.200 a 1.400 mOsm/kg cuando están presentes concentraciones máximas de ADH y la función renal está intacta. Los de mayor edad son incapaces de concentrar la orina a este grado debido a la secreción disminuida de ADH tanto como por la capacidad disminuida del túbulo renal a responder a la ADH. Por lo tanto los de mayor edad deben aumentar su ingesta de agua para excretar la carga obligada de soluto. Los factores osmóticos y no osmóticos pueden regular la liberación de ADH. Los osmorreceptores cerca de las células neurosecretoras en el Hipotálamo; un aumento de 1-2% de la osmolaridad plasmática contrae los osmorreceptores y desencadena la liberación de ADH. Los osmorreceptores no son iguales de sensibles para cualquier soluto. El sodio que está restringido al compartimiento extracelular causa un desplazamiento celular máximo y es un potente estímulo para la liberación de ADH; la urea que tiene paso libre a través de la membrana celular causa poco cambio en el tamaño celular y por ende no produce aumento de la secreción de ADH; la glucosa tiene efecto intermedio en el estímulo de la secreción de ADH.^{10,16,17}

Los factores no osmóticos son capaces de estimular la liberación de ADH incluida la depleción de volumen y la hipotensión. Los receptores de estiramiento localizados en la aurícula izquierda aumentan la liberación de ADH cuando se exponen a una presión disminuida. Así pues la depleción de volumen, la ventilación con presión positiva y la posición vertical, todas reducen el volumen sanguíneo intratorácico y producen una antidiuresis máxima. Al contrario, la expansión de volumen, la distensión de la aurícula

izquierda y la taquicardia auricular paroxística todas aumentan la presión en aurícula izquierda y producen supresión de la liberación de ADH. Los barorreceptores localizados en la bifurcación carotídea y en el arco aórtico modulan la liberación de ADH a través del parasimpático por los nervios vago y glossofaríngeo la hipotensión produce máxima liberación de ADH en un intento de mantener la presión arterial bajo condiciones fisiológicas normales, sólo los cambios osmóticos afectan a la liberación de ADH mientras que una caída del 7-10% del volumen sanguíneo es necesaria para estimular los receptores de estiramiento o los barorreceptores. Una vez estimulados estos receptores, relativamente insensibles, son capaces de anular los estímulos osmóticos menos potentes. Una amplia variedad de fármacos (Cuadro 11) puede afectar los niveles de ADH: ciclofosfamida, vincristina, nicotina, clofibrato incrementan la producción de ADH mientras que el alcohol y la fenitoína inhiben su liberación. La clorpropamida potencia la acción de la ADH sobre el túbulo renal, el lítio y la tetraciclina bloquean los efectos de la ADH. Los alfa adrenérgicos suprimen la liberación mientras que los beta adrenérgicos estimulan su liberación. El dolor, náusea y estrés se asocian con aumento de antidiuresis. ^{10,13,18}

2.13 Causas de diabetes insípida

1. Central

- Idiopática o autoinmune (asociada a otras enfermedades autoinmunes)
- Procesos neoplásicos o infiltrativos del hipotálamo o de la hipófisis
- Cirugía hipofisaria o hipotalámica (sobre todo cuando afectación supraselar, suele cursar hipopituitarismo)
- Radioterapia
- Postraumática (TCE grave asociado sobre todo a afectación de la base)
- Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, histiocitosis X)
- Infecciones (tuberculosis, meningoencefalitis, criptococosis, blastomycosis, sífilis)
- Lesiones vasculares (apoplejía hipofisaria, síndrome de Seehan, Púrpura trombótica trombocitopénica, Aneurisma carótida interna, crisis de células falciformes, hemorragia subaracnoidea)
- Encefalopatía hipóxica
- Hereditaria o familiar

2. Nefrótica (resistente a la ADH)

- Fármacos: litio, anfotericina B, demeclociclina, colchicina, gentamicina, furosemida, metoxifluorano, alcaloides de la Vinca
- Alteraciones metabólicas: hipercalcemia, hipocaliemia
- Postobstructiva, riñón poliquístico, pielonefritis
- Enfermedades infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis)
- Familiar

