

Caso clínico

Embarazo exitoso con inducción de ovulación posterior a 15 años de hipopituitarismo postquirúrgico

María Angélica Durán-Morales  ^{1,2}, Mariana García-Arango ²,
Oscar Alejandro Ramírez-Ramírez ², Edwin Jesus Ariza-Parra ³,
Adriana Arango-Martínez ², Jorge Alberto García-Ortega ²

¹Clínica del Prado, Medellín, Colombia

²Universidad CES, Medellín, Colombia

³Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: Durán-Morales MA, García-Arango M, Ramírez-Ramírez OA, Ariza-Parra EJ, Arango-Martínez AM, García-Ortega JA. Embarazo exitoso con inducción de ovulación posterior a 15 años de hipopituitarismo postquirúrgico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e675.
<https://doi.org/10.53853/encr.8.3.675>

Recibido: 26/Ago/2021

Aceptado: 18/Nov/2021

Publicado: 17/Dic/2021

Resumen


Introducción: el hipopituitarismo (HP) es un trastorno caracterizado por la deficiencia de una o más de las hormonas secretadas por la glándula pituitaria y se presenta con una heterogeneidad de síntomas que incluyen la infertilidad. La causa principal de infertilidad en estas pacientes es la anovulación, para lo que se debe realizar un examen clínico y físico acucioso ya que de esto dependerá el enfoque y tratamiento posterior.

Objetivo del caso: en vista de la escasa información en la literatura que se encuentra sobre el tratamiento de fertilidad en mujeres con hipopituitarismo y su pobre resultado, en términos de tasa de embarazo y de nacidos vivos, este artículo aporta a la evidencia con el primer caso reportado en Colombia.

Presentación del caso: se presenta el caso de una paciente con amenorrea secundaria a un antecedente de cirugía por macroadenoma hipofisiario, productor de hormona del crecimiento con extensión supraselar y al seno cavernoso. Con hipopituitarismo postquirúrgico y deseo de fertilidad, se realizó inducción controlada de ovulación, obteniéndose embarazo gemelar sin complicaciones.

Discusión y conclusión: pacientes con HP e infertilidad requieren de una evaluación diagnóstica inicial completa, de un tratamiento adecuado enfocado en la paciente, con el escalonamiento y la paciencia del paso a paso, todo esto en conjunto con los deseos y objetivos trazados entre médico y paciente.

Palabras clave: embarazo, tumor pituitaria, adenoma somatotrófico, hipopituitarismo, fertilidad, infertilidad, inducción de la ovulación, técnicas de reproducción asistida.

 **Correspondencia:** María Angélica Durán-Morales, : Cra. 48 # 32-102, Área de Ginec Obstetricia, Hospital General de Medellín, Colombia Correo-e: angelik0105@hotmail.com

Successful pregnancy with 15-year-old ovulation induction of post-surgical hypopituitarism

Abstract

Introduction: Hypopituitarism (HP) is a disorder characterized by a deficiency of one or more of the hormones secreted by the pituitary gland and presents with a heterogeneity of symptoms including infertility. The main cause of infertility in these patients is anovulation, for which a thorough clinical and physical examination should be performed, since the subsequent approach and treatment will depend on this.

Objective of the case: In view of the scarce information in the literature on fertility treatment in women with hypopituitarism and its poor outcome in terms of pregnancy rate and live births, this article contributes to the evidence with the first case reported in Colombia.

Case presentation: We present the case of a patient with amenorrhea secondary to a history of surgery for growth hormone-producing pituitary macroadenoma with suprasellar and cavernous sinus extension. With post-surgical hypopituitarism and desire for fertility, controlled ovulation induction was performed, obtaining twin pregnancy without complications.

Discussion and conclusion: Patients with HP and infertility require a complete initial diagnostic evaluation, an adequate treatment focused on the patient, with step-by-step treatment and patience, all this in conjunction with the wishes and objectives drawn up between doctor and patient.

Keywords: Pregnancy, pituitary tumors, Somatotroph adenoma, hypopituitarism, fertility, infertility, ovulation induction, assisted reproductive techniques.

