

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS, RADIOLÓGICAS Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS CLÍNICAMENTE NO FUNCIONANTES EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA

Autora: Vanessa Alexandra Triviño Yannuzzi

Tesis doctoral UDC / 2024

Directores: Dr. Fernando Pedro Cordido Carballido
Dra. Susana Sangiao Alvarellos

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Dr. Fernando Cordido Carballido, Catedrático de Universidad del Área de Fisiología del Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidade da Coruña y Facultativo Especialista del Área de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña,

Dra. Susana Sangiao Alvarellos, Titular de Universidad del Área de Fisiología del Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidade da Coruña,

CERTIFICAN

Que Dña. Vanessa Alexandra Triviño Yannuzzi, Licenciada en Medicina por la Universidad de Carabobo-Venezuela y homologada en España, ha realizado bajo su dirección la tesis doctoral, titulada: *“Características clínicas, analíticas radiológicas y manejo terapéutico de los Adenomas Hipofisarios Clínicamente no Funcionantes en el Área Sanitaria de A Coruña”*. Estiman que dicho trabajo se encuentra concluido y en condiciones de ser presentando públicamente para optar al grado de doctor.

Y para que así conste, firman la presente en

A Coruña, 11 de Diciembre de 2023

Fdo. Dr. Fernando Cordido Carballido

Fdo. Dra. Susana Sangiao Alvarellos

Firmado por ***4651**
VANESSA ALEXANDRA

Fdo. Dña. Vanessa Alexandra Triviño Yannuzzi

A Luca, revolucionas
mi mundo

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que me han brindado su apoyo para desarrollar y concluir este proyecto. Me gustaría iniciar agradeciendo al *Dr. Fernando Cordido*, que además de ser el director de esta Tesis Doctoral, ha sido el promotor de la misma, el guía durante todo el recorrido, amigo y consejero en todo momento. Igualmente agradecer, a la *Dra. Susana Sangiao* tutora de esta Tesis Doctoral, por darme ese último empujón.

Me gustaría agradecer a mis padres y a mis hermanos por apoyarme y darme fuerzas siempre, a mi marido por creer en mí y hacer que este proyecto sea posible.

De igual forma, agradecer:

A todos los miembros del equipo de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, en especial al *Dr. Segundo Jorge*, *Dra. Teresa Martínez*, *Dra. Gloria Lugo* y *Dr. Francisco Pita*, por su docencia y cercanía, ya que han ayudado en mi formación como Endocrina.

A todos mis amigos por apoyarme, especialmente a *Alejandra García*, *Angélica Consuegra*, *Aurea Molina*, cada uno de vosotras son ejemplo de inspiración

Gracias a todos.

RESUMEN

Los adenomas hipofisarios (AH) son usualmente tumores benignos, localizados en la parte anterior de la hipófisis. Son la causa más común de las masas selares a partir de la tercera década, siendo considerados la tercera causa de neoplasias intracraneales, después del meningioma y el glioma (1). Una proporción de ellos son asintomáticos y permanecen indetectables (2). A pesar de su naturaleza benigna, estos tumores pueden causar una morbilidad considerable ya que pueden estar asociados a hipersecreción hormonal, efecto masa e hipopituitarismo y ser una carga importante sobre los recursos de la atención médica (3,4).

Dependiendo de la presencia o ausencia de secreción hormonal los AH pueden ser funcionantes y no funcionantes. La mayor parte de los AH son Adenomas Hipofisarios Clínicamente no Funcionantes (AHCNF) y constituyen alrededor de la tercera parte de todos los AH, su incidencia se ha estimado en 1,79/100.000 habitantes/año (4). Su prevalencia es de alrededor de 26–90 casos por millón y constituye 50 % de los tumores hipofisarios en grandes series quirúrgicas (5). En series clínicas su prevalencia es mucho mayor alrededor de 400 por millón (2).

Los tumores mayores o iguales a 1 cm (macroadenomas) son los más frecuentes, dependiendo de su tamaño pueden llegar a ser sintomáticos, usualmente ocasionando efecto masa causando síntomas neurooftalmológicos e hipopituitarismo. Por el contrario los microadenomas (menos de 1 cm) son asintomáticos y la mayoría se encuentran de forma incidental en estudios de imagen (6–8).

Si realizamos un análisis anatomopatológico, los AHCNF son en su mayoría gonadotropinomas, los cuales producen en la mayoría de los casos subunidad alfa de gonadotropinas, o con menor frecuencia gonadotropinas, seguido de los adenomas *null cell* y finalmente otros AH silentes como los corticotropinomas, somatotropinomas, y prolactinoma (9).

La resección transesfenoidal es el tratamiento de elección para los AHCNF, permitiendo la descompresión y el alivio rápido de los síntomas en mucho de los casos (10).

Un porcentaje elevado de los pacientes presentan tejido residual del tumor tras la intervención, que si se deja sin tratar está asociado con progresión en un 40 % en 5-10 años (11). La radioterapia puede ser efectiva en prevenir el crecimiento residual del tumor, pero está asociada con alta tasa de complicaciones. Reoperar la recurrencia de los tumores en ocasiones es necesaria, particularmente cuando hay riesgo de compromiso de la funcionalidad del nervio óptico (10).

Aunque las complicaciones de la cirugía son infrecuentes no son despreciables e incluyen aparición de hipopituitarismo, pérdida de líquido

cefalorraquídeo, meningitis, lesión de los nervios craneales, compromiso visual y tasa de mortalidad de 0,3-0,5 % (12).

Las series publicadas de los AHCNF hasta el momento tanto a nivel mundial y a nivel nacional es bastante escasa, teniendo una extensa variabilidad de resultados al analizar la incidencia y la prevalencia, así como analizar en conjunto la evolución clínica de los adenomas hipofisarios (3,4) (13,16)

En la presente tesis doctoral se ha decidido conocer y cuantificar la extensión de la enfermedad en el Área sanitaria de A Coruña. Para ello se han descrito: las características clínicas, los procedimientos, diagnósticos, tratamientos, hallazgos anatómo-patológicos, evolución clínica y las complicaciones de los pacientes con AHCNF que fueron tratados en las últimas 4 décadas (13) en el *Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña* (CHUAC). Para ello se han utilizado datos de pacientes que acuden a la consulta específica de neuro-endocrino.