3. Embarazo

2.ª causa a degradación de la ADH por la vasopresina de la placenta

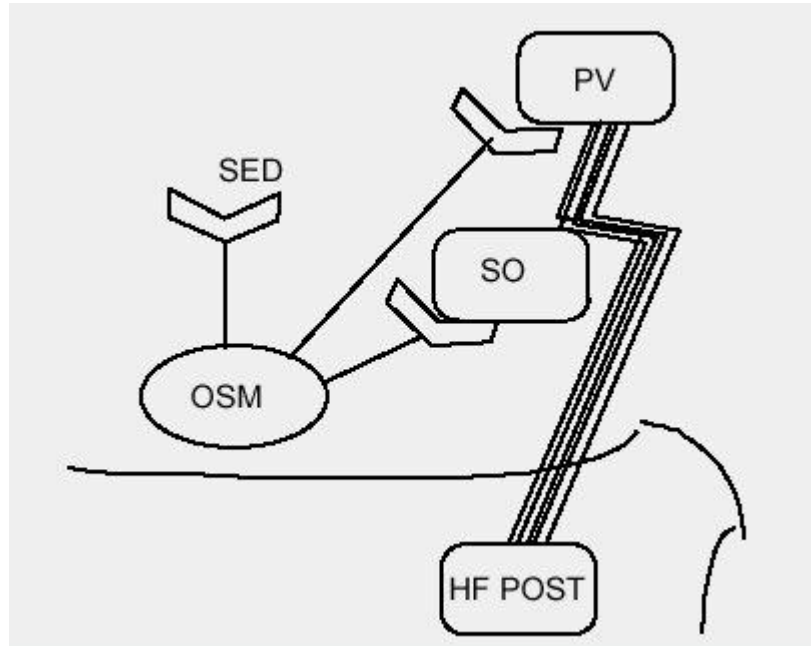


Figura 9. Relación núcleos SO (supraóptico) PV (paraventricular) hipotalámico e hipófisis.

2.14 Causas de hipernatremia

- 2 ario a deshidratación (Corticoides, Diabetes insípida);
- Falta de concentración tubular renal;
- Aldosteronismo 1 ario.

2.15 Causas de poliuria

- Diabetes insípida: excesiva pérdida de orina de agua casi pura (desprovista de soluto).
- Aumento de la Osm extracel estimula ADH (HF post) retiene H₂O en Tcd y limita el incremento de la Osm
- Central: inh secrec. ADH y Nefrogénica: falta de respuesta a ADH
- Fase polúrica del fracaso renal agudo (necrosis tubular aguda), diuresis postobstructiva.
- Diuresis osmótica: hiperglucemia, manitol, salino hipertónico, contrastes radiológicos.

Datos diferenciales clínicos y analíticos entre Diabetes insípida (ADH insuficiente) y Síndrome inadecuado de ADH (ADH excesiva)

Diabetes insípida ADH insuficiente	SIADH ADH excesiva
Poliuria (> 30 ml/kg/d) Deshidratación Convulsiones SNC	Confusión, letargia, convulsiones, coma
Densidad o < 1010 Osm uri < 300 mOsm/kg	Osm o > 200 mOsm/kg Nao > 30 mEq/l Aumento Natriurética o supresión aldosterona
Hipernatremia Hipercalcemia Hipokalemia Osm p > 300 mOsm/kg	Na p < 130 mEq/l Osm p < 280 mOsm/kg BUN disminuida o Normal creatinina Normal AC úrico disminuido

Secreción de ADH	
ESTIMULACIÓN	INHIBICIÓN
Barbitúricos	Fenitoina
Beta-adrenérgicos	Captopril
Ciclofosfamida	Antagonistas narcóticos
Vincristina	Etanol
Clofibrato	Clorpromacina
Hipercapnia	
Hipoxia	
Halotano	
Morfina	
Nicotina	
ADT	

III. OBJETIVOS

3.1 General

Determinar la incidencia de diabetes insípida en pacientes post resección de adenoma hipofisiario, en el Hospital General San Juan de Dios.

3.2 Específico

Determinar la incidencia de diabetes insípida en pacientes post resección de adenoma hipofisiario, en el Hospital General San Juan de Dios.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de investigación

Estudio descriptivo.