Destacados

- Pacientes con HP presentan de forma variable alteraciones en el ciclo menstrual, disminución de la libido e infertilidad.
- Las lesiones tumorales se presentan en un 10 % de pacientes y tienden a ser asintomáticas. De las sintomáticas más de un 70 % pierden la función hormonal, por lo que es de suma importancia evaluar cada eje hormonal de forma individual y reemplazar cada déficit según su pertinencia.
- La causa de la infertilidad asociada a este trastorno es la anovulación y su enfoque y tratamiento será individualizado.
- Estas pacientes presentan dificultad para lograr la gestación, alcanzándolo solo en 11 % de los ciclos y llegando a ella en un 47 % de casos, con una tasa alrededor de 6,7 % por ciclo.

Introducción

El hipopituitarismo (HP) es un trastorno caracterizado por la deficiencia de una o más de las hormonas secretadas por la glándula pituitaria. Las pacientes presentan de forma variable alteraciones en el ciclo menstrual (70 % al 91.6 %), disminución de la libido (71.6 %), infertilidad (30 % al 95 %) y agalactia (50 %) (1-4). Las mujeres con infertilidad relacionada con HP que se someten a inducción de ovulación presentan dificultad para lograr la gestación, alcanzándolo solo en 11 % de los ciclos y, finalmente, llegan al final de ella en un 47 % de casos, con una tasa alrededor de 6,7 % por ciclo [3,5]. Se asocian también con mayor frecuencia de abortos, restricción de crecimiento intrauterino, hemorragia postparto y finalización de la misma en cesárea (4).

La literatura es escasa con respecto a estos casos, a pesar de que las tasas de natalidad son altas en pacientes que logran un embarazo, es por esto que

se necesitan más estudios para evaluar las opciones de tratamiento y sus resultados posteriores, todo esto en busca de imitar la fisiología de la mujer que conlleva un desafío para el tratante.

Caso clínico

Paciente de 27 años con deseo reproductivo, quien consultó a los 11 años por cefalea persistente, sin otros síntomas adicionales y en sus estudios complementarios se documentó un macroadenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento con extensión supraselar, paraselar bilateralmente e invasión al seno cavernoso. Se le realizó resección transesfenoidal y la patología reportó adenoma hipofisario con inmunohistoquímica positiva para prolactina y hormona del crecimiento. Se realizó tratamiento complementario con radioterapia (5000 CGY).

Durante el seguimiento (2-4 años después) se documentó exceso de hormona del crecimiento

y acromegalia, la cual fue manejada con análogos de somatostatina (octreótida) durante tres años.

Dentro de los antecedentes ginecológicos con menarca a los 13 años, menstruación irregular y luego amenorrea por 10 años. Se identificaron cambios hormonales relacionados con el hipopituitarismo que incluyeron alteración de las gonadotropinas (hormona luteinizante y foliculoestimulante); déficit hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y de la hormona estimulante del tiroides. Fue evaluada por

grupo de genética clínica debido a la presencia precoz de este tumor sin encontrar hallazgos adicionales.

Recibió manejo con levotiroxina 50 mcg/día y terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y progestágenos continuos entre el 2015–2019.

Mostrando criterios de remisión hace 15 años, tanto tumoral como bioquímico, con resultados de exámenes de extensión negativos (silla turca vacía, TAC de tórax, TAC abdominopélvico y laboratorio) (tabla 1).

Tabla 1. Comparación de paraclínicos antes durante y después de procedimiento.

Laboratorio	Resultado
INICIAL 2003	CONTROL . 2015–2019 post cirugía radioterapia
Cortisol sérico am ND	383 nmo/l 217– 384
TSH *normal	0,51 mui/ml 1.1
Tiroxina L T4L *normal	11,6pmol/l. 9.3
LH * normal	*bajas *normal
FSH * normal	*bajas *normal
Estradiol * normal	*bajos *normal
Prolactina. *Alta	9,12 ng/ml 8
Somatomedina C. ND	107 ng/ml 102– 240
Ionograma *Normal	*Normal *Normal

*Valor absoluto no disponible, se registra interpretación reportada en historia clínica.

ND: No disponible resultado ni interpretación en historia clínica por historia hace 15 años.

Fuente: elaboración propia.

Es dada de alta por oncología en el 2019 y le permiten continuar con proceso de fertilidad. Actualmente, 27 años, asintomática, refiere menstruar solo si utiliza estrógenos y progestágenos. Se realiza un enfoque completo de su fertilidad, incluyendo historia clínica y estudios complementarios. Al examen físico, estable hemodinámicamente, IMC normal de

18.21 kg/m², sin masas en tiroides ni en mamas, tacto vaginal normal. Ecografía transvaginal con evidencia de recuento de folículos preantrales bajo y pequeños (2 folículos derechos y 1 izquierdo).

