

***TRABAJO DE FIN DE MÁSTER***

***en***

***Biología y Tecnología Aplicada a la  
Reproducción Humana Asistida***

**TUMORES HIPOFISIARIOS ASOCIADOS A  
LA REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA**

**Autora:** Ane García Calvo

**Tutora:** María Cruz Palomino

**Co-tutora:** Emma Muñoz Sáez

Alcobendas, Septiembre 2025

## ÍNDICE

Resumen.....	3
Abstract.....	3
1. Introducción	
1.1.Hipófisis.....	4
1.2.Funcióñ hipofisiaria.....	4
1.3.Tumores hipofisiarios.....	5
1.3.1. Distintos tipos de tumores hipofisiarios y sintomatología.....	7
1.3.2. Efectos a distintas edades/sexo.....	11
1.4.Tratamiento.....	13
1.5.Impacto en la calidad de vida.....	14
1.6.Opciones reproductivas.....	16
2. Objetivos.....	19
3. Material y métodos	
3.1. Búsqueda bibliográfica.....	19
3.2. Consideraciones éticas.....	20
4. Casos reales.....	20
5. Resultados.....	22
6. Discusión.....	25
7. Conclusiones.....	26
8. Bibliografía.....	28

## RESUMEN

Los tumores hipofisarios pueden afectar significativamente la fertilidad femenina debido a alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Entre los más relevantes se encuentran los prolactinomas y los adenomas secretores de gonadotropinas, que pueden provocar amenorrea, anovulación, galactorrea e infertilidad. El manejo clínico requiere una evaluación endocrina detallada, abordaje terapéutico multidisciplinar y, en muchos casos, el uso de técnicas de reproducción asistida como la inducción de ovulación y la fecundación in vitro. A pesar de los desafíos diagnósticos y terapéuticos, las pacientes adecuadamente tratadas pueden alcanzar embarazos exitosos y partos a término. La individualización del tratamiento, el seguimiento especializado y la coordinación entre endocrinología y medicina reproductiva resultan clave para mejorar los resultados reproductivos.

**Palabras Clave:** Tumores hipofisarios, Infertilidad, Reproducción asistida, Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, Hormonas

## ABSTRACT

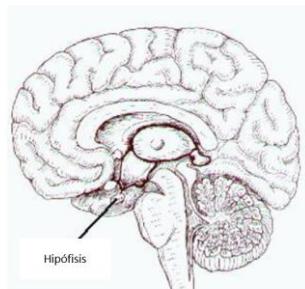
Pituitary tumors can significantly impair female fertility by disrupting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Among the most relevant are prolactinomas and gonadotropin-secreting adenomas, which may lead to amenorrhea, anovulation, galactorrhea, and infertility. Clinical management involves thorough endocrine evaluation, multidisciplinary therapeutic approaches, and, in many cases, the application of assisted reproductive technologies such as ovulation induction and in vitro fertilization. Despite diagnostic and therapeutic challenges, appropriately treated patients can achieve successful pregnancies and full-term deliveries. Individualized treatment, specialized follow-up, and coordination between endocrinology and reproductive medicine are essential to improve reproductive outcomes.

**Keywords:** Pituitary tumors, Infertility, Assisted reproduction, Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, Hormones

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Hipófisis

La hipófisis, también conocida como glándula pituitaria, es una de las primeras estructuras que se forma durante el desarrollo embrionario en la gestación humana. Está compuesta por células endocrinas y nerviosas, lo que le permite cumplir múltiples funciones reguladoras en el organismo. Es considerada la glándula maestra del sistema endocrino, ya que controla numerosos procesos mediante la secreción de diversas hormonas. Se localiza en la base del cerebro, en una estructura ósea llamada silla turca, y se encuentra unida al hipotálamo, con el que mantiene una estrecha relación funcional. La hipófisis está formada por tres partes bien diferenciadas: el lóbulo anterior o adenohipófisis, el lóbulo intermedio y el lóbulo posterior o neurohipófisis. La adenohipófisis y la neurohipófisis tienen orígenes embrionarios distintos. Por un lado, la primera se origina a partir de la bolsa de Rathke, que resulta de una invaginación del ectodermo. Por otro lado, la segunda tiene un origen neuroectodérmico y se forma a partir de una evaginación de la parte ventral del diencéfalo (Figura 1) (Toral, *et al.*, 2023).

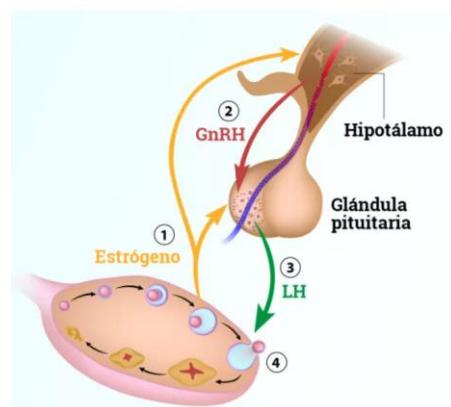


**Figura 1.** Dibujo de la posición de la hipófisis (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (s.f.)).

### 1.2. Función hipofisiaria

Existen diversos trastornos que pueden dañar y alterar el funcionamiento de la hipófisis, por lo que su diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz son esenciales. Esta glándula secreta hormonas que regulan el equilibrio de otras hormonas implicadas en procesos fundamentales como el crecimiento, el desarrollo y el metabolismo. Su actividad depende en gran parte de la interacción con el hipotálamo, que produce hormonas activadoras e inhibidoras que se liberan en la Eminencia media hacia la circulación portal y actúan sobre receptores celulares específicos de las células de la hipófisis anterior. Además, la función de las neuronas hipotalámico-hipofisarias está modulada por

numerosos neurotransmisores (Figura 2). La hipófisis está compuesta por una porción anterior y otra posterior. La hipófisis anterior es responsable de la síntesis y secreción de hormonas como la hormona del crecimiento, tirotropina, prolactina, corticotropina y gonadotropinas, mientras que la hipófisis posterior libera vasopresina y oxitocina. Su desarrollo y diferenciación están regulados por una compleja cascada de factores temporales y espaciales que implican la activación de múltiples genes de señalización procedentes de estructuras vecinas. Actualmente, se ha avanzado significativamente en la identificación de los mecanismos de acción y regulación de estas hormonas. El funcionamiento de las células de la hipófisis anterior está regulado por hormonas activadoras e inhibidoras sintetizadas en el hipotálamo. Actúan a través de receptores celulares específicos (Léger, 2010).



**Figura 2.** Funcionamiento conjunto del hipotálamo y la hipófisis en el ciclo menstrual  
(Webconsultas (s.f.)).

### 1.3. Tumores hipofisiarios (TP)

Los tumores hipofisiarios constituyen un conjunto diverso de lesiones del sistema nervioso central que se localizan en la silla turca. El tipo más frecuente es el adenoma hipofisiario, que en la mayoría de los casos es un tumor benigno. Aunque, en general estos tumores aparecen de forma esporádica, en aproximadamente un 5% de los casos pueden estar asociados a síndromes familiares, en cuyo caso suelen manifestarse a edades más tempranas. Los adenomas hipofisiarios pueden causar síntomas tanto por la presión que ejercen sobre estructuras vecinas como por alteraciones en la secreción hormonal, provocando un exceso o una deficiencia de determinadas hormonas (Rojas, 2017; Araujo-Castro, Berrocal, & Pascual-Corrales, 2020). Los tumores hipofisiarios se diferencian de los quistes, que también pueden aparecer en la hipófisis. Mientras que un quiste es una

cavidad o saco que puede contener aire, líquido u otras sustancias, un tumor es una acumulación anómala de células que tiene la capacidad de crecer progresivamente. Aunque los quistes pueden desarrollarse en la glándula pituitaria o en sus proximidades, no se consideran tumores ni adenomas, ya que su naturaleza y comportamiento son distintos (Mayo Clinic. (s.f.)).