4.2 Unidad de análisis

- Pacientes del Hospital General San Juan de Dios ingresados en el Departamento de Neurocirugía, post resección de adenoma hipofisiario.

4.3 Población y muestra

- Pacientes ingresados en el Departamento de Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios, a quienes se les lleve a cabo resección de adenoma hipofisiario.

4.4 Periodo de estudio

- El estudio cubrió el periodo del 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre 2012.

4.5 Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados en el Hospital General San Juan de Dios secundario a adenoma de hipófisis y sea resecado.

4.6 Criterios de exclusión

- Pacientes del Hospital General San Juan de Dios que cursen con patología hipofisiaria que no sea llevado a sala de operaciones a resección
- Pacientes con adenoma hipofisiario que no sea necesario llevarlo a cirugía.
- Pacientes llevados a sala de operaciones secundario a adenoma hipofisiario que trans-operatoriamente no se realice la resección.
- Pacientes pos quirúrgicos de adenoma hipofisiario que egresen contraindicadamente en su fase pos quirúrgica inmediata y no sea posible su seguimiento.

4.7 Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Referido por el paciente	Cuantitativa	Intervalo	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra	Hombre-Mujer	Cualitativo	Nominal	M/F
Adenoma hipofisiario	Tumor formado por tejido glandular, secretor de hormonas en las glándulas hipófisis	Tamaño de neoplasia de hipófisis según tomografía y resonancia magnética	Cuantitativa	Nominal	Macroadenoma/ Microadenoma
Diabetes insípida	Transtorno en el que los valores insuficientes de hormona antidiurética causan una excesiva (polidipsia) y una producción exagerada de orina muy diluida (poliuria).	Valor de excreta urinaria producida cada hora determinando su densidad, asociado a osmolaridad sérica y valores de Na y K.	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente
Excreta urinaria	Volumen de orina eliminado en un intervalo de tiempo determinado.	Dependiendo de los valores puede ser nula, disminuida, (oliguria), normal, aumentada (poliuria).	Cuantitativa	Intervalo	Anuria, Oliguria, normal y poliuria

smolaridad sérica	Mide la concentración de partículas en solución, independientemente de su tamaño o carga eléctrica. Se encuentra aumentada en la deshidratación y disminuye con la hiperhidratación	Valor de osmolaridad sérica obtenida de la muestra sanguínea y procesada en laboratorio.	Cuantitativa	Nominal	Disminuida Normal Alta
----------------------	---	--	--------------	---------	------------------------------

4.8 Técnicas, procedimientos e instrumentos

- Identificación de todos los pacientes que ingresen con diagnóstico de adenoma hipofisiario y que se les lleve a cabo la resección, en el Hospital General San Juan de Dios.
- Seguimiento de aquellos pacientes a quienes se les realizó resección de adenoma hipofisiario a través parámetros fisiológicos y de laboratorio con el fin de determinar el apareamiento de anormalidades que determinen la presencia o ausencia de diabetes insípida.
- Llenado de boleta de recolección de datos.
- Revisión Registros médicos de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisiario y se les lleve a cabo resección de adenoma hipofisiario.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

- Se informó a las autoridades del Hospital General San Juan de Dios el tipo de investigación que se realizó.
- Se recolectaron datos encontrados únicamente en los registros médicos de pacientes que se trataron en el Hospital General San Juan de Dios.

4.10 Alcances y limitaciones de la investigación

- Se incluyó a todo paciente consultante al Hospital General San Juan Dios secundario a adenoma de hipófisis, que fue ingresado al Departamento de Neurocirugía para resección.

4.11 Plan de análisis

4.11.1 Ejecución

- Se recolectaron la evolución clínica de todos aquellos pacientes que consultaron al Hospital General San Juan de Dios secundario a adenoma hipofisiario, llevando a cabo un seguimiento clínico, previo a ser llevado o no a sala de operaciones.
- Se elaboró una boleta de recolección de datos capaz de coleccionar información de pacientes con diagnóstico de adenoma de hipófisis. Describiendo su comportamiento post-operatorio e identificando su compromiso metabólico secundario a diabetes insípida.