Histerosalpingografía normal, hormona antimulleriana normal y espermograma con teratozoospermia (tabla 2). Por lo que se consideró

candidata para iniciar técnicas de reproducción asistida con estimulación ovárica controlada e indicación de semana fértil debido al antecedente de adenoma hipofisario con hipogonadismo

hipofisario secundario a cirugía- radioterapia en amenorrea secundaria y con ovarios con escaso recuento folicular, pero con valores normales de hormona antimulleriana.

Tabla 2. Estudio inicial y resultados de fertilidad en la paciente.

Estudio diagnóstico	Resultado
Sonohisterosalpingografía	Trompas de Falopio permeables, ovarios hipofoliculares. 3 folículos visibles durante la ecografía.
Espermograma	Concentración 25 millones, A+B > 35, N: 3 %.
Hormona antimulleriana	2.61ng/ml
TSH	0.07 mu/ml
FSH	*Normal
Estradiol	*Normal

*Valor absoluto no disponible, se registra interpretación reportada en historia clínica.

Fuente: elaboración propia.

Se realizó el primer ciclo de estimulación ovárica con gonadotropina menopáusica humana (hMG-HP) a dosis de 75 UI de FSH y 75 UI LH subcutáneo por 8 días, sin lograr crecimiento folicular; en un segundo ciclo se aumentó el número de días de estimulación a 12, sin lograr crecimiento folicular, con la misma dosis de hMG-HP. Posteriormente, en el tercer ciclo se aumentó dosis a 150 FSH y 150 LH subcutánea por 6 días, en este ciclo se logró observar mayor número de folículos (5 derechos y 4 izquierdos), obteniendo

crecimiento de tres folículos de 18 mm, desencadenando ovulación con gonadotropina coriónica humana (hCG) 1 dosis de 250 mcg subcutánea sin lograr embarazo (figura 1).

Finalmente, en el cuarto ciclo de estimulación con igual esquema, pero con 8 días de medicamento, pero con mayor cohorte folicular (6 derechos y 4 izquierdos) se logró un embarazo gemelar bicorial biamniótico, con un control prenatal normal y se realizó cesárea a las 37 semanas sin complicaciones (figura 2).

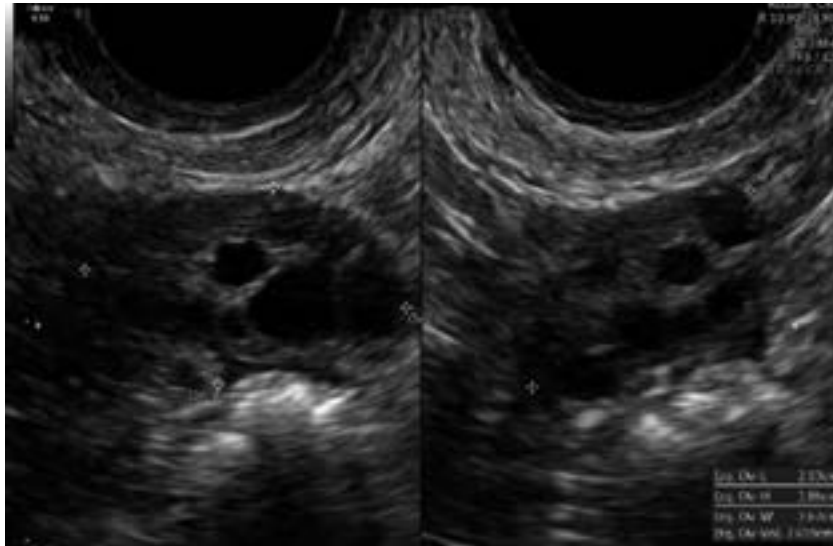


Figura 1. Ecografía transvaginal que evidencia cohorte folicular después de cuarto ciclo de estimulación
Fuente: publicación de imágenes con consentimiento de la paciente.