Las cefaleas y los trastornos visuales son los síntomas más comunes relacionados con el efecto de masa de los tumores hipofisarios. La prevalencia, el tipo celular y la forma de presentación clínica pueden variar según el sexo, la edad, la raza y ciertos factores genéticos. Además, los tumores hipofisarios en etapas específicas de la vida pueden manifestarse con características clínicas particulares que deben tenerse en cuenta durante la evaluación del paciente. Estos tumores también pueden clasificarse según su comportamiento funcional, pudiendo ser funcionantes o no funcionantes (NFTP), presentar localización ectópica, ser asintomáticos, agresivos o incluso corresponder a carcinomas hipofisarios (Araujo-Castro, Berrocal, & Pascual-Corrales, 2020). Como previamente se ha mencionado, los tumores hipofisarios pueden clasificarse en funcionantes y no funcionantes. Los primeros se caracterizan por secretar hormonas hipofisarias de manera autónoma, mientras que los no funcionantes no se asocian a una producción hormonal excesiva. El abordaje terapéutico depende de las características de cada caso, pudiendo ir desde una observación controlada hasta tratamientos médicos específicos o intervención quirúrgica (Rojas, 2017; Tritos & Miller, 2023).

En la infancia, las hipofunciones del eje hipotalámico-hipofisario son mucho más frecuentes que las hiperfunciones, siendo el hipopituitarismo una condición especialmente grave. Sin tratamiento adecuado, estas deficiencias hormonales pueden provocar consecuencias irreversibles, como un enanismo severo en caso de déficit de hormona del crecimiento, retraso mental por insuficiencia en la secreción de algunas hormonas, falta de desarrollo puberal y esterilidad en ausencia de función gonadotropa, e incluso riesgo de muerte en situaciones de insuficiencia de la función suprarrenal. El diagnóstico de estas alteraciones se fundamenta en la evaluación clínica, pruebas funcionales hormonales y estudios de imagen como la resonancia magnética cerebral. El tratamiento se basa en la administración sustitutiva de por vida de las hormonas deficitarias, siendo imprescindible su seguimiento tanto en la edad pediátrica como en la adulta. La insuficiencia hipofisaria puede afectar a una sola función o a varias, y su origen puede ser adquirido —como ocurre en el contexto de tumores o infiltraciones del área

hipotalámico-hipofisaria— o congénito (Figura 3). En los últimos años se han identificado en humanos varios tipos de hipopituitarismo congénito, ya sea aislado o combinado, de origen genético. No obstante, los mecanismos moleculares responsables de la mayoría de estos casos aún no se han esclarecido por completo (Léger, 2010).



**Figura 3.** Se observa la lesión hipocaptante lateralizada a derecha que corresponde a un pequeño microadenoma de hipófisis (Rojas, 2017).

### 1.3.1. Distintos tipos de tumores hipofisiarios y sintomatología

La quinta edición de la Clasificación de Tumores Endocrinos y Neuroendocrinos de la OMS ha introducido avances significativos al reflejar los progresos logrados mediante el uso de herramientas avanzadas para caracterizar los tumores de la región selar, yendo más allá del enfoque tradicional centrado exclusivamente en la actividad hormonal. En esta nueva clasificación, los tumores se agrupan principalmente en función de su linaje celular, determinado por la expresión de factores de transcripción, hormonas específicas y otros biomarcadores relevantes. Además, siguiendo el modelo establecido en el resto de series de la quinta edición, cada entidad tumoral se designa ahora como un "tipo" de tumor, mientras que las distintas variantes que pueden presentar se consideran "subtipos" (Asa *et al.*, 2022).

A medida que un tumor hipofisario aumenta de tamaño, los síntomas que presenta se deben principalmente al efecto de masa que ejerce sobre las estructuras vecinas. Uno de los síntomas iniciales más comunes es la cefalea, aunque no siempre existe una correlación directa entre el tamaño del tumor y la intensidad del dolor. Con el crecimiento progresivo del tumor, este puede llegar a comprimir la propia glándula hipofisaria, el tallo hipofisario, el quiasma óptico e incluso las estructuras del seno cavernoso. La compresión de la hipófisis conlleva una disminución en la secreción de sus hormonas, es decir, una hipofunción hormonal progresiva. Esta afectación no ocurre de manera aleatoria, sino que

sigue un patrón definido de vulnerabilidad de los distintos ejes hormonales. En orden creciente de resistencia, los primeros en verse comprometidos suelen ser el eje somatotropo, seguido del gonadal, el tiroideo y, finalmente, el adrenal. De forma opuesta, el eje mamotropo suele verse estimulado en lugar de suprimido, ya que la compresión del tallo hipofisario interrumpe la inhibición ejercida por el hipotálamo sobre la vía lactotropa, lo que provoca un aumento de los niveles de prolactina, fenómeno conocido como “efecto tallo” (Tabla1) (Rojas, 2017).

Tipos de adenomas hipofisarios	Definición
Adenomas funcionantes	Son aquellos que producen hormonas de forma activa. Los síntomas dependen del tipo de hormona que secretan
Adenomas no funcionantes (NFTP)	No producen hormonas. Los síntomas que generan se deben a la compresión que ejercen sobre la glándula hipofisaria, los nervios cercanos o el cerebro.
Macroadenomas	Son tumores de más de 1 centímetro de diámetro. Pueden ser funcionantes o no funcionantes.
Microadenomas	Son tumores menores de 1 centímetro de diámetro. Pueden ser funcionantes o no funcionantes.

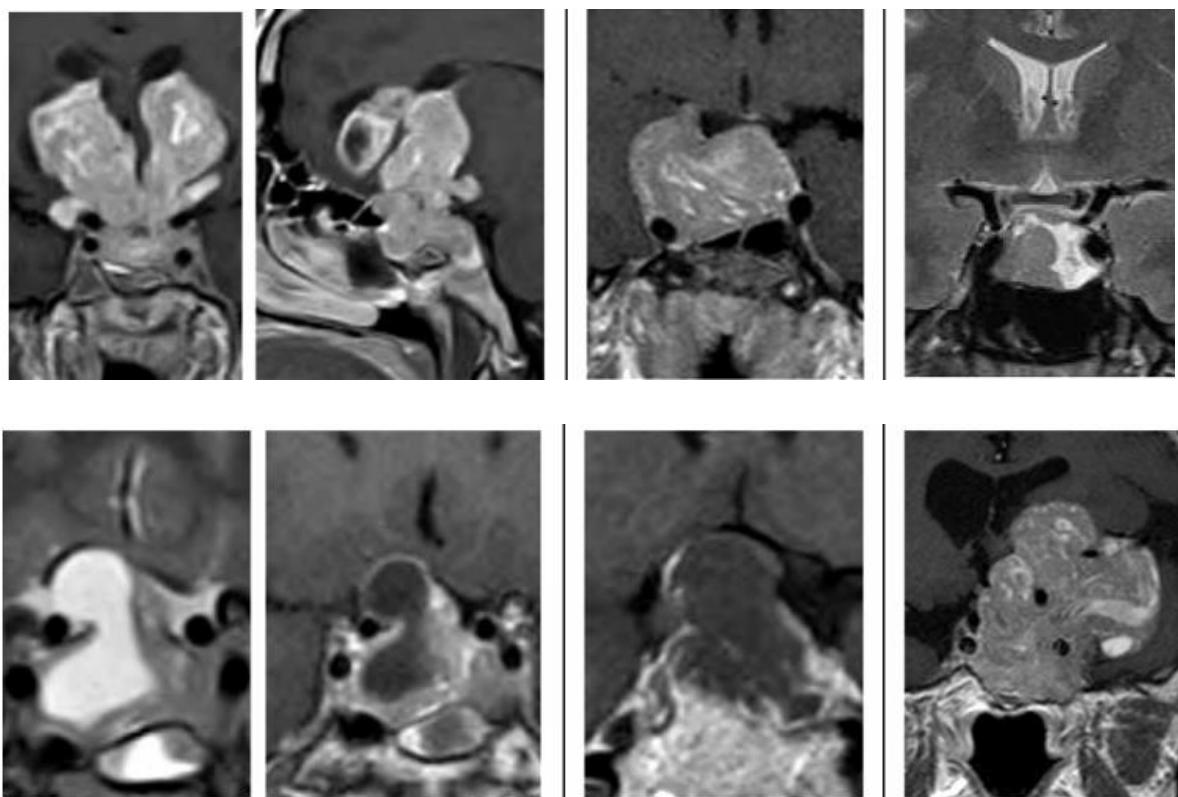
**Tabla 1.** Tipos de adenomas hipofisiarios (Mayo Clinic (s.f.)).