En nuestro estudio la muestra de AHCNF que acuden a consulta de Neuroendocrinología son macroadenomas esporádicos y sintomáticos asociados a cefalea y alteraciones visuales que se diagnostican en su mayoría en varones en el grupo de edad entre 40-60 años. En el momento del diagnóstico el hipopituitarismo ocurre en casi la mitad de los pacientes, pero se recupera tras la cirugía. El tamaño tumoral es factor predictivo de hipopituitarismo. La cirugía endoscópica endonasal parece comportarse como un predictor positivo de ausencia de imágenes del tumor en el seguimiento. El tumor fue un hallazgo incidental en 26,2% de los pacientes. El índice de proliferación celular Ki-67 es generalmente bajo (< 3 %) y se asocia un valor alto (≥ 3 %) a mayor edad. Hay muy pocos casos de curación completa (no adenoma y no hipopituitarismo). Existe recurrencia del tumor durante el seguimiento, así como aumento del hipopituitarismo, pero mejoran los síntomas visuales. Lo que implica un seguimiento de por vida con una esperanza de vida reducida debido al hipopituitarismo y la morbilidad relacionada con el tratamiento

RESUMO

Os adenomas hipofisarios (AH) son usualmente tumores benignos, localizados na parte anterior da hipófise. Son a causa máis común de masas selares a partires da terceira década, sendo considerados a terceira causa de neoplasias intracraniais, despois do meninxioma e do glioma (1). Unha proporción deles son asintomáticos e permanecen indetectables (2). A pesar da súa natureza benigna, estes tumores poden causar unha morbilidade considerable, xa que poden estar asociados a hiposecreción hormonal, efecto masa e hipopituitarismo e ser unha carga importante sobre os recursos da atención médica (3,4).

Dependendo da presenza ou ausencia de secreción hormonal os AH poden ser funcionantes e non funcionantes. A maior parte dos AH son Adenomas Hipofisarios Clinicamente non Funcionantes (AHCNF) e constitúen arredor da terceira parte de tódolos AH, a súa incidencia estimouse en 1,79/100.000 habitantes/ano (4). A súa prevalencia é arredor de 26-90 casos por millón e constitúe 50% dos tumores hipofisarios en grandes series cirúrxicas (5). En series clínicas a súa prevalencia é moito maior, arredor de 400 por millón (2).

Os tumores maiores ou iguais a 1cm (macroadenomas) son os máis frecuentes, dependendo do seu tamaño poden chegar a ser sintomáticos, usualmente ocasionando efecto masa causando síntomas neurooftalmolóxicos e hipopituitarismo. Polo contrario, os microadenomas (menos de 1cm) son asintomáticos e a maioría atópanse de forma incidental en estudos de imane (6-8).

Se realizamos unha análise anatomopatolóxica, os AHCNF son na súa maioría gonadotropinomas, os cales producen na maioría dos casos subunidade alfa de gonadotropinas, ou con menor frecuencia gonadotropinas, seguidos dos adenomas *null-cell* e finalmente outros adenomas silentes como corticotropinomas, somatotropinomas e prolactinomas (9).

A resección transesfenoidal é o tratamento de elección para os AHCNF, permitindo a descompresión e o alivio rápido dos síntomas en motivos dos casos (10).

Unha porcentaxe elevada dos pacientes presentan tecido residual do tumor trala intervención, que se se deixa sen tratar está asociado con progresión nun 40% en 5-10 anos (11). A radioterapia pode ser efectiva en previr o crecemento residual do tumor, pero está asociada cunha alta taxa de complicacións. Reoperar a recurrencia dos tumores en ocasións é necesario, particularmente cando hai risco de compromiso de funcionalidade do nervio óptico (10).

Aínda que as complicacións da cirurxía son infrecuentes non son despreziables, e inclúen aparición de hipopituitarismo, perda de líquido cefalorraquídeo, meninxite, lesión dos nervios craniais, compromiso visual e taxa de mortalidade de 0,3-0,5% (12).

As series publicadas dos AHCNF ata o momento tanto a nivel mundial como a nivel nacional son bastante escasas, tendo unha extensa variabilidade de resultados ó analizar a incidencia e a prevalencia, así como analizar en conxunto a evolución clínica dos adenomas hipofisarios (3,4) (13,16)

Nesta tese de doutoramento decidiuse coñecer e cuantificar a extensión da enfermidade en da Área sanitaria de A Coruña. Para elo describíronse: as características clínicas, os procedementos diagnósticos, achádegos anátomo-patolóxicos, evolución clínica e complicacións dos doentes con AHCNF que foron tratados las últimas 4 décadas no *Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña* (CHUAC). Para isto empregáronse datos de doentes que acoden á consulta específica de neuro-endocrino.

No noso estudo a mostra de AHCNF que acoden á consulta de Neuroendocrinoloxía son macroadenomas esporádicos e sintomáticos asociados a cefalea e alteracións visuais que se diagnostican na súa maioría en varóns no grupo de idade entre 40-60anos. No momento do diagnóstico o hipopituitarismo ocorre en case a metade dos doentes pero recupérase trala cirurxía. O tamaño tumoral é factor predictivo de hipopituitarismo. A cirurxía endoscópica endonasal parece comportarse como un predictor positivo de ausencia de imaxes de tumor no seguemento. O tumor foi un achádego incidental en 26.2% dos doentes. O índice de proliferación celular Ki-67 é xeralmente baixo (<3%) e asóciase cun valor alto (>3%) a maior idade. Hai moi poucos casos de curación completa (non adenoma e non hipopituitarismo) pero melloran os síntomas visuais. Isto implica un seguemento de por vida cunha esperanza de vida reducida debido ó hipopituitarismo e á morbilidade relacionada co tratamento.