V. RESULTADOS

CONSOLIDACIÓN DE RESULTADOS

Tabla 1

Totalidad de pacientes operados por adenoma de hipófisis

GENERO		PORCENTAJE
M	11	34.38
F	21	65.62
TOTAL	32	100%

Tabla 2

Tipo de adenoma de hipófisis

CLASIFICACIÓN	TOTAL	PORCENTAJE
Microadenoma	1	3.13
Macroadenoma	31	96.87
TOTAL	32	100%

Tabla 3
Manifestaciones clínicas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TOTAL	PORCENTAJE
Cefalea	32	32.0
Acromegalia	2	2.00
Convulsiones	1	1.00
Alteraciones Visuales	29	29.00
Alteración de la Conciencia	0	0.00
Irritabilidad	15	15.00
Otros	21	21.00
TOTAL	100	100%

Tabla 4
Estudios realizados

ESTUDIO REALIZADO	TOTAL	PORCENTAJE
Rayos X	13	9.21
Tomografía Cerebral	25	17.73
Resonancia Magnética Cerebral	32	22.70
Campimetría	32	22.70
Perfil Hormonal	32	22.70
Arteriograma	7	4.96
TOTAL	141	100%

Tabla 5
Desarrollo de Diabetes insípida

DESARROLLO DE LA DIABETES INSÍPIDA	TOTAL	PORCENTAJE
SI	6	18.75
NO	26	81.25
TOTAL	32	100%

Tabla 6
Periodo de Desarrollo de Diabetes Insípida

PERIODO	TOTAL	PORCENTAJE
Trans-operatorio	0	0
Post operatorio inmediato		
Día 1	5	83.33
Día 2	1	16.67
Día 3	0	0
Día 4	0	0
Día 5	0	0
TOTAL	6	100%

Tabla 7
Excreta Urinaria

EXCRETA URINARIA	TOTAL	PORCENTAJE
1,0 ml/kg/h - 3,0 ml/kg/h	0	0
3,0 ml/kg/h - 5,0 ml/kg/h	0	0
Mayor de 5,0 ml/kg/h	6	100
TOTAL	6	100%

Tabla 8
Valor de sodio sérico en pacientes con diabetes insípida

RESULTADO	TOTAL	PORCENTAJE
Menor de 137 mEq/L	0	0
137 - 145 mEq/L	0	0
< 145 mEq/L	6	100
TOTAL	6	100%

Tabla 9
Osmolaridad sérica de pacientes con diabetes insípida

RESULTADO	TOTAL	PORCENTAJE
Menor de 275 mOsm/kg	0	0
275 mOsm/kg - 295 mOsm/kg	0	0
Mayor de 295 mOsm/kg	6	100
TOTAL	6	100%

Tabla 10
Resultado inmediato post-operatorio

RESULTADO	TOTAL	PORCENTAJE
Bueno	26	650
Complicado	6	150
TOTAL	32	100%
Muerte	4	12.5

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En el Departamento de Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios, el adenoma de hipófisis es motivo de consulta frecuente, ya sea este referido de otras especialidades o como consulta primaria. Las pacientes femeninas duplican a los hombres que consultan por esta patología, pues éstas son vistas muchas veces en otras especialidades.

Como manifestación clínica los pacientes se presentan con cefalea y alteraciones visuales principalmente, ya que la forma de presentación más frecuente es el adenoma de hipófisis mayor de 10 mm (Macroadenoma), esto seguido en frecuencia por irritabilidad, acromegalia, síndrome de Cushing y convulsiones, de acuerdo a estas manifestaciones y principalmente a las alteraciones visuales se decide el tratamiento quirúrgico. Para el diagnóstico de este problema nos valemos de ayudas imagenológicas, principalmente la Gold Standar cerebral, el método diagnóstico más sensible y específico. Sin embargo en algunas ocasiones es necesaria la angiografía cerebral, con la cual se puede observar el compromiso arterial por el adenoma. Los rayos X para visualizar los senos paranasales, pensando en el abordaje a realizar, también son de utilidad. La Tomografía es en algunos casos es de utilidad. El perfil hormonal evidencia alguna alteración que puede ser resuelta ya sea preoperatorio o transoperatoria y evitar complicaciones.