Los síntomas derivados de la compresión tumoral y de la disminución en la producción hormonal pueden manifestarse de diversas formas, siendo comunes la amenorrea en mujeres, la disminución de la libido, el cansancio, la fatiga y la intolerancia al frío, reflejo de la afectación de distintos ejes hormonales. En los casos de hiperprolactinemia, la elevación anormal de prolactina provoca amenorrea y galactorrea en mujeres, mientras que en los hombres suele ocasionar hipogonadismo, consecuencia de la inhibición de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) a nivel hipotalámico (Rojas, 2017).

En cuanto a la sintomatología, el síntoma más frecuente relacionado con el efecto de masa es el deterioro visual, que puede aparecer en los pacientes con NFTP. Los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes pueden manifestar síntomas

relacionados con el efecto de masa, entre los que se incluyen alteraciones del campo visual, presentes en un 18% a 78% de los casos, cefaleas en el 17% al 75%, e hipopituitarismo anterior en un 34% a 89% de los pacientes. En cambio, la deficiencia de arginina vasopresina, previamente conocida como diabetes insípida, se observa únicamente en aquellos con lesiones infiltrativas o que se extienden más allá de la silla turca. Aproximadamente entre el 4% y el 10% de los casos pueden presentar apoplejía hipofisaria, una complicación aguda caracterizada por un infarto hemorrágico del tumor que provoca cefalea intensa de inicio súbito y trastornos visuales. Los microadenomas que no presentan actividad funcional generalmente no causan efecto de masa y suelen ser hallazgos incidentales en estudios de neuroimagen realizados por otras causas. Por otro lado, los pacientes con tumores hipofisarios secretantes pueden experimentar tanto síntomas derivados de la compresión local como manifestaciones clínicas propias del exceso hormonal (Tritos & Miller, 2023).

Es importante tener en cuenta que los tumores hipofisarios (TP) pueden crecer de manera asimétrica, lo que puede dar lugar a distintos tipos de alteraciones en el campo visual, así como a pérdida de agudeza visual o de la percepción del color debido a la compresión del nervio óptico. Las alteraciones visuales suelen estar relacionadas con el tamaño tumoral: los microadenomas generalmente no afectan la visión, y los macroadenomas menores de 2 cm rara vez causan deterioro visual significativo. No obstante, si el macroadenoma se extiende y comprime el quiasma óptico, puede producir discapacidad visual. Algunos TP, como los secretantes de hormona del crecimiento (GH) y los prolactinomas, se han vinculado específicamente al dolor de cabeza, posiblemente debido a alteraciones endocrinas más que al volumen tumoral. Otros síntomas derivados del efecto de masa incluyen los relacionados con el hipopituitarismo o, en el caso de la hiperprolactinemia, con la inhibición de la secreción pulsátil de la LH, lo que genera una estimulación gonadal inadecuada. Estas manifestaciones están presentes en un 71% de los pacientes con prolactinomas y en un 44% de los que presentan adenomas no funcionantes (Figura 4).



**Figura 4.** Tumores hipofisiarios: espectro de presentación radiológica y clínica (Araujo-Castro, Berrocal, & Pascual-Corrales, 2020).

Generalmente, la primera función en verse afectada es la gonadotrópica, que se manifiesta como disminución de la libido o disfunción sexual, seguida de las funciones somatotrópica, tirotrópica y corticotrópica. En casos poco frecuentes, la primera manifestación clínica de un TP puede ser la diabetes insípida (DI), provocada por afectación de la neurohipófisis o compresión del tallo hipofisario. Sin embargo, la aparición aislada y de inicio agudo de una DI rara vez se debe a un TP y obliga a considerar otras causas que afecten al eje hipotálamo-hipofisario, como craneofaringiomas, quistes de la hendidura de Rathke, metástasis o tumores de células germinales (Tabla2). En los casos de tumores hipofisarios de gran tamaño que se expanden hacia el tercer ventrículo, puede desarrollarse hidrocefalia obstructiva, con aumento de la presión intracranial y síntomas como cefalea, náuseas, incontinencia urinaria, alteraciones de memoria, problemas de coordinación y equilibrio, cambios de humor o personalidad, e incluso dificultades de atención. Además, cuando se trata de TP gigantes con invasión del lóbulo frontal, pueden aparecer otros síntomas neurológicos específicos (Araujo-Castro, Berrocal, & Pascual-Corrales, 2020).

Hormona	Tipo de tumor
Hormona adrenocorticotropa ( <b>ACTH</b> )	Adenomas corticotropos
Hormona del crecimiento ( <b>GH</b> )	Adenomas somatotropos
Hormona luteinizante ( <b>LH</b> ) y hormona foliculoestimulante ( <b>FSH</b> )	Adenomas gonadotropos
Prolactina ( <b>PRL</b> )	Prolactinomas o adenomas lactotropos
Hormona estimulante de la tiroides ( <b>TSH</b> )	Adenomas tirotropicos

**Tabla 2.** Subtipos de adenomas funcionantes según la hormona predominante (Araujo-Castro, Berrocal, & Pascual-Corrales, 2020)

### 1.3.2. Efectos a distintas edades/sexo

Aunque en la mayoría de los casos los tumores pituitarios no tienen una causa claramente identificable, en pacientes jóvenes o cuando coexisten con otras endocrinopatías, su origen suele ser hereditario, representando aproximadamente el 5% de todos los casos. En niños y adolescentes, los TP son poco frecuentes, representando cerca del 5% del total, y habitualmente están relacionados con síndromes de predisposición tumoral. Son más comunes en mujeres, con una proporción de 2:1, y suelen ser tumores benignos, siendo los prolactinomas los más prevalentes, especialmente durante la adolescencia. Los tumores hipofisarios no funcionantes en esta franja etaria son poco comunes, con una prevalencia estimada entre el 5% y el 10,5%.

En el caso de los prolactinomas, la prevalencia en mujeres es significativamente mayor (5:1), y se presentan típicamente con amenorrea primaria o secundaria, mientras que los síntomas derivados del efecto de masa son más comunes en los varones. La enfermedad de Cushing (EC) presenta un pico de incidencia al inicio de la pubertad, con predominio femenino (3:1). Por su parte, los TP secretores de hormona del crecimiento son infrecuentes y suelen aparecer en edades tempranas, incluso en lactantes, con una leve mayor incidencia en varones (2:1). Cuando el cuadro clínico aparece antes del cierre de las placas epifisarias se denomina gigantismo, y si ocurre posteriormente, acromegalia. Los tumores secretores de TSH son muy raros en población pediátrica, se presentan con síntomas clásicos de hipertiroidismo y suelen manifestarse como macroadenomas con efecto de masa. En contraste con los adultos, los TP no funcionantes en niños se detectan habitualmente de forma incidental, ya que las manifestaciones compresivas, como los trastornos visuales, ocurren en menos del 10% de los casos pediátricos.

Los tumores pituitarios son uno de los tipos de tumores del sistema nervioso central cuya incidencia tiende a incrementarse con la edad. El aumento de la esperanza de vida en la población general ha provocado un crecimiento significativo en el número de personas mayores diagnosticadas con enfermedades asociadas, incluidos los TP. En personas mayores de 65 años, estos tumores representan menos del 10% del total, siendo NFTP el tipo más común en este grupo etario. Sin embargo, es probable que su frecuencia real esté subestimada, ya que la presentación clínica en pacientes ancianos difiere considerablemente de la observada en personas más jóvenes. Muchos de los síntomas endocrinos y neurológicos relacionados con los TP pueden ser erróneamente atribuidos al envejecimiento natural, lo que dificulta su identificación. Por ejemplo, los signos de hipopituitarismo pueden pasar desapercibidos por confundirse con manifestaciones propias del deterioro fisiológico asociado a la edad, mientras que los síntomas del hipogonadismo suelen ser ignorados. En la mayoría de los casos, los tumores se detectan como macroadenomas de gran tamaño que provocan efectos de masa, especialmente déficits visuales. Asimismo, la pérdida de visión debida a la compresión del quiasma óptico puede confundirse con otras enfermedades oftalmológicas propias del envejecimiento, como las cataratas, la degeneración macular o las patologías vasculares oculares. Los síntomas más frecuentes en el momento del diagnóstico suelen ser una disminución de la agudeza visual o la aparición de defectos en el campo visual (Araujo-Castro, Berrocal, & Pascual-Corrales, 2020).