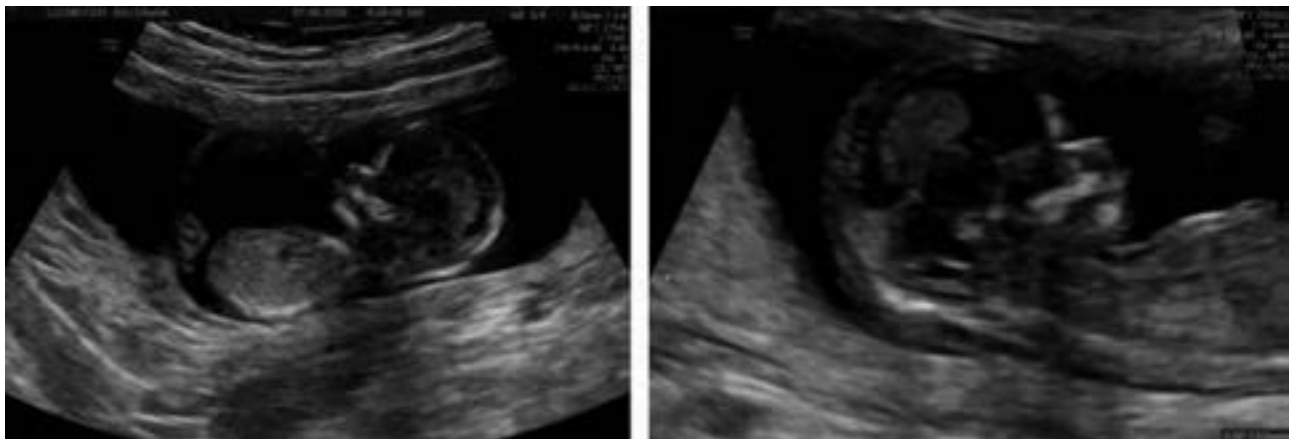


Figura 2. Ecografía de primer trimestre embarazo gemelar bicorial biamniótico sanos
Fuente: publicación de imágenes con consentimiento de la paciente.

Discusión

La infertilidad se define como la imposibilidad de lograr un embarazo dentro de los doce meses de relaciones sexuales sin protección en mujeres menores de 35 años, o dentro de los 6 meses en mujeres mayores de 35 años (6,7). De estas pacientes, hasta en un 85 % de los casos se encuentra una etiología clara como desórdenes ovulatorios (25 %), factor tubárico (20 %),

factor masculino (30 %), alteraciones uterinas o peritoneales (10 %), mientras que solo el 15 % restante se considera de causa inexplicable; y es así como existen múltiples enfoques de abordaje diagnóstico y su tratamiento dependen del mismo (3,5). Uno de ellos está basado en si existe o no ovulación, que para practicidad del caso nos pareció el más adecuado (figura 3) (8).

Los trastornos ovulatorios representan aproximadamente el 25 % de los diagnósticos