Entre las complicaciones más temibles y que comprometen la vida del paciente están la Hemorragia y la Diabetes Insípida, siendo esta última la que se presenta con frecuencia en los pacientes a quienes se les realiza la resección de un adenoma de hipófisis ya sea este mayor o menor de un centímetro, dando alteraciones en la excreta urinaria, la osmolaridad y el sodio a nivel sérico.

En relación a la mortalidad, cuando hablamos de Diabetes Insípida. Está influida básicamente por el grado de alteraciones osmolares y electrolíticas que con ella se desarrollan, ya que el tratamiento va dirigido a compensar estas alteraciones, la edad del paciente y el compromiso respiratorio también tienen una participación muy importante, que le añade un pronóstico desfavorable a la supervivencia del paciente.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 El adenoma de hipófisis es y seguirá siendo un motivo de consulta muy importante en el Departamento de Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios, Su presentación principal es el adenoma mayor de 10 mm. Además de ser más frecuente en mujeres, como la literatura lo describe.
- 6.1.2 El tratamiento quirúrgico está indicado en la mayoría de pacientes con esta patología principalmente en aquellos casos donde las manifestaciones clínicas están asociadas a la compresión o las alteraciones endocrinológicas, a través de un diagnóstico basado en parámetros clínicos, de imágenes y de laboratorio. Para determinar el abordaje y evitar las complicaciones asociadas.
- 6.1.3 La complicación más frecuente en los pacientes operados por adenoma de hipófisis es la Diabetes Insípida, las alteraciones que se desencadenan asociadas a esta son en realidad las que determinan la sobrevivencia del paciente, de tal manera que el prevenirlas a través de un estudio exhaustivo del paciente previo a ser llevado a sala de operaciones, contar con lo necesario para el monitoreo y tratamiento transoperatorio y con una unidad de cuidado crítico en el período posoperatorio toman en este sentido una crucial participación.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Reforzar el Sistema de Salud con las ayudas diagnósticas para el paciente que padece esta enfermedad, de esta manera evitar gastos innecesarios, además de hacer hincapié en que cuando las alteraciones visuales se presentan es porque el adenoma ya es muchas veces mayor de 10 mm.
- 6.2.2 Agilizar el ingreso de pacientes a las unidades neuroquirúrgicas para su pronta resolución y así evitar complicaciones que puedan en algún momento ser fatales
- 6.2.3 Exigir la adquisición de métodos diagnósticos actualizados, sin costo, por parte del Ministerio de salud pública y Asistencia social, tales como la Tomografía computarizada, Resonancia Magnética, Campimetría, Perfil hormonal, Angiografía cerebral, etc.; de esta manera tener acceso al diagnóstico rápido y tratamiento adecuado del paciente que consulta secundario a un adenoma de hipófisis.
- 6.2.4 Mejorar el tipo de recolección de datos y acceso estadístico a la información hospitalaria.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aron, D.C., Howlett, T.A.: Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 205-221.
2. Ben-Shlomo, A., Melmed, S.: Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 565-583. [[Links](#)]
3. Bevan, J.S., Webster, J., Burke, C.W., Scanlon, M.F.: Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992; 13: 220-240. [[Links](#)]
4. Bilezikian, J.P., Silverberg, S.J.: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004; 350: 1746-1751.
5. Donovan, L.E., Corenblum, B.: The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med* 1995; 155: 181-183. [[Links](#)]
6. Feldkamp, J., Santen, R., Harms, E., Aulich, A., Modder, U., Scherbaum, W.A.: Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 109-113. [[Links](#)]
7. Fraioli, B., Pastore, F.S., Signoretti, S., De Caro, G.M., Giuffre, R.: The surgical treatment of pituitary adenomas in the eight decade. *Surg Neurol* 1999; 51: 261-266. [[Links](#)]
8. Fujimoto, N., Saeki, N., Miyauchi, O., Adachi-Usami, E.: Criteria for early detection of temporal hemianopsia in asymptomatic pituitary tumor. *Eye* 2002; 16: 731-738.
9. Gsponer, J., De Tribolet, N., Deruaz, J.P., et al.: Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 236-269. [[Links](#)]
10. Howlett, T.A., Como, J., Aron, D.C.: Management of pituitary incidentalomas. A survey of British and American endocrinologists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 223-230.