En el contexto clínico, las manifestaciones más relevantes asociadas a los adenomas secretores de prolactina incluyen la infertilidad, la galactorrea y la disfunción gonadal y sexual, afectando a ambos sexos por igual. Estas alteraciones pueden presentarse independientemente del tamaño tumoral en el momento del diagnóstico, siendo habitual encontrar microprolactinomas en mujeres y macroprolactinomas en varones (Auriemma, Pirchio, Pivonello, & Colao, 2021). La oligomenorrea se presenta en aproximadamente el 93% de las mujeres con adenomas hipofisarios productores de prolactina, y cerca del 85% de ellas también experimentan galactorrea. En el caso de los hombres con hiperprolactinemia, los síntomas más frecuentes son disfunción eréctil y disminución de la libido, presentes en un 78% de los casos, mientras que la ginecomastia y la galactorrea se observan en alrededor del 11%. El hipogonadismo es una consecuencia común de la hiperprolactinemia y constituye una causa potencial de infertilidad tanto en mujeres como en hombres. En las mujeres, este exceso de prolactina puede acortar la fase

lútea del ciclo menstrual, lo cual también contribuye a las dificultades para concebir. Además, las personas que padecen hiperprolactinemia presentan mayor fragilidad ósea y una tasa elevada de fracturas, probablemente como resultado del hipogonadismo inducido por esta condición. (Tritos & Miller, 2023).

En mujeres en edad fértil, los signos y síntomas de hipogonadismo suelen detectarse con mayor facilidad, ya que la amenorrea y los problemas de fertilidad tienen una relevancia clínica evidente. Sin embargo, tras la menopausia, estas manifestaciones pierden valor diagnóstico, ya que la ausencia de menstruación es esperable y la fertilidad deja de ser una preocupación. Con el inicio de la menopausia, el estímulo estrogénico sobre la secreción de prolactina y la proliferación de células de la vía lactotropa disminuye fisiológicamente, lo que conlleva una reducción de los niveles circulantes de prolactina. Esta situación puede dificultar el diagnóstico de las prolactinomas en mujeres postmenopáusicas, ya que la presentación clínica suele estar dominada por síntomas derivados del efecto de masa tumoral, sin signos evidentes de hipersecreción hormonal. La falta de un cuadro clínico característico asociado al exceso de prolactina se traduce con frecuencia en un retraso en el diagnóstico, lo que favorece la detección de macroadenomas hipofisarios en estas pacientes, a diferencia de lo que ocurre en mujeres premenopáusicas, donde los microadenomas son más comunes (Auriemma, Pirchio, Pivonello, & Colao, 2021).

#### **1.4. Tratamiento**

La cirugía transesfenoidal (TSS) es el tratamiento de primera elección para la mayoría de los adenomas hipofisarios que requieren intervención, a excepción de los prolactinomas, que suelen responder bien al tratamiento farmacológico. Pacientes con enfermedades como el síndrome de Cushing o acromegalia generalmente necesitan cirugía. En cambio, aquellos con adenomas no funcionantes de pequeño tamaño, estables y sin afectación visual, pueden ser simplemente monitorizados mediante resonancias magnéticas periódicas. En la TSS, el neurocirujano, habitualmente en colaboración con un otorrinolaringólogo, accede al tumor a través de la cavidad nasal o sublabial, accede al seno esfenoidal y perfora el suelo sellado para exponer el área tumoral, usando endoscopios para su visualización. En casos menos frecuentes, puede ser necesaria una craneotomía, especialmente si el tumor es de gran tamaño, invasivo o agresivo. Los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes deben ser remitidos a cirugía si

presentan síntomas derivados del efecto de masa (como hipopituitarismo, pérdida visual o apoplejía), si el tumor supera los 10 mm, si hay compresión del quiasma óptico o crecimiento progresivo del tumor previamente asintomático. Tras la cirugía, se observa una mejora visual en aproximadamente el 70% al 90% de los pacientes, y entre el 30% y 40% recuperan funciones hormonales alteradas previamente. Sin embargo, pueden aparecer nuevas deficiencias endocrinas postoperatorias en un 5% a 15% de los casos. La diabetes insípida ocurre en un 18% a 30% de los pacientes, aunque en el 90% de ellos se resuelve en cuestión de semanas. Las complicaciones más raras, como fuga de líquido cefalorraquídeo, hemorragias o meningitis, se presentan en hasta un 1% de los pacientes.

Además de la cirugía, existen otras opciones terapéuticas. Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de primera línea en pacientes con prolactinomas, así como en aquellos con hiperprolactinemia idiopática sintomática, macroadenomas o con deseo de embarazo. Por otro lado, la radioterapia, ya sea con fotones o protones, puede administrarse en una única sesión (radiocirugía) en casos de tumores pequeños y alejados del quiasma óptico. Esta modalidad suele reservarse como tratamiento de segunda o tercera línea para pacientes con adenomas hipofisarios que recidivan tras la cirugía, incluidos los no funcionantes (Tritos & Miller, 2023).

El hecho de que en mujeres premenopáusicas frecuentemente se diagnostiquen macroadenomas hipofisarios en lugar de microadenomas, tiene implicaciones relevantes en el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, siendo la cabergolina el fármaco de referencia en el abordaje médico de los prolactinomas. En mujeres diagnosticadas durante su etapa fértil, la pérdida de fertilidad y la aparición de signos de hipogonadismo tras la menopausia pueden justificar una reevaluación del tratamiento, permitiendo en algunos casos la suspensión de los agonistas dopaminérgicos una vez alcanzada dicha etapa. No obstante, esta decisión terapéutica debe tomarse con cautela, ya que algunas pacientes podrían seguir obteniendo beneficios del tratamiento, especialmente en lo que respecta a la salud ósea y el perfil cardiometabólico, incluso después de la menopausia (Auriemma, Pirchio, Pivonello, & Colao, 2021).

### **1.5. Impacto en la calidad de vida**

Debido a su ubicación estratégica en la base del cerebro, la hipófisis puede verse afectada por la presencia de un tumor, lo que puede comprometer la función gonadal tanto por efecto de masa como por una secreción hormonal inadecuada. En estos casos, los

ciclos menstruales pueden alterarse incluso sin que exista un hipogonadismo manifiesto, siendo esta situación especialmente común en los adenomas productores de hormonas. Aunque el tratamiento médico o quirúrgico de los tumores hipofisarios sea adecuado, en muchos casos es necesario recurrir a terapias de inducción de la ovulación con gonadotropinas para recuperar la fertilidad en mujeres que desean concebir (Hirshfeld-Cytron, & Kim, 2006).

La evaluación endocrina tiene como objetivo principal analizar dos aspectos fundamentales: por un lado, identificar posibles deficiencias en la producción de hormonas hipofisarias, y por otro, detectar una posible producción excesiva de dichas hormonas. El análisis sistemático de los diferentes ejes hormonales resulta crucial para determinar el nivel y la gravedad del compromiso endocrino. Cuando se busca evaluar un déficit hormonal, las pruebas suelen solicitarse en función de la acción de las hormonas efectores, es decir, midiendo aquellas que son estimuladas por las hormonas hipofisarias correspondientes. En ausencia de signos clínicos claros de hipersecreción hormonal, una evaluación general puede incluir los siguientes análisis: T4 libre, TSH, cortisol, prolactina (con muestra diluida 1/100 en tumores mayores a 3 cm para evitar falsos negativos), IGF-1, testosterona en varones, LH, FSH y estrógenos.

La determinación de los niveles de prolactina es esencial para descartar la presencia de un prolactinoma, incluso en aquellos casos que no presentan síntomas evidentes, debido a sus implicaciones clínicas relevantes. En adenomas de gran tamaño (superiores a 3 cm), es recomendable realizar la medición en muestras diluidas, ya que concentraciones muy elevadas de prolactina pueden saturar el sistema de detección y provocar resultados erróneamente bajos. También es importante tener en cuenta que un macroadenoma no funcionante también puede presentar niveles moderadamente elevados de prolactina (hasta 200 ng/ml), no por una secreción activa, sino por el efecto compresivo sobre el tallo hipofisario, lo que no implica necesariamente una secreción tumoral directa, pero sí puede justificar un tratamiento farmacológico (Rojas, 2017).