ABSTRACT.

Pituitary adenomas (PA) are usually benign tumours, located in the anterior part of the pituitary gland. They are the most common cause of sellar masses from the third decade onwards, being considered the third most common cause of intracranial neoplasms, after meningioma and glioma (1). A proportion of them are asymptomatic and remain undetectable (2). Despite their benign nature, these tumours can cause considerable morbidity as they may be associated with hormone hypersecretion, mass effect and hypopituitarism and be a major burden on health care resources (3,4).

Depending on the presence or absence of hormone secretion PAs can be functioning and non-functioning. The majority of PAs are Clinically Non-Functioning Pituitary Adenomas (CNFPA) and constitute about one third of all PAs, their incidence has been estimated at 1.79/100,000 inhabitants/year (4). Its prevalence is around 26-90 cases per million and constitutes 50 % of pituitary tumours in large surgical series (5). In clinical series its prevalence is much higher at around 400 per million (2).

Tumours larger than or equal to 1 cm (macroadenomas) are the most frequent, depending on their size they can become symptomatic, usually causing mass effect, causing neuro-ophthalmological symptoms and hypopituitarism. In contrast, microadenomas (less than 1 cm) are asymptomatic and most are found incidentally on imaging studies (6-8).

If we perform an anatomopathological analysis, CNFPA are mostly gonadotropinomas, which produce in most cases gonadotropin alpha subunit, or less frequently gonadotropins, followed by null cell adenomas and finally other silent PA such as corticotropinomas, somatotropinomas, and prolactinoma (9).

Transsphenoidal resection is the treatment of choice for CNFPA, allowing decompression and rapid relief of symptoms in many cases (10).

A high percentage of patients have residual tumour tissue after surgery, which if left untreated is associated with progression in 40 % in 5-10 years (11). Radiotherapy can be effective in preventing residual tumour growth, but is associated with a high rate of complications. Reoperation for tumour recurrence is sometimes necessary, particularly when there is a risk of compromised optic nerve function (10).

Although complications of surgery are infrequent, they are not negligible and include hypopituitarism, cerebrospinal fluid leakage, meningitis, cranial nerve damage, visual compromise and a mortality rate of 0.3-0.5 % (12).

The series published on CNFPA to date, both worldwide and nationally, are quite scarce, with a wide variability of results when analysing the incidence and prevalence, as well as analysing the clinical evolution of PAs (3,4) (13,16)

In this doctoral thesis it has been decided to know and quantify the extent of the disease in A Coruña health area as a whole. To this end, we have described the clinical characteristics, procedures, diagnoses, treatments, anatomopathological findings, clinical evolution and complications of patients with CNFPA

who were treated in the last 4 decades (13) at the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). For this purpose, data from patients attending the specific neuroendocrine clinic were used.

In our study, the sample of CNFPA presenting to the neuroendocrinology department were sporadic and symptomatic macroadenomas associated with headache and visual disturbances, mostly diagnosed in men in the 40-60 age group. At diagnosis, hypopituitarism occurs in about half of the patients, but recovers after surgery. Tumour size is a predictor of hypopituitarism. Endoscopic endonasal surgery seems to behave as a positive predictor of absence of tumour imaging at follow-up. The tumour was an incidental finding in 26.2% of patients. The Ki-67 cell proliferation index is generally low ($< 3\%$) and a high value ($\geq 3\%$) is associated with older age. There are very few cases of complete cure (no adenoma and no hypopituitarism). There is tumour recurrence during follow-up, as well as increased hypopituitarism, but visual symptoms improve. This implies lifelong follow-up with reduced life expectancy due to hypopituitarism and treatment-related morbidity.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	1
CAPÍTULO I	3
INTRODUCCIÓN	3
1. Conceptos Anatómicos de la Glándula Hipofisaria.....	3
1.2 Relaciones anatómicas de la hipófisis:	4
2. Fisiología de la glándula hipofisaria:	9
3. Adenomas Hipofisarios	12
4. Adenomas Hipofisarios Clínicamente No Funcionantes	22
4.8 Seguimiento:.....	45
4.11. Seguimiento de los AHCNF que se sometieron a observación:.....	48
4.12. Calidad de vida y morbilidad y mortalidad a largo plazo	51
4.13. Factores pronósticos y perspectivas futuras.....	53
5. Incidentaloma hipofisario:	55
CAPÍTULO II	58
OBJETIVOS.....	58
Objetivos.....	58
OBJETIVO GENERAL (OG):	58
OBJETIVOS ESPECÍFICOS (OE).....	58
CAPÍTULO III	59
PACIENTES Y MÉTODOS	59
Tipo de estudio.....	59
Ámbito del estudio	59
Pacientes.....	59
Criterios de Inclusión y exclusión.....	59
Mediciones e intervenciones:.....	59
Epidemiológicas:.....	59
Quirúrgicas:	60
Terapéuticas:	60
Análisis Estadístico	60
Aspectos éticos y legales.....	61
Cumplimiento de Normas de Buena Práctica Clínica y Declaración de Helsinki.	61
Confidencialidad de la información.....	61
CAPÍTULO IV	63
Resultados.....	63
Características clínicas	63
Estudio hormonal	65
Estudios de imagen.....	68
Tratamiento	69

Inmunohistoquímica.....	73
Seguimiento clínico.....	74
CAPÍTULO V.....	78
<i>Discusión</i>	78
CAPÍTULO VI.....	84
CONCLUSIONES.....	84
ANEXOS.....	106
Anexo I.....	106
Hoja de Información al Paciente en español	106
Anexo II.....	109
Consentimiento Informado general en español	109
Anexo III.....	110
Consentimiento informado para testigos en español	110
Anexo IV.....	111
Consentimiento informado para representante legal en español	111
Anexo V.....	112
Hoja de Información al paciente en gallego	112
Anexo VI.....	115
Consentimiento informado general en gallego	115
Anexo VII.....	116
Consentimiento informado para testigos en gallego	116
Anexo VIII.....	117
Consentimiento informado para representante legal en gallego	117
Anexo IX.....	118
Dictamen del comité autonómico de ética de la investigación de Galicia	118
Anexo X.....	120
Cuestionario de recogida de datos	120
Anexo XI.....	129
Publicaciones en Revistas	129