11. King, J.T., Justice, A., Aron, D.C.: Management of incidental pituitary macroadenomas: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3625-3632.
12. Laws, E.R.Jr., Thapar, K.: Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 119-131. [[Links](#)]
13. Marazuela, M., Lucas, Y., Estrada, J., Barceló, B.: Curación espontánea de una acromegalia después de una apoplejía hipofisaria; presentación de dos casos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 556-557.
14. Martínez Portillo, F.J., Cueva Martínez, A., Martín Braun, P., Fernández Arancibia, M.I., Junemann, K.P., Alken, P.: Sustitución con testosterona en pacientes con hipogonadismo. *Arch Esp Urol* 2002; 55: 827-838.
15. Molitch, M.E.: Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 725-740. [[Links](#)]
16. Nammour, G.M., Ybarra, J., Naheedy, M.H., Romeo, J.H., Aron, D.C.: Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study. *Am J Med Sci* 1997; 314: 287-291.
17. Nishizawa, S., Ohta, S., Yokoyama, T., Uemura, K.: Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ("pituitary incidentalomas"). *Neurosurgery* 1998; 46: 1344-1350.
18. Teramoto, A., Hirakawa, K., Sanno, N., Osamura, Y.: Incidental pituitary lesions in 1000 unelected autopsy specimens. *Neuroradiology* 1994; 193: 161-164.
19. Webb, S.M., Rigla, M., Wagner, A., Oliver, B., Bartumeus, F.: Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3696-3700.

VII. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____ EDAD: _____ HIS. CLI: _____

SEXO: M _____ F _____

FECHA DE INGRESO: _____ SERVICIO: NCA EGRESO: _____

CLASIFICACIÓN DE ADENOMA HIPOFISIARIO

1. Macroadenoma _____ 4. Otros: _____

2. Microadenoma _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Cefalea _____ | 5. Alteración de conciencia _____ |
| 2. Acromegalia _____ | 6. Irritabilidad _____ |
| 3. Convulsiones _____ | 7. Otros _____ |
| 4. Alteraciones visuales _____ | |

ESTUDIOS REALIZADOS

Hallazgos

- | | |
|-------------------------|-------|
| 1. Rayos X | _____ |
| 2. Tomografía cerebral | _____ |
| 3. Resonancia magnética | _____ |
| 4. Campimetría | _____ |
| 5. Perfil hormonal | _____ |
| 6. Arteriograma | _____ |

DESARROLLO DE DIABETES INSÍPIDA

1. Si _____

Momento pos-quirúrgico:

1. Tras operatorio _____
2. Post operatorio inmediato _____
3. Día 1 _____ Día 2 _____ Día 3 _____ Día 4 _____ Día 5 _____

2. No _____

EXCRETA URINARIA _____

VALOR DE SODIO SERICO _____

OSMOLARIDAD SERICA _____

EVOLUCIÓN POS-OPERATORIA

Mejorado: _____ Complicado: _____ Falleció: _____

ANEXO 2

Hospital General "San Juan de Dios" Guatemala, C.A.

Oficio CI-235/2013

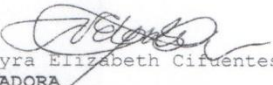
10 de septiembre de 2013

Doctor
Esdras Misrraín Mayén Panazza
MÉDICO RESIDENTE
DEPTO. NEUROCIRUGÍA
Edificio

Doctor Mayén:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, le comunica que el Informe Final de la Investigación titulada "INCIDENCIA DE DIABETES INSÍPIDA POST RESECCIÓN DE ADENOMA HIPOFISIARIO EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN LOS AÑOS 2010 A 2012", ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Sin otro particular, me suscribo.


Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
COORDINADORA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



c.c. archivo

Julia

Teléfonos Planta 2321-9191 ext. 6015

El autor concede permiso para reproducir total o
Parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada
“Incidencia de diabetes insípida post resección de adenoma
Hipofisiario en pacientes del Hospital general San Juan de Dios, en los años
2010 a 2012”, para propósitos de
consulta académica. Sin embargo, quedan
reservados los derechos de autor que confiere la
ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al
que señala lo que conduzca a su reproducción o
comercialización total o parcial.