Esto tiene claramente un impacto directo en la calidad de vida de estas mujeres. En primer lugar, se debe de tener en cuenta que un TP supone estar medicado de por vida. Cuando sucede en personas jóvenes, se debe afrontar que se va a tener que mediar con ello de por vida. Una persona afecta, aparte de tener que tomar medicación complementaria a las hormonas que produciría de manera natural su cuerpo, puede

añadirsele más dependiendo la edad. Cuando el tumor afecta a una edad previa a la adolescencia, es decir, antes de desarrollo de caracteres secundarios, un medicamento añadido puede ser la hormona de crecimiento. Esto supone tener que inyectarse a diario dicha medicación. Como previamente se ha comentado, también se debe de tener en cuenta, la medicación que diariamente se debe suministrar y el uso de anticonceptivos para inducir la menstruación.

Dejando a un lado la medicación que limita a dichas personas, es necesario mencionar que el hecho de perder la capacidad de generar hormonas fundamentales en la vida de una persona, y tener que tomarlas de manera suplementaria, también tiene otros impactos en la calidad de vida. Por un lado, la salud ósea se ve perjudicada perdiendo fuerza en los huesos. Por otro lado, cabe mencionar que el campo visual esté afecto se traduce a una gran limitación. Dependiendo del grado de dicha pérdida, las personas pueden llegar a perder completamente la visión. Sin embargo, cuando dicha afección sucede a edades tempranas y el TP se encuentra a tiempo, el cuerpo humano es capaz de nivelar entre los dos ojos la perdida de uno de ellos proporcionando una visión adecuada.

### **1.6. Opciones reproductivas**

Se acepta ampliamente que la fertilidad puede verse comprometida en mujeres con tumores hipofisarios; sin embargo, cuantificar con exactitud el alcance de este problema resulta complejo, ya que no todas las pacientes con adenomas intentan concebir y la mayoría de los estudios se centran en el hipogonadismo más que en la infertilidad como tal. Debido a la ubicación crítica de la hipófisis, un tumor en esta glándula puede interferir en la función gonadal, bien sea por su crecimiento expansivo o por la secreción hormonal inapropiada. Esta alteración puede provocar irregularidades menstruales incluso en ausencia de un hipogonadismo evidente, especialmente en el caso de adenomas funcionantes. A pesar de recibir un tratamiento médico y quirúrgico adecuado, muchas mujeres requieren una terapia de inducción de la ovulación con gonadotropinas para restaurar su fertilidad. Existe distintas opciones terapéuticas disponibles para mujeres con infertilidad secundaria a tumores hipofisarios. Tras una breve descripción del ciclo menstrual, se abordará la disfunción gonadal asociada a estos tumores y se analizarán las estrategias de tratamiento, que incluyen el uso de agonistas de la dopamina, gonadotropinas y técnicas de reproducción asistida. Además, dado que los embarazos en estas pacientes suelen considerarse de alto riesgo, también se tendrán en cuenta las

particularidades del manejo gestacional en mujeres con hipopituitarismo (Hirshfeld-Cytron, & Kim, 2006).

El hipogonadismo y la infertilidad son condiciones frecuentes en mujeres con tumores hipofisarios, como resultado del deterioro del eje gonadal provocado por la hipersecreción de prolactina, hormona del crecimiento o cortisol, así como por la desconexión del tallo hipofisario o el daño a la hipófisis funcional en el contexto de macroadenomas. A ello se suman los efectos hormonales directos sobre las gónadas, que también pueden contribuir al desarrollo de hipogonadismo (Glezer, Jallad, Machado, Fragoso, & Bronstein, 2018). No obstante, los avances en el tratamiento médico y quirúrgico de los adenomas, así como en la terapia hormonal para la inducción de la ovulación, han permitido que muchas mujeres con esta condición puedan lograr un embarazo. Sin embargo, este logro se acompaña de ciertos riesgos relevantes tanto para la madre como para el feto, lo que requiere una atención coordinada por parte de endocrinólogos, ginecólogos y pediatras durante la gestación y el periodo de lactancia (Bronstein, Paraiba, & Jallad, 2011).

La hiperprolactinemia, es el resultado de una secreción excesiva de prolactina. Los prolactinomas representan la causa patológica más común y significativa de hiperprolactinemia especialmente en mujeres, siendo una causa significativa de infertilidad en este grupo. Los niveles elevados de prolactina (PRL) en suero, puede causar síntomas como galactorrea, amenorrea, hipogonadismo, anovulación e infertilidad, al inhibir la secreción pulsátil de GnRH, probablemente a través de la acción de la kisspeptina (Bronstein, Paraiba, & Jallad, 2011; Glezer, Jallad, Machado, Fragoso, & Bronstein, 2018). Estos tumores, generalmente microprolactinomas, se presentan con mayor frecuencia en mujeres durante la tercera y cuarta década de vida, entre los 20 y los 40 años. El hipogonadismo y la infertilidad suelen revertirse con la normalización de los niveles de PRL. El tratamiento con agonistas de la dopamina (DA) y/o la cirugía transesfenoidal permite normalizar los niveles de prolactina y restablecer el ciclo ovulatorio, recuperando así la fertilidad en la mayoría de las pacientes, se logra la remisión de la hiperprolactinemia y una reducción tumoral en más del 80% de los casos (Bronstein, Paraiba, & Jallad, 2011; Glezer, Jallad, Machado, Fragoso, & Bronstein, 2018). La cabergolina (CAB), debido a su mayor afinidad por los receptores D2 de dopamina (DRD2), su mejor tolerancia y superior eficacia frente a la bromocriptina (BCR), es actualmente el tratamiento de elección, salvo cuando se desea inducir un embarazo. En ese caso, la BCR continúa siendo la única DA autorizada específicamente

para este uso, principalmente por su vida media más corta y por contar con una base de datos clínica más amplia en embarazos inducidos (más de 6000 casos documentados frente a unos 1000 con CAB), lo que respalda su preferencia durante la gestación (Glezer, Jallad, Machado, Fragoso & Bronstein, 2018).

No obstante, las mujeres embarazadas con prolactinomas requieren una atención especial, ya que una de las principales preocupaciones es el crecimiento tumoral durante la gestación, especialmente en los casos de macroprolactinomas. La inducción y el manejo del embarazo en mujeres con enfermedades endocrinas representan un auténtico desafío clínico, especialmente en pacientes con tumores hipofisarios, los cuales constituyen entre el 10 y el 15 % de todas las neoplasias intracraneales. El eje de la vía gonadal suele estar comprometido, ya sea por el efecto de masa de los macroadenomas o por una secreción hormonal anómala —como ocurre con la prolactina o el cortisol—, independientemente del tamaño del tumor. Por ello, tanto los microadenomas como los macroadenomas hipofisarios pueden afectar negativamente a la fertilidad femenina. Es esencial que los médicos diferencien claramente entre pacientes con microprolactinomas y aquellas con macroprolactinomas, teniendo también en cuenta factores como la duración del tratamiento con agonistas de la dopamina previo a la concepción, la posible resistencia o intolerancia al mismo, y la elección entre cirugía transesfenoidal o tratamiento médico en función de las características individuales de cada caso (Bronstein, Paraiba, & Jallad, 2011).

En cuanto a limitaciones relacionadas con las opciones reproductivas, se ha mencionado que la fertilidad ya no dependerá de uno mismo. No supone la pérdida de poder tener descendencia, pero sí el hecho de tener que acudir a pedir ayuda para conseguirlo. Eso puede afectar psicológicamente a dichas personas y plantearse si realmente quieren tener descendencia. Sin embargo, dado que la ciencia ha mejorado notablemente en los últimos años y que cada vez son más las personas que deben acudir a las clínicas con objetivo de aumentar sus probabilidades reproductivas, cada vez tiene menor impacto en dichos pacientes. Aun así, se debe mencionar que los tumores hipofisiarios pueden ser heredados y que se debe realizar un estudio genético para ver si la descendencia tendría la posibilidad de generar un tumor o no. Teniendo eso en cuenta, sí podría tener otro tipo de impacto en la forma de ver las opciones reproductivas de las personas.

Otro punto importante que se debe de tener en cuenta en las mujeres es la reserva ovárica. Debido a que las mujeres ya nacen con una reserva ovárica establecida, dicha reserva no se debería de ver afectada tras un tumor hipofisiario. Aun así, es interesante hacer un estudio de la antimülleriana (AMH) para confirmar que la reserva esté bien y de no ser así, para poder vitrificar los ovocitos antes de que la calidad empeore si se quiere tener descendencia. Se debe tener en cuenta la edad en la que se realiza la prueba debido a que a partir de los 35 años, la calidad ovocitaria disminuye notablemente y no debería estar relacionado con el hecho de tener o haber tenido un TP.