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AC: adenilato ciclasa
ACI: arteria carótida interna
ACS: adenomas corticotropos silenciosos
ACTH: hormona adrenocorticotropica
AD: agonistas dopamina
ADH: hormona antidiurética o vasopresina
AH: adenomas hipofisarios
AHCNF: adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes
AIC: arteria carótida interna
AKT: proteína quinasa B
AMPc: adenosín monofosfato cíclico
ARNm: ARN mensajero
AV: agudeza visual
BMP4: proteína morfogénica ósea 4
CDR: cuaderno de recogida de datos
CEI: Comité de Ética de la Investigación
CHCNF: carcinomas hipofisarios no funcionantes
CHUAC: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
CI: Consentimiento Informado
CRD: Cuaderno de recogida de datos
CRH: hormona liberadora de corticotropina
CV: campo visual
D2R: receptor de dopamina D₂
DAG: diacilglicerol
DE: Desviación estándar
DI: Diabetes Insípida
ER α : receptor de estrógeno α
FDG-PET: fluorodesoxiglucosa-tomografía por emisión de positrones
FGF8: factor de crecimiento de fibroblastos 8
FO: Fondo de Ojo
FR α : receptor de folato alfa
FSH: hormona folículo estimulante
GATA2: proteína de unión a guanina-adenina-timina-adenina 2
GH: hormona de crecimiento
GHBP: proteínas de unión a GH específicas
GHIH: hormona inhibidora de la hormona del crecimiento
GHR: receptores de la hormona de crecimiento
GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas
HE: hematoxilina-eosina
HIP: hoja de información al paciente
IC: intervalo de confianza
IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina 1
IHC: inmunohistoquímica
IMC: índice de masa corporal
INR: índice internacional normalizado
IP: inositol fosfato
IRS: sustratos del receptor de insulina
JAK2: janus quinasa 2
LCR: líquido cefalorraquídeo
LH: hormona luteinizante
LMWCK: citoqueratina de bajo peso molecular
MEN1: Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
MGMT: O⁶- metil guanina metil transferasa
MRI: imagen por resonancia magnética
mTOR: diana de la rapamicina en mamíferos
NET: tumor neuroendocrino
NPFA: adenomas hipofisarios no funcionantes
OCT: tomografía de coherencia
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAWUC: adenomas plurihormonales con combinaciones inmunohistoquímicas inusuales
PC1/3: prohormona convertasa 1/3
PD-L1: ligando de muerte programada
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
PI3K: fosfatidilinositol 3 'fosfato quinasa
PIT1: factor de transcripción del homeodominio de la clase POU específico de la hipófisis
PitNETs: tumores neuroendocrinos hipofisarios
PKA: proteína quinasa A
PKC: proteína quinasa C
PLC: fosfolipasa C
POMC: proopiomelanocortina
PRH: hormona liberadora de prolactina
PRL: prolactina
PROP1: del inglés *Prophet of Pit1*

PTTG: gen de transformación del tumor hipofisario
RAPTOR: proteína asociada a la regulación de mTOR
RICTOR: proteína insensible a la rapamicina asociada a mTOR
RPX: homeobox de la bolsa de Rathke
RR: riesgos relativos
RT: radioterapia
SC: Senos Cavernosos
SF1: factor esteroideogénico 1
SNC: Sistema Nervioso Central
SOCS3: supresor de la señalización de citoquinas 3
SOX2: del inglés *sex determining region Y-box 2*
SRL: ligandos de los receptores de somatostatina
SST: análogos de la somatostatina
SSTR: receptores de somatostatina
SSTR1-5: receptores 1-5 de la somatostatina
STAT: transductor de señal y activador de la transcripción
T3: triyodotironina
T4: tiroxina
T4L: tiroxina libre
TC: tomografía computerizada
TMZ: temozolomida
T-PIT: miembro de la familia T-box
TBX19
TRRP: terapia con radionúclidos del receptor de péptidos
TSH: hormona estimulante de la tiroides
TTF1: factor de transcripción tiroidea 1

CAPÍTULO I

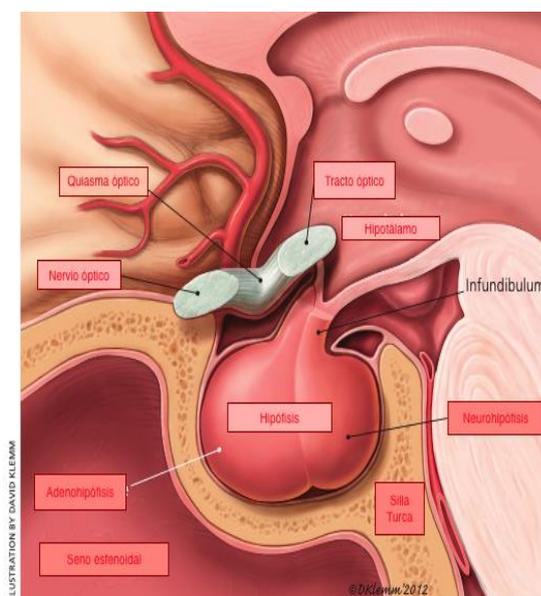
INTRODUCCIÓN

1. Conceptos Anatómicos de la Glándula Hipofisaria

1.1 Anatomía de la hipófisis: la glándula hipofisaria está limitada superiormente por el diafragma sellar, anteroinferiormente por el seno esfenoidal y lateralmente por el seno cavernoso. El quiasma óptico descansa anterosuperiormente a la glándula. Anatómicamente y funcionalmente se diferencian distintos lóbulos, el anterior: adenohipófisis, el posterior: neurohipófisis y el lóbulo intermedio. La *pars distalis* forma parte de la hipófisis anterior (Figura 1).