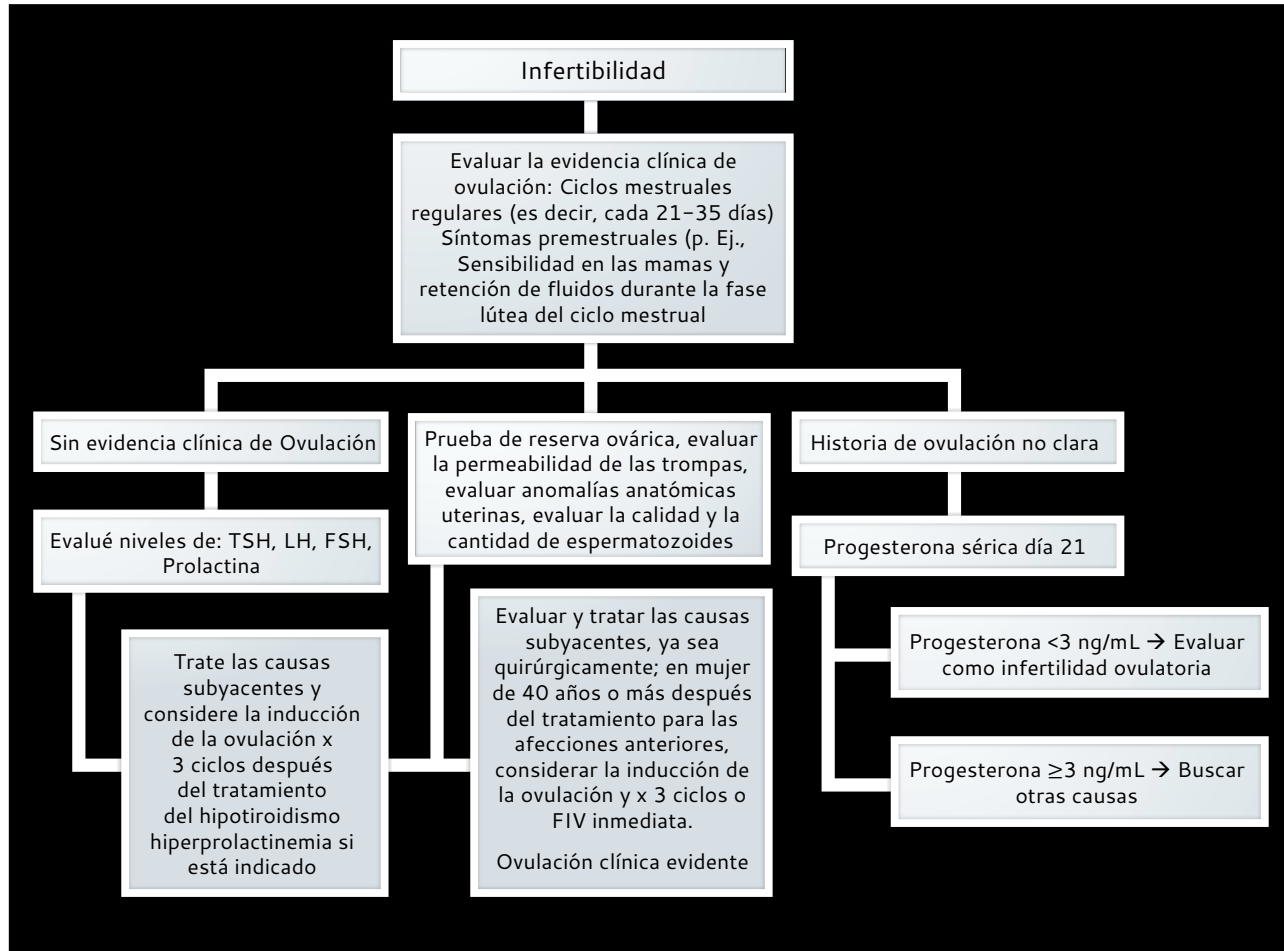


Figura 3. Enfoque diagnóstico de infertilidad basado en la anovulación

Fuente: adaptado de la referencia (8)

de infertilidad y esta debe sospecharse cuando la menstruación llega de manera irregular en ciclos más cortos de 21 o más largos de 35 días, episodios de hemorragia uterina anormal o amenorrea. La causa más común de anovulación hasta un 70% de los casos es el síndrome de ovario poliquístico; otras causas incluyen hipotiroidismo, hiperandrogenismo por hiperplasia suprarrenal o tumores suprarrenales, anovulación crónica idiopática, amenorrea hipotalámica funcional y enfermedad pituitaria como causa rara presente en menos del 1% de los casos (tumores que comprometen el eje causando HP, como en la paciente tratada en este caso clínico) (8,9).

Se define como HP la disfunción hormonal de la glándula hipofisaria, encargada de secretar

hormonas, del lóbulo anterior con seis hormonas principales: la hormona adrenocorticotrópica, hormona estimulante de la tiroides, hormona del crecimiento, prolactina, hormona estimulante del folículo y luteinizante; y de la posterior libera dos hormonas, que se sintetizan en el hipotálamo la hormona antidiurética y la oxitocina (2,10). Es así como cualquier alteración a este nivel genera un desequilibrio en todas las funciones endocrinas del cuerpo, incluidos la fertilidad que se rige principalmente por la integridad de este eje hipotálamo hipófisis gónada controlando la función ovárica; por lo que es de suma importancia para tener en cuenta en el momento de reemplazo hormonal en pacientes con HP. Dicho esto, la administración de etinilestradiol (2

mg a 4 mg al día), combinado con progesterona o el uso de anticonceptivos orales restaura la menstruación normal, esto hasta la menopausia para prevenir la osteoporosis y mantener los efectos antiateroscleróticos, para posteriormente disminuir la dosis de forma progresiva hasta interrumpir el tratamiento (2).