## 2. OBJETIVOS

El objetivo del siguiente trabajo bibliográfico es realizar una revisión bibliográfica para establecer el impacto de tumores hipofisiarios sobre la reproducción humana y la fertilidad. Pretende determinar el impacto de los tumores hipofisiarios en personas de diferentes rangos de edades y diferentes formas en las que puede aparecer el tumor.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. Búsqueda bibliográfica

Para la realización de este Trabajo de Fin de Máster, se ha planificado una búsqueda bibliográfica con el objetivo de recoger los artículos científicos más importantes sobre el tema en cuestión.

La búsqueda de artículos se ha hecho en inglés ya que es el idioma en el que más se publican los artículos científicos, aunque ciertos artículos están en idioma español. Para encontrar los artículos en inglés, se ha consultado los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), herramienta que proporciona el término de interés en inglés y en su forma documental. Dichos términos denominados MeSH (del inglés, *Medical Subject Headings*), mejoran la eficacia de búsqueda. Han sido utilizadas todas las bases de datos disponibles en el catálogo que ofrece la Universidad Europea (Biblioteca CRAI Dulce Chacón), en las que encontramos bases de datos como, MEDLINE Complete, Science Citation Index, Scopus...

Considerando el objetivo del trabajo, se han buscado artículos relacionados con las siguientes palabras clave: *pituitary tumors, fertility pituitary adenomas, treatment of infertility, hyperprolactinemia...* Para concretar más la búsqueda, se han utilizado

operadores booleanos para unir términos, como por ejemplo, “*pituitary tumors AND women*”.

### **3.2. Consideraciones éticas**

Las nuevas líneas de investigación que hacen uso de material biológico humano requieren una revisión de las consideraciones éticas, las cuales se deben tener en consideración en cada caso en particular. En este trabajo bibliográfico, las consideraciones a tener en cuenta son las asociadas a la privacidad de cada paciente analizado en los diferentes estudios, recogidas en el consentimiento informado de cada una.

## **4. CASOS REALES**

Los tumores hipofisiarios representan una causa relevante de alteraciones endocrinas, con manifestaciones clínicas que varían según su tamaño y capacidad secretora. En muchos casos, su diagnóstico ocurre tras la aparición de síntomas derivados del efecto de masa o de la disfunción hormonal. A continuación, se presentan una serie de casos clínicos reales que ilustran la diversidad en pacientes con adenomas hipofisarios. Estos ejemplos permitirán una comprensión más profunda de su impacto sobre la salud reproductiva, metabólica y neurológica.

### **4.1. Caso 1**

Una mujer de 28 años (con una estatura de 159 cm, peso de 52 kg e índice de masa corporal de 20,6 kg/m<sup>2</sup>) acudió al hospital presentando dolor en la parte baja del abdomen, distensión abdominal y dificultad respiratoria. Se encontraba bajo control médico debido a un tumor hipofisario de 19 mm diagnosticado 11 meses antes durante una evaluación por cefalea. En un principio, el tumor fue clasificado como no funcional, ya que no se detectaron alteraciones evidentes en las hormonas hipofisarias, aunque no se había medido el estradiol (E2). La paciente tenía antecedentes de trastorno bipolar desde los 23 años, el cual estaba bien manejado con tratamiento farmacológico. No presentaba otras patologías, antecedentes familiares de enfermedades endocrinas, ni historial previo de embarazos o abortos. Cabe señalar que su menarquia ocurrió a los 17 años, y desde entonces sus ciclos menstruales eran irregulares, apareciendo entre tres y cuatro veces al año. Al momento de la consulta, su última menstruación había sido hacía 56 días. En la exploración física, se evidenció una distensión abdominal notable y la presencia de una

masa que se extendía desde la parte baja del abdomen hasta la región umbilical. No se identificaron signos de hiperandrogenismo ni síntomas relacionados con compresión tumoral hipofisaria, como alteraciones en la visión o cefaleas (Tsukaguchi *et al.*, 2023).

#### 4.2. Caso 2

Mujer de 31 años que presentaba infertilidad y sangrados vaginales irregulares durante un período de un año. En varias ecografías transvaginales se identificó la presencia de un quiste ovárico. Como parte del manejo, se le realizó una laparoscopia exploratoria junto con una exploración del ovario izquierdo. El análisis histológico confirmó que se trataba de un quiste folicular benigno. Los niveles hormonales en sangre arrojaron los siguientes resultados: prolactina (PRL), 24.4 ng/mL; FSH, 9.86 mUI/mL; LH, <0.6 mUI/mL; estradiol (E2), <73 pmol/L; testosterona (T), 1.42 nmol/L; y andrógenos (A), 6.3 nmol/L. Una resonancia magnética reveló la existencia de un tumor hipofisario. La paciente recordó haber experimentado dolores de cabeza previamente, aunque no refirió alteraciones visuales. Fue intervenida mediante una cirugía transesfenoidal en el servicio de neurocirugía. El análisis inmunohistoquímico del tumor mostró positividad únicamente para la FSH, y fue negativo para las demás hormonas hipofisarias, como LH, GH, PRL, TSH y ACTH. Dos meses después de la cirugía, sus niveles hormonales se estabilizaron. Tanto el tamaño como la función de los ovarios se recuperaron progresivamente, y se reanudó la ovulación. Tras un seguimiento con ecografía vaginal durante siete ciclos menstruales, la paciente logró un embarazo y dio a luz a un bebé sano a término. Doce años después, el seguimiento clínico no mostró signos de recurrencia del tumor (Ren *et al.*, 2021).

#### 4.3. Caso 3

Mujer de 31 años que presentaba infertilidad durante un período de cuatro años. Diez años antes, se le diagnosticó un adenoma hipofisario tras consultar por cefaleas e hipomenorrea. Una resonancia magnética en ese momento reveló un tumor pituitario. Ocho años atrás, se sometió con éxito a una cirugía transesfenoidal para extirpar el adenoma. El análisis inmunohistoquímico del tumor mostró que entre el 20% y el 30% de las células eran positivas para la subunidad beta de FSH, negativas para LHb y ACTH, y levemente positivas para GH, PRL y TSH. Cuatro años después de la intervención quirúrgica, la paciente acudió al hospital por presentar menstruaciones irregulares. Una

ecografía pélvica reveló agrandamiento ovárico bilateral con características de ovarios poliquísticos, probablemente atribuible a una recurrencia del adenoma hipofisario. Los valores hormonales al momento del ingreso fueron: PRL, 23 mUI/mL; FSH, 6.39 mUI/mL; LH, 0.1 mUI/mL; estradiol (E2), 1817 pmol/L; testosterona (T), <0.69 nmol/L; andrógenos (A), 3.43 nmol/L; progesterona (P), 4.52 nmol/L; y hormona antimülleriana (AMH), 1.06 ng/mL. Como parte del tratamiento, la paciente se sometió a una maduración in vitro sin estimulación ovárica controlada. La maduración final de los ovocitos fue inducida mediante la administración de 250 µg de hCG. Aproximadamente 36 horas después, se realizó una aspiración de ovocitos guiada por ecografía transvaginal. Se recuperaron cinco ovocitos, de los cuales cuatro estaban en metafase II (maduros), y se desarrollaron tres embriones. Hasta la fecha, la paciente no ha llevado a cabo la transferencia embrionaria por decisión personal. En los controles posteriores, persiste la condición de ovarios poliquísticos (Ren *et al.*, 2021).

## 5. RESULTADOS

El abordaje médico de los tumores hipofisarios se basa en dos pilares fundamentales. El primero consiste en la sustitución hormonal para compensar las deficiencias detectadas durante el estudio preoperatorio. Los principales ejes que suelen requerir tratamiento sustitutivo previo a la cirugía son el tiroideo y el adrenal, utilizando hidrocortisona (20 mg/día) y levotiroxina (entre 50 y 100 µg/día), según la gravedad de la deficiencia hormonal y si uno o varios ejes están afectados.

Es fundamental iniciar esta reposición con suficiente antelación para permitir la estabilización metabólica del paciente, especialmente en el caso del eje tiroideo. Además, antes de comenzar el tratamiento con levotiroxina, es imprescindible comprobar que el eje suprarrenal esté íntegro, ya que administrar hormona tiroidea sin cobertura corticoidea adecuada podría precipitar una crisis de insuficiencia suprarrenal.