Experimenta un rápido crecimiento desde el nacimiento hasta la edad adulta, donde alcanza un peso aproximado de 600 mg (400-900 mg). La glándula hipofisaria adulta tiene un diámetro anteroposterior de 8 mm y un diámetro trasverso de 12 mm. El *tuber cinereum* y la eminencia media del hipotálamo da origen al *infundibulum*. El *infundibulum* tubular conecta a la hipófisis al cerebro (17,18).

La hipófisis se encuentra en la silla turca. Esta estructura fibroósea, se encuentra cerca del centro de la base del cráneo. La silla turca es una hendidura cóncava en el hueso esfenoides. Los reflejos de la duramadre unen la fosa lateral y superiormente. La estructura anatómica de la glándula tiene importancia clínica y quirúrgica.



Figura

1. Anatomía de la glándula hipofisaria (3).

1.2 Relaciones anatómicas de la hipófisis:

1.2.1 Anatomía Sellar: Las paredes óseas de la silla turca rodean a la fosa en márgenes anterior posterior e inferior. La glándula hipofisaria en conjunto con la silla turca constituye la región sellar. El *tuberculum sellar* constituye la pared anterior y el *dorsum sellar* constituye la pared ósea posterior. Anterosuperior al *tuberculum* está el *sulcus chiasmaticus*. Los márgenes del dorso de la silla forman estructuras redondeadas llamadas proceso clinoides posterior. El margen anterolateral de la silla turca forma el proceso clinoides anterior. Estos dos procesos clinoides permanecen unidos a los pliegues derales. El techo del seno esfenoidal forma el piso de la fosa hipofisaria. El diafragma sellar es un pliegue dural con una apertura central, y cubre a la silla turca como un techo incompleto. La adenohipófisis está separada del quiasma óptico por el diafragma. El tallo hipofisario y los vasos sanguíneos viajan a través de la apertura central (19).

1.2.2 Anatomía Paraselar y Supraselar: El seno cavernoso y la cisterna supraselar conforman la región paraselar. Las paredes laterales de la fosa hipofisaria están compuestas por duramadre y contiene el seno cavernoso. El seno cavernoso contiene a la arteria carótida interna, fibras simpáticas y los nervios craneales III, IV, V, y VI. La cisterna supraselar engloba al quiasma óptico, parte del tercer ventrículo, el hipotálamo y el *tuber cinereum* (Figura 2). Este *tuber cinereum* es una lámina de materia gris. Se han identificado concentraciones elevadas de colágeno tipo IV en la glándula hipofisaria y el tejido circundante, incluyendo a la cápsula. Este tejido tiene importancia clínica en la progresión del adenoma y a la invasión de estructuras cercanas (17,20)

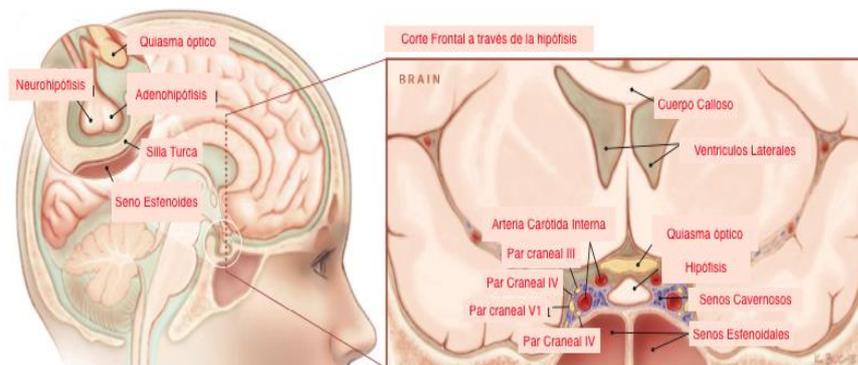


Figura 2. Relaciones anatómicas de la glándula hipofisaria. Corte sagital a la izquierda y corte frontal a la derecha (5).

1.3 Adenohipófisis: Constituyen acinos bien definidos, que consisten en células que producen y secretan hormonas. Hay seis líneas celulares, de las cuales cinco son tipos de células productoras de hormonas llamadas somatotropos, lactotropos, corticotropos, tirotropos y gonadotropos. Además, un

tipo de sexta célula que no produce hormonas, en la hipófisis anterior se llama células foliculoestelato (21). La glándula hipofisaria anterior abarca las siguientes estructuras:

1.3.1 *Pars Distalis*: se encuentra en la parte distal de la glándula, y la mayoría de las hormonas se secretan de esta región. Forma la mayor parte de la hipófisis anterior. Se compone de folículos de variados tamaños. Según los métodos de tinción utilizados, las células productoras de hormonas se clasifican a continuación:

Acidófilas: están compuestas de hormonas polipeptídicas y su citoplasma se tiñe de rojo a naranja. Los somatotropos y lactotropos son los acidófilos.

Basófilas: están compuestas de hormonas glicoproteicas y su citoplasma se tiñe de azul a púrpura. Los tirotropos, gonadotropos y corticotropos son los basófilos (Figura 3) (22).

Cromóforas: no se tiñen bien. Pueden representar células madre que aún no se han diferenciado en células maduras productoras de hormonas (23).

1.3.2 *Pars Tuberalis*: El tallo tubular se divide en *pars tuberalis* anterior y posterior. Se extiende desde la parte distal. La *pars tuberalis* rodea el tallo infundibular, que se compone de axones no mielinizados de los núcleos hipotalámicos. Las hormonas oxitocina y vasopresina se acumulan en estos axones, formando inflamaciones eosinofílicas ovoides a lo largo del tallo infundibular. Forman los "cuerpos de arenque" (17).