Las lesiones tumorales a nivel de la hipófisis pueden ser asintomáticas (10%), que se descubren de manera incidental y aquellas que pueden causar síntomas como efecto de masa, hipersecreción hormonal o deterioro de la función con HP que

se relacionan con el aumento de tamaño del tumor (mayor a 10 mm.) Por tanto, muchas de las pacientes tienden a recuperar la función posterior al procedimiento quirúrgico; sin embargo, hasta en un 76 % de los casos pueden perder la función de forma indefinida con la resección quirúrgica, como la paciente descrita (9,11,12).

Por ende, es de suma importancia evaluar cada eje hormonal de forma individual y reemplazar cada déficit según su pertinencia, siendo un panel de estudio completo antes de las 9 a.m. lo ideal (9) (tabla 3).

Tabla 3. Panel de función hipofisiaria

Electrolitos, urea, creatinina, glucosa
Cortisol en suero (ACTH)
Tiroxina libre, TSH
Prolactina
FSH / LH
Estradiol (mujeres), testosterona libre y total (hombres)
Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (\pm GH)

Abreviaturas: ACTH: hormona adrenocorticotrófica; FSH: hormona estimuladora folicular; GH: hormona de crecimiento, LH: hormona luteinizante, TSH: hormona estimulante de tiroides.

Fuente: adaptado de referencia (9).

El embarazo en pacientes con HP es una situación clínica infrecuente, de la que existen pocos datos en la literatura, presenta dificultades de manejo y se asocia a complicaciones materno-fetales, tales como alta tasa de abortos durante la primera etapa de la gestación, disminución en la involución uterina que lleva a hemorragia postparto, así como una mayor tasa de cesáreas cuando se comparaban pacientes con HP (28.7 %) con mujeres sin este diagnóstico (18 %), demostrado por Idris y col. en su estudio retrospectivo (4,13).

Como se dijo previamente, la causa principal de infertilidad en estas pacientes con

hipopituitarismo es la anovulación; teniendo que realizar un examen clínico y físico acucioso ya que de esto dependerá el enfoque y tratamiento posterior [8].

Los tratamientos de infertilidad pueden dividirse en baja complejidad y alta complejidad. Los de baja complejidad incluyen la inseminación intrauterina y la inducción de ovulación con coito programado que es a menudo la opción de tratamiento inicial adecuada en este tipo de pacientes, teniendo una tasa de éxito acumulada durante doce ciclos tan alta como del 74.1 % (8).

Los fármacos inductores de ovulación pueden ser orales que usualmente son de

primera línea, tales como los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y aquellos inhibidores de la enzima aromataza; y aquellos inyectables como las gonadotrofinas que se usan en casos refractarios a la terapia oral o en aquellos casos donde los orales son inefectivos por si solos, como en la paciente referida, sin tener que llegar a técnicas de alta complejidad. Todo esto debido a que las mujeres con HP se benefician de un medicamento que restaure la estimulación fisiológica de FSH y LH, y así inducir la maduración de los folículos y por ende la ovulación como lo es el tratamiento con pulsos de gonadotrofinas, con tasas de embarazo del 93 % al 100 % después de 6 a 48 meses, respectivamente (8,14).

Es clave escoger el tratamiento de las pacientes de forma individualizada según la etiología de su infertilidad, su edad, el

compromiso de factor femenino y/o masculino y tratamientos previos (8).

Si bien la ovulación se puede lograr en un 95 % de las mujeres, en el 60 % de los ciclos de tratamiento esto no implica embarazo exitoso, dando una tasa de nacidos vivos de alrededor del 6.7 % por ciclo, relacionado con complicaciones frecuentes como las pérdidas tempranas del embarazo hasta de un 39 % de los casos, lo que lleva a pensar como esta deficiencia hormonal de la alteración del eje hipotálamo hipófisis gónada va más allá de la alteración en gonadotrofinas y muestran su gran impacto en las demás líneas hormonales; recalando que no basta con suplencia hormonal y tratar la causa, sino el hecho de evaluar el deseo de fertilidad en paciente con hipopituitarismo inmediato, evaluar funcionalidad del eje y plantear estrategias de manejo tempranas (3,8,15) (tabla 4).