Por su parte, la terapia sustitutiva del eje gonadal suele reservarse para el periodo postoperatorio, salvo situaciones clínicas concretas que requieran intervención previa.

El segundo componente del tratamiento médico se aplica en casos específicos, como en los prolactinomas. En estos tumores, especialmente en los microadenomas, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos ofrece una tasa de éxito superior al 90%. En el caso de macroprolactinomas, además de su alta eficacia, este tratamiento permite una

recuperación visual rápida, incluso en pacientes con compromiso visual severo al diagnóstico (Rojas, 2017).

Debido a la posición crítica de la hipófisis, un tumor hipofisario puede alterar la función gonadal, ya sea por su tamaño creciente o por la secreción inadecuada de hormonas. Los ciclos menstruales pueden verse alterados incluso sin hipogonadismo manifiesto, en particular en el caso de adenomas secretores de hormonas. A pesar del tratamiento médico y quirúrgico óptimo de los tumores hipofisarios, a menudo se requiere terapia de inducción de la ovulación con gonadotropinas para restaurar la fertilidad en estas mujeres. Entre las opciones terapéuticas disponibles para mujeres con infertilidad causada por tumores hipofisarios existen las estrategias de tratamiento que incluyen agonistas dopaminérgicos, gonadotropinas y el papel de las técnicas de reproducción asistida. También se deben de abordar consideraciones específicas del embarazo en la paciente con hipopituitarismo.

Se debe diferenciar si el paciente es tratado medicamente o quirúrgicamente debido a que tras una cirugía, las complicaciones pueden ser mayores.

Estar medicado de por vida supone una clara limitación para estas personas. Pero, en primer lugar, se debe de tener en cuenta la forma en que las personas han sido intervenidas quirúrgicamente.

Tras realizar la intervención si el paciente no ha tenido ninguna complicación tras analizar la visión y niveles hormonales a los pocos días se le pude dar el alta. En cambio, si hay pérdida de líquido cefalorraquídeo, se debe realizar un drenaje para pararlo. El drenaje supone tener al enfermo inmovilizado durante ese periodo de tiempo. Después, tras unos días de observación se le da el alta.

Por otro lado, se debe analizar la función reproductiva de estas mujeres. Las mujeres con hipopituitarismo suelen tener menor fertilidad y peores resultados gestacionales en comparación con quienes mantienen función hipofisaria normal. Estas diferencias persisten incluso con el uso de terapias hormonales de reemplazo y técnicas de reproducción asistida. En casos de hipogonadismo hipogonadotrópico, se pueden administrar gonadotropinas exógenas para lograr la ovulación. Aunque se ha planteado que la terapia con hormona de crecimiento podría mejorar la función reproductiva en

pacientes con déficit de esta hormona, su uso rutinario en mujeres con hipopituitarismo aún no está claramente establecido y requiere más investigación (Chen *et al.*, 2024).

La evaluación de mujeres con patologías hipofisarias que desean embarazo incluye descartar exceso o déficit de hormonas antes de tratamientos de fertilidad. En el caso de acromegalia, se monitorizan niveles de IGF-1 antes y después de cirugía, medicación o radioterapia. Para el eje tiroideo, se evalúan TSH y T4 libre para detectar hipotiroidismo central, ajustando tratamiento con T4 libre, ya que la TSH no es fiable en estos casos. El eje adrenal se evalúa con la prueba de cosintropina para descartar insuficiencia suprarrenal antes de la concepción, aunque esta prueba no es fiable en situaciones agudas ni durante el embarazo. Para el eje gonadal, se miden FSH y estradiol tras suspender anticonceptivos al menos seis semanas, y se analiza la AMH para estimar la reserva ovárica. También es clave descartar diabetes insípida central antes del embarazo. Finalmente, se recomienda comprobar prolactina, T4 libre y cortisol antes de inducir la ovulación, ya que la estimulación ovárica puede alterar sus niveles (Nachtigall, 2022).

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) aparece con mayor frecuencia como una complicación provocada por la administración de gonadotropinas exógenas durante los tratamientos de reproducción asistida (TRA) para inducir la ovulación. Este síndrome se caracteriza por un agrandamiento de los ovarios, dolor abdominal, distensión abdominal y acumulación de líquido en el abdomen. En los casos más graves, puede derivar en insuficiencia renal, dificultad respiratoria, y eventos tromboembólicos. No obstante, el SHO espontáneo (sSHO) es una forma poco común que puede presentarse en mujeres que logran un embarazo natural sin estimulación ovárica, y se ha asociado a hipotiroidismo primario grave o a tumores de células de la granulosa. Los adenomas gonadotrópicos de la hipófisis, en general, no presentan actividad funcional evidente, por lo que suelen ser silenciosos y difíciles de detectar clínicamente. De hecho, entre el 25,2% y el 64% de los adenomas hipofisarios considerados no funcionales han sido identificados como adenomas productores de gonadotropinas tras su análisis inmunohistoquímico postoperatorio. Aunque es raro, existen adenomas gonadotrópicos que sí son clínicamente activos y pueden provocar síntomas importantes como hiperestimulación ovárica espontánea o irregularidades menstruales (como amenorrea o ciclos menstruales muy infrecuentes) en mujeres en edad fértil. En niñas antes de la pubertad, estos tumores también pueden causar crecimiento mamario, sangrado vaginal y agrandamiento de los ovarios. Hasta el momento, se han descrito pocos casos de SHO inducido por adenomas

hipofisarios productores de FSH, lo cual es preocupante dado que su frecuencia real es desconocida, aunque se ha documentado que tienden a persistir o reaparecer (Du, X *et al.*, 2021).

## 6. DISCUSIÓN

El hipopituitarismo representa un reto significativo para las mujeres que desean quedar embarazadas. En los casos de hipogonadismo hipogonadotrópico, la concepción suele requerir el uso de técnicas de reproducción asistida (TRA). Los avances en este campo durante las últimas cuatro décadas han beneficiado a mujeres con alteraciones hipofisarias, incrementando sus posibilidades de lograr un embarazo. No obstante, incluso con tratamientos hormonales sustitutivos estándar, las mujeres con hipopituitarismo continúan teniendo tasas de embarazo y de nacimientos con vida por debajo del 50 %. Además, estas mujeres presentan mayores complicaciones durante la gestación, como una mayor incidencia de abortos espontáneos, restricción del crecimiento fetal y necesidad frecuente de parto por cesárea. Por lo tanto, pese al uso de terapias para inducir la ovulación y la administración de hormonas sustitutivas, alcanzar una gestación exitosa y lograr un parto con resultado favorable sigue siendo complejo. Las hormonas hipofisarias influyen en la fertilidad femenina, así como el papel que desempeña el tratamiento hormonal en el éxito reproductivo de mujeres con hipopituitarismo (Chen *et al.*, 2024).

Los adenomas gonadotropos de la hipófisis constituyen entre el 80% y el 90% de todos los adenomas hipofisarios considerados no funcionales, y representan entre el 40% y el 50% de los macroadenomas hipofisarios. No obstante, estos tumores no suelen presentar signos típicos de secreción hormonal excesiva, ya que en sus fases iniciales no producen síntomas clínicos evidentes. En la mayoría de los casos, no se detectan hasta que alcanzan un tamaño considerable y provocan manifestaciones como alteraciones en el campo visual o cefaleas. Sin embargo, no se debe asumir que los adenomas gonadotropos son completamente no funcionales, ya que sí pueden producir y liberar hormonas activas, principalmente FSH, lo cual puede provocar síntomas clínicos relacionados con el exceso hormonal, como trastornos menstruales, infertilidad y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en mujeres en edad fértil. La causa exacta del SHO aún no se comprende completamente. No obstante, una de las explicaciones más aceptadas es que se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor de

gonadotropinas. Estas mutaciones aumentan la afinidad del receptor mutado de FSH no solo por la propia FSH, sino también por TSH y hCG, lo que intensifica sus efectos fisiológicos normales y a la vez, provoca una hiperestimulación ovárica anómala. El SHO asociado a adenomas hipofisarios es poco frecuente, presenta síntomas inespecíficos y la información clínica disponible aún es limitada. Por ello, describir con detalle las características clínicas y bioquímicas de mujeres en edad fértil que desarrollan SHO como consecuencia de adenomas gonadotropos, así como profundizar en su diagnóstico y opciones terapéuticas es fundamental (Du, X *et al.*, 2021).