1.3.3 *Pars Intermedia*: está presente entre la parte distal y la glándula hipofisaria posterior. Está formado por folículos que contienen una matriz coloidal e incluye el resto de la hendidura de la bolsa de Rathke. Aunque en su mayoría no funciona, producen hormona estimulante de melanocitos, endorfinas y tienen algunas células madre hipofisarias (24,25).

El hipotálamo es donde las hormonas de señal primaria inicial se sintetizan para estimular la glándula hipofisaria. Su síntesis se encuentra en el cuerpo celular de las neuronas, luego de lo cual los axones se proyectan y terminan en la glándula en los capilares porta fenestrados. Luego viajan a través del torrente sanguíneo a la glándula hipofisaria para estimular las células específicas o inhibirlas (26,27).

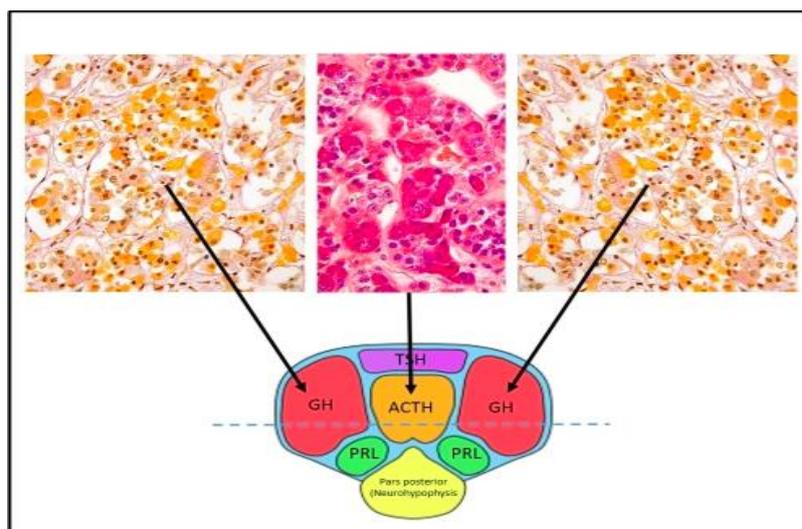


Figura 3. Corte axial del lóbulo anterior de la hipófisis donde se aprecia la histoquímica periódica de ácido-Schiff / naranja-G (PAS-OG), que tiñe los somatotropos amarillo-naranja (OG-positivo), tirotróficos y corticotróficos púrpura (PAS-positivo). (Obtenida y modificada de:

www.endotext.org/chapter/development-and-microscopic-anatomy-of-the-pituitary-gland/)

1.4 Neurohipófisis: Esta porción de la glándula es una estructura neuroendocrina especializada. La hipófisis posterior es una combinación de *pars nervosa* y el tallo infundibular. Contienen axones que se han originado a partir de neuronas hipotalámicas, específicamente los terminales axonales de las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico. Las células gliales llamadas pituicitos rodean los axones. Los pituicitos tienen procesos alargados que trabajan en conjunto con los axones; estos están ausentes en un astrocito típico y se debe a la expresión del Factor de Transcripción Tiroidea 1 (TTF1) (28). Los axones juntos forman el tracto hipotálamo hipofisario, que termina cerca de las sinusoides del lóbulo posterior. Los terminales de los axones están cerca de los vasos sanguíneos para ayudar en la secreción de las hormonas. Las hormonas precursoras se empaquetan en gránulos secretores, llamados cuerpos de arenque. Estas hormonas precursoras luego se cortan durante el transporte a la hipófisis posterior. La hipófisis posterior no es glandular, como la hipófisis anterior. Por lo tanto, no sintetiza hormonas (29,30).

1.5 Embriología de la hipófisis: la glándula hipofisaria tiene un origen dual lo que le confiere una única histología. El ectodermo oral da origen a la adenohipófisis, y el ectodermo neural da origen a la neurohipófisis. El lóbulo posterior es más pequeño y se deriva de la protuberancia de los primordios

neurales del tercer ventrículo. Por lo tanto, es una extensión del sistema nervioso central. La organogénesis comienza alrededor de la cuarta semana del desarrollo intrauterino del feto. Se forma una placode hipofisaria en el ectodermo oral y da origen a la bolsa de Rathke; esto se desarrolla como una evaginación ascendente del ectodermo oral hacia el ectodermo neural para formar el lóbulo anterior. El diencéfalo ventral se extiende hacia abajo para formar el lóbulo posterior. Alrededor de la semana 6 a 8, se forma una constricción en la base de la bolsa de Rathke y se cierra por completo, separándola del epitelio oral. El hipotálamo se comunica con la adenohipófisis a través de un enlace vascular llamado sistema portal hipotálamo-hipofisario. La coordinación meticulosa entre las señales reguladoras del factor de transcripción es un requisito para el desarrollo adecuado de la glándula hipofisaria. Existen varios factores de transcripción, como la proteína morfogénica ósea cuatro (BMP4) y el factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF8), que son necesarios para el desarrollo. La vía de señalización tiene un papel vital en el compromiso del linaje celular con la regulación epigenética. Las proteínas SOX2 (*sex determining region Y-box2*) y SOCS3 (supresor de la señalización de citoquinas 3) están involucrados en la morfogénesis hipofisaria. La mutación de factores de transcripción como RPX (homeobox de la bolsa de Rathke), PROP1 (*Prophet of Pit1*) y PIT1 (factor de transcripción del homeodominio de la clase POU específico de la hipófisis) puede conducir a una variedad de trastornos hipofisarios, ya que son factores tempranos que ayudan en la organogénesis (17,25,31).