Disfunción ovulatoria	Disfunción ovulatoria; Disfunción tiroidea; hiperprolactinemia; Síndrome de ovario poliquístico (SOP), amenorrea hipotalámica, compromiso central	Historia clínica y examen físico; TSH, prolactina – Sospecha SOP: testosterona libre y total; DHEAS; 17-OHP; ecografía ginecológica, FSH/LH/estradiol	TSH o prolactina anormales: corrección del defecto específico SOP: Estimular ovulación, pérdida de 15% peso Hipogonadismo hipogonadotrópico: Terapia pulsátil de GnRH con gonadotrofinas; en ocasiones puede requerirse donación de ovocitos
-----------------------	---	---	--

Tabla 4. Enfoque diagnóstico y terapéutico de pacientes con infertilidad por disfunción ovulatoria

Fuente: adaptado de referencia (8).

Conclusión

Aproximadamente, una de cada ocho mujeres entre 15 y 49 años sufre de infertilidad, con tasas variables de fecundabilidad según la etiología, el tiempo de diagnóstico y el aumento de la edad de la pareja femenina, así como las técnicas de

reproducción usadas. Es por esto que se convierte en un reto el enfoque no solo diagnóstico, sino terapéutico para las pacientes con deseo de fertilidad, y más aún en aquellas con patologías que se desarrollan desde la niñez como lo son ese 1 % de pacientes con tumores hipofisarios

con posterior hipopituitarismo, donde su abordaje no debe basarse solo en suplencia hormonal, sino realizar un abordaje integral, pensando en el futuro deseo reproductivo de estas pacientes.

El tratamiento de estas pacientes con anovulación dependerá de la edad de la paciente, de los tratamientos recibidos previamente y su respuesta, todo esto en conjunto con los deseos y objetivos trazados entre médico y paciente, de tal forma que se restaure el eje de la mejor forma fisiológica posible, siendo los medicamentos inyectables como el uso escalonado de gonadotrofinas (en la gran mayoría de los casos) la elección de primera línea en estos casos, en donde los inductores de ovulación orales por si solos tienden a ser inefectivos.

El realizar una evaluación diagnóstica inicial completa, un tratamiento adecuado enfocado en la paciente con el escalonamiento y la paciencia del paso a paso, permitió culminar con éxito este caso clínico, obteniendo un embarazo gemelar a la semana 37, sin complicaciones, siendo este el primer reporte de caso colombiano, luego de 15 años del diagnóstico en la paciente.

Consideraciones éticas

La paciente estuvo de acuerdo con la divulgación de su caso y firmó un consentimiento informado.

Financiación

Los autores no recibieron recursos para la elaboración o publicación de este artículo

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en el desarrollo de este trabajo.

Referencias

- [1] Overton C. E., Davis C. J., West C., Davies M. C., Conway G.S. High risk pregnancies in hypopituitary women. *Hum Reprod.* 2002;17:1464-1467. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1464>
- [2] Kim S. Y. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(4):443-455. <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.443>
- [3] Vila G., Fleseriu M. Fertility and Pregnancy in Women With Hypopituitarism: A Systematic Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgz112. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz112>
- [4] Du X., Yuan Q., Yao Y., Li Z., Zhang H. Hypopituitarism and successful pregnancy. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(12):4660-4665. Published 2014 Dec 15.
- [5] Gelbaya T. A., Potdar N., Jevé Y. B., Nardo L. G. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(2):109-115. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000043>
- [6] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99:63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023>
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists. reVitalize. Gynecology data definitions (version 1.0). Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000002640>
- [8] Carson S. A., Kallen A. N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021;326(1):65-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
- [9] Inder W. J., Jang C. Pituitary disease: An update. *Aust J Gen Pract.* 2021 Jan-Feb;50(1-2):30-35. <https://doi.org/10.31128/AJGP-10-20-5688>
- [10] Fleseriu M., Hashim I. A., Karavitaki N., *et al.* Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3888. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>

- [11] Raverot G., Burman P., McCormack A., Heaney A., Petersenn S., Popovic V., Trouillas J., Dekkers O. M.; European Society of Endocrinology. Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jan;178(1):G1-G24. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>
- [12] Malik S., Kiran Z., Rashid M. O., *et al.* Hypopituitarism other than sellar and parasellar tumors or traumatic brain injury assessed in a tertiary hospital. *Pak J Med Sci.* 2019;35(4):1149-1154. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.174>
- [13] Idris I., Srinivasan R., Simm A., Page R. C. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:560-565. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02382.x>
- [14] Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., *et al.* ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open.* 2020 May 1;2020(2):hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>
- [15] Hall R., Manski-Nankervis J., Goni N., Davies M. C., Conway G. S. Fertility outcomes in women with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jul;65(1):71-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02550.x>