Los adenomas hipofisarios que producen gonadotropinas pueden provocar síndrome de hiperestimulación ovárica en mujeres premenopáusicas. El SHO asociado a estos adenomas se manifiesta por la aparición de múltiples quistes ováricos y un desplazamiento rápido de líquidos desde el espacio intravascular hacia cavidades corporales, normalmente acompañado de un aumento de los niveles séricos de estradiol (E2), una concentración baja de LH y niveles de FSH que no están suprimidos. El tratamiento principal para este tipo de adenomas es la cirugía, que permite restablecer la secreción normal de gonadotropinas y aliviar los síntomas relacionados. Las opciones médicas suelen considerarse tratamientos complementarios debido a la escasa evidencia sobre su eficacia. Por ejemplo, la cabergolina puede ayudar a controlar el SHO al disminuir la permeabilidad de los vasos sanguíneos y estabilizar los niveles de FSH y estradiol, aunque no reduce el tamaño del adenoma hipofisario ni de los quistes ováricos. Por ello, los profesionales de la salud deben tener en cuenta la posibilidad de un adenoma productor de gonadotropinas cuando se enfrenten a casos de SHO sin uso previo de hCG o en el seguimiento de mujeres premenopáusicas con tumores hipofisarios (Tsukaguchi, R., *et al.*, 2023).

## 7. CONCLUSIONES

Los tumores hipofisarios son lesiones localizadas en la región de la silla turca, siendo los adenomas hipofisarios la forma más común. Estos adenomas pueden manifestarse clínicamente tanto por el efecto de compresión sobre estructuras adyacentes como por alteraciones hormonales, ya sea por hiperfunción o hipofunción. En función de estas características clínicas, el abordaje terapéutico varía e incluye desde una simple observación clínica, hasta tratamientos médicos o quirúrgicos, según la naturaleza y el impacto del tumor.

Existen por tanto distintos tipos de tumores hipofisiarios, los que en mayor o menor medida afectan la vida reproductiva. Actualmente, gracias a los avances tecnológicos, cada vez es más fácil que estas personas puedan quedarse embarazadas. Las complicaciones relacionadas con el embarazo también han disminuido notablemente. Se debe hacer hincapié a que estas mujeres con deseo gestacional están limitadas a pedir ayuda para conseguirlo debido a que hormonalmente no son capaces de poder llevarlo a cabo por su cuenta. También tener en cuenta que en la gran mayoría de los casos las pacientes están limitadas a estar medicadas de por vida lo que supone una desventaja en algunos ámbitos de la vida cotidiana. Aun así, hacen falta más casos para poder profundizar en tratamientos viables y lo menos agresivos posibles para estas pacientes, con el fin de conseguir que puedan llevar, por un lado, una vida los más llevadera posible, y por otro, que el deseo gestacional no suponga un problema y que las técnicas de reproducción asistida de hoy en día que van avanzando con gran velocidad, lo hagan también en estos casos.

Gracias a los avances en los tratamientos de fertilidad y las técnicas de reproducción asistida, las mujeres con hipopituitarismo pueden lograr embarazos exitosos y saludables. En los casos de infertilidad asociada al hipopituitarismo, el uso de gonadotropinas exógenas —específicamente la FSH— estimula el desarrollo folicular, mientras que la hCG se administra para inducir la ovulación. La terapia sustitutiva con hormona de crecimiento (GH) puede complementarse con la administración de gonadotropinas para reforzar su efecto y favorecer la fertilidad. No obstante, la GH no se considera imprescindible para lograr la concepción, y actualmente no existe un protocolo estándar establecido para su uso en estos casos. Se realizan estudios para comprobar su eficacia en cada paciente. Lo mismo ocurre con la prolactina, aunque no es completamente indispensable para la fertilidad, tanto sus niveles elevados como reducidos pueden afectar negativamente la función reproductiva. Por otro lado, la información sobre el impacto del hipotiroidismo central o de la insuficiencia adrenal en la fertilidad y el embarazo es aún escasa. A pesar de que una sustitución hormonal adecuada antes del embarazo es crucial, se requieren más investigaciones para entender por qué las mujeres con hipopituitarismo presentan una menor tasa de éxito en la fertilidad tras la estimulación ovárica y la inducción de la ovulación, así como mayores complicaciones durante la gestación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica espontánea provocado por un adenoma hipofisario secretor de FSH suele pasar desapercibido y no se diagnostica correctamente

en la práctica clínica. Ante la presencia de múltiples quistes ováricos en mujeres en edad fértil, acompañados de niveles elevados de estradiol (E2) y prolactina (PRL), con FSH alta o normal y LH disminuida, es fundamental realizar una evaluación minuciosa del sistema nervioso central y del perfil hormonal sexual para descartar la posibilidad de un adenoma hipofisario productor de FSH, evitando así intervenciones quirúrgicas ováricas innecesarias.

Si bien los agonistas dopaminérgicos pueden controlar los niveles elevados de prolactina, no existen actualmente medicamentos eficaces que logren reducir de forma significativa el tamaño de estos tumores. Los agonistas de GnRH no están recomendados para el tratamiento de esta condición, y la efectividad de los antagonistas de GnRH todavía no está clara. El abordaje más efectivo sigue siendo la extirpación quirúrgica del adenoma, siendo la cirugía transesfenoidal el procedimiento preferido. En casos donde, tras la intervención, no se recupera el ciclo menstrual ni la ovulación, o se desarrolla hipomenorrea secundaria debido a una resección excesiva del tumor, se puede recurrir a la fecundación in vitro con transferencia embrionaria como alternativa para lograr el embarazo.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Araujo-Castro, M., Berrocal, V. R., & Pascual-Corrales, E. (2020). Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones*, 19(2), 145-155.
- Asa, SL, Mete, O., Perry, A. y Osamura, RY (2022). Resumen de la clasificación de la OMS de tumores hipofisarios de 2022. *Patología endocrina* , 33 (1), 6-26.
- Auriemma, R. S., Pirchio, R., Pivonello, R., & Colao, A. (2021). Hyperprolactinemia after menopause: diagnosis and management. *Maturitas*, 151, 36-40.
- Bronstein, M. D., Paraiba, D. B., & Jallad, R. S. (2011). Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(5), 301-310.
- Chen, J., Chang, J. J., Chung, E. H., Lathi, R. B., Aghajanova, L., & Katznelson, L. (2024). Fertility issues in hypopituitarism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 25(3), 467-477.
- Du, X., Zhang, W., Wang, X., Yu, X., Li, Z., & Guan, Y. (2021). Follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma inducing spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome, treatment using in vitro fertilization and embryo transfer: A case report. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 621456.

- Glezer, A., Jallad, RS, Machado, MC, Fragoso, MCB y Bronstein, MD (2018).
- Hirshfeld-Cytron, J., & Kim, H. H. (2006). Treatment of infertility in women with pituitary tumors. *Expert review of anticancer therapy*, 6(sup1), S55-S62.
- Léger, J. (2010). Hipófisis. *EMC-Pediatría*, 45(3), 1-16.
- Nachtigall, L. B. (2022). Optimization of Care for Women with Complex Pituitary Tumors Who Seek Fertility. In *Pituitary Disorders throughout the Life Cycle: A Case-Based Guide* (pp. 149-161). Cham: Springer International Publishing.
- Ren, Y., Wang, J. J., Wang, L. N., Wang, Y., Qiao, J., Zhen, X. M., ... & Li, R. (2021). Management of infertility and long-term follow-up in women with follicle-stimulating hormone-secreting adenoma. *Chinese Medical Journal*, 134(01), 101-103.
- Rojas, D. (2017). Manejo de los tumores de hipófisis. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 409-419.
- Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. (s.f.). *Patología hipofisaria*. Endocrinoynutricion.com.
- Toral, M. M. T., Macías, C. A. V., Alvarado, G. O. L., & Yapud, A. L. A. (2023). Histología de la hipófisis. *RECIAMUC*, 7(1), 241-249.
- Tritos, N. A., & Miller, K. K. (2023). Diagnosis and management of pituitary adenomas: a review. *Jama*, 329(16), 1386-1398.
- Tsukaguchi, R., Hasebe, M., Honjo, S., & Hamasaki, A. (2023). Ovarian hyperstimulation syndrome caused by functional gonadotroph pituitary adenoma. *JCEM Case Reports*, 1(4), luad087.
- Webconsultas. (s.f.). *El hipotálamo y la hipófisis durante el ciclo menstrual*.