1.6 Irrigación y sistema venoso: la glándula hipofisaria es un tejido bien vascularizado, y su suministro de sangre se conecta con el hipotálamo a través del sistema portal hipotalámico hipofisario. La arteria hipofisaria superior irriga a la adenohipófisis. Se origina en la arteria carótida interna o en la arteria comunicante posterior. Juntas, estas dos arterias forman el plexo primario y suministran sangre a la eminencia mediana. Las células hipotalámicas terminan en la eminencia media. Los plexos primarios reciben factores reguladores. Los capilares forman vénulas que conducen a la formación de venas hipofisarias porta. Los plexos secundarios drenan en el seno cavernoso. El lóbulo intermedio recibe su suministro de sangre de las anastomosis entre los capilares del lóbulo anterior y posterior. Pequeñas ramas de la arteria hipofisaria superior irrigan el tallo hipofisario y partes del nervio óptico y el quiasma. La arteria hipofisaria inferior irriga a la neurohipófisis, principalmente la parte nerviosa, y se origina en el tronco meningohipofisario, que es una rama de la arteria carótida interna. El lóbulo posterior drena hacia el seno Cavernoso (24,27) (Figura 4).

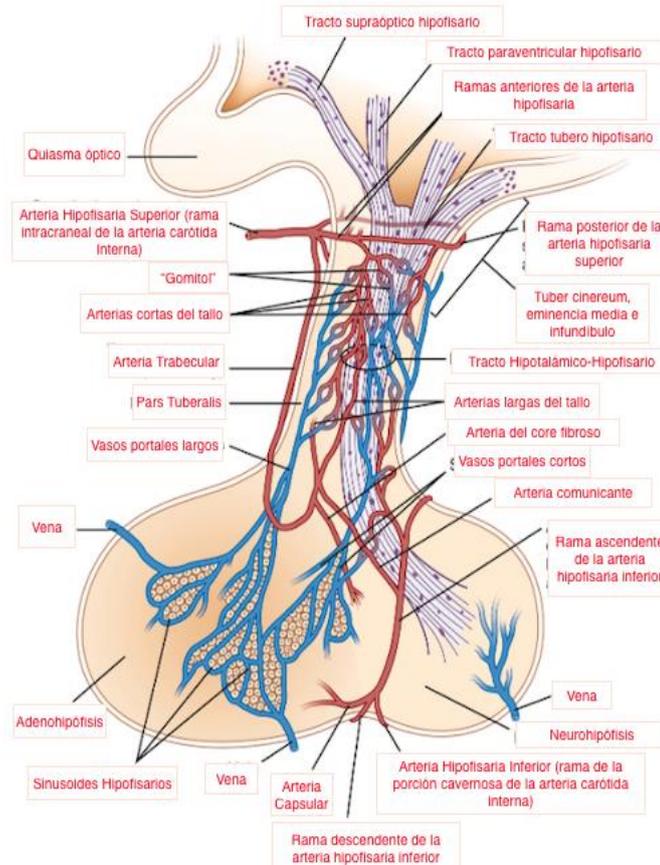


Figura 4. Representación esquemática de la irrigación de la hipófisis. (Obtenido y modificado de <https://expertconsult.inkling.com/read/melmed-williams-textbook-endocrinology-13e/chapter-8/figure-8-1>)

1.7 Factores de transcripción: Durante las últimas décadas, múltiples factores de transcripción y otras ramas de diferenciación han sido descubiertas como factores clave en la diferenciación celular de la adenohipófisis y por lo tanto, han servido como herramientas de diagnóstico para la caracterización de los adenomas hipofisarios (32). Aunque la mayoría de la información ha sido obtenida de modelos animales, las observaciones en humanos, histológica y patológicamente, corroboran estos mecanismos. Estos factores de transcripción son esenciales para la diferenciación y maduración de las células neuroendocrinas de la bolsa de Rathke que conducen a tres linajes celulares principales: el linaje acidófilo, el linaje gonadotropo y el linaje corticotropo, estos se retienen en los tumores de forma silenciosa o de forma funcional (31,32). Tres de los factores de transcripción hipofisarios específicos se recomiendan en los diagnósticos de rutina: PIT1, el factor esteroideogénico 1 (SF1) y el miembro de la familia T-box TBX19 (T-PIT) (33). Los principales

factores de transcripción con importancia desde el punto de vista anatomopatológico son el PIT1 que lidera la diferenciación de lactotrofos, somatotrofos y tirotrofos; incluidas las variantes plurihormonales (34). SF1 que regula la diferenciación de células gonadotróficas (35); y, el factor de transcripción T-PIT que impulsa el linaje de proopiomelanocortina (POMC) el polipéptido precursor de ACTH (hormona adrenocorticotropica) (22,36), que es un marcador de diferenciación de corticotropina. El receptor de estrógeno α (ER α) y la proteína de unión a guanina-adenina-timina-adenina 2 (GATA2) también se reconocen como factores de transcripción implicados en la diferenciación de las células gonadotróficas, lactotróficas y tirotrópicas, y sus respectivos tumores (Tabla 1).

Por ejemplo, los adenomas somatotrofos, los adenomas lactótrofos, los adenomas mixtos somatolactótrofos y los adenomas tirotrópicos expresan una fuerte tinción nuclear para el factor de transcripción del linaje acidófilo PIT1, mientras que los adenomas corticotróficos y los adenomas gonadotróficos son negativos para la expresión de PIT1

Tabla 1. Base de linaje para las células adenohipofisarias.

Linaje	Factor de transcripción principal y otros co-factores	Células adenohipofisarias
Acidófilo	PIT1 PIT1, ER α PIT1, GATA2	Somatotropas Lactotropas Tirotropas
Corticotropo	T-PIT	Corticotropas
Gonadotropo	SF1; GATA2, ER α	Gonadotropas

PIT1: factor de transcripción de homeodominio de clase de POU específico de la hipófisis 1, **ER α :** receptor de estrógeno α , **GATA-2:** miembro de la familia GATA de proteínas reguladoras de la transcripción de zinc, **T-PIT:** miembro de la familia T-box TBX19, **SF1:** factor esteroideogénico 1.

2. Fisiología de la glándula hipofisaria:

2.1 Generalidades hipófisis anterior: La hipófisis anterior se deriva del ectodermo embrionario. Secreta cinco hormonas endocrinas de cinco tipos diferentes de células endocrinas epiteliales: las células corticotropas, lactotropas, gonadotropas, somatotropas y tirotropas. La liberación de hormonas de la hipófisis anterior está regulada por hormonas hipotalámicas (liberadoras o inhibidoras), que se sintetizan en los cuerpos celulares de neuronas ubicadas en varios núcleos que rodean el tercer ventrículo. Estos incluyen los núcleos arqueado, paraventricular y ventromedial y las regiones preóptica y paraventricular medial. En respuesta a la actividad neural, las hormonas hipotalámicas se liberan desde las terminaciones nerviosas hacia la sangre del sistema porta hipofisario y luego se llevan a la hipófisis anterior (21).

2.1.1 ACTH: la secreción de esta hormona ocurre en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo. La CRH alcanza la ubicación objetivo a través del sistema portal y divide a la POMC en tres sustancias principales que son la ACTH, la hormona estimulante de melanocitos y las beta-endorfinas. Luego viajan a través del torrente sanguíneo para llegar a la corteza suprarrenal, a las células adrenocorticales, donde se une a sus receptores acoplados a proteína G. Similar a TSH (hormona estimulante de la tiroides), FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante), activa el sistema adenilato ciclasa - proteína quinasa A - AMP cíclico (AC-PKA-AMPC) para fosforilar varias proteínas y facilitar la liberación de cortisol. La retroalimentación negativa del cortisol regula la CRH (hormona liberadora de corticotropina) y la ACTH. Su función principal es estimular la secreción de hormonas de la corteza suprarrenal (principalmente glucocorticoides) durante el estrés (37).

2.1.2 Prolactina (PRL): esta hormona está bajo el control directo del hipotálamo. La influencia hipotalámica predominante es inhibitoria. Al igual que la GH (hormona de crecimiento), las hormonas inhibitorias hipotalámicas (dopamina) y estimulantes (PRH) regulan la secreción de prolactina. Las principales células diana son las glándulas mamarias y las gónadas donde se une al receptor de la hormona peptídica (dominio transmembrana único) para activar la vía de señalización intracelular JAK2 (janus quinasa 2)-STAT (transductor de señal y activador de la transcripción) similar a la de la GH. Las principales funciones de la prolactina son estimular el crecimiento y desarrollo de las glándulas mamarias (efecto mamotrópico) y la producción de leche (efecto lactogénico). También tiene efectos sobre el eje hipotalámico-pituitario-gonadal y puede inhibir la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo (37).

2.1.3 LH y FSH: la GnRH, que es secretada por el hipotálamo, actúa sobre las células de gonadotropina para secretar la LH y la FSH. La FSH y la LH se unen a receptores acoplados a proteína G para activar la enzima AC, que a su vez aumenta el AMPc intracelular. El AMPc activa la proteína PKA que fosforila proteínas intracelulares. Estas proteínas fosforiladas luego realizan las acciones fisiológicas finales. En los hombres, la LH actúa sobre las células de Leydig y secreta testosterona de los testículos. La FSH actúa sobre las células de Sertoli y secreta inhibina B para la espermatogénesis. En las mujeres, la LH actúa sobre los ovarios para iniciar la producción de la hormona esteroide, y su aumento provoca la ovulación. La FSH actúa sobre las células de la granulosa e inicia el desarrollo folicular para la ovulación del folículo de Graaf maduro. La secreción de FSH y LH está bajo el control de la GnRH (28).

2.1.4 GH: la GH se secreta de los somatotropos en respuesta a la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) liberada del

hipotálamo. El 60 % circula libre y el 40 % unido a proteínas de unión a GH específicas (GHBP). La GH se une a los receptores de la hormona del crecimiento (GHR) provocando su dimerización, la activación de la tirosina quinasa JAK2 asociada a GHR y la fosforilación de tirosilo de JAK2 y GHR. Esto provoca el reclutamiento y/o activación de una variedad de moléculas de señalización, que incluyen MAP quinasas, sustratos del receptor de insulina (IRS), fosfatidilinositol 3 'fosfato quinasa (PI3K), diacilglicerol (DAG), proteína quinasa C (PKC), calcio intracelular y factores de transcripción STAT. Estas moléculas de señalización contribuyen a los cambios inducidos por la GH en la actividad enzimática, la función de transporte y la expresión génica que finalmente culminan en cambios en el crecimiento y el metabolismo. La liberación de GH está bajo doble control por parte del hipotálamo. La secreción de GH es estimulada por la GHRH pero suprimida por otro péptido hormonal, la somatostatina (también conocida como hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (GHIH)). El factor de crecimiento similar a la insulina1 (IGF1) proporciona retroalimentación negativa para inhibir la liberación de GH de los somatotropos. Las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) regulan positivamente la expresión del gen de la GH en los somatotropos. La GH actúa en casi todos los tipos de células. Sus principales dianas son los huesos y los músculos esqueléticos. Tiene efectos anabólicos. Estimula el crecimiento de casi todos los tejidos del cuerpo que son capaces de crecer (aumento del número de células). La GH también aumenta la tasa de síntesis de proteínas en la mayoría de las células del cuerpo y disminuye la tasa de utilización de glucosa en todo el cuerpo (acción diabetogénica). Además, aumenta la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo y aumenta los niveles de ácidos grasos libres en la sangre. Estimula además la producción de IGF1 a partir de los hepatocitos. El IGF1 media los efectos promotores del crecimiento de la GH en el esqueleto. IGF1 ejerce acciones directas tanto en el cartílago como en el hueso para estimular el crecimiento y la diferenciación. Estos efectos son cruciales para el crecimiento durante la niñez hasta el final de la adolescencia (28).

2.1.5 TSH: la secreción de TSH de los tirotrópos de la glándula se produce en respuesta a la hormona liberadora de tirotrófica del hipotálamo. La TSH se une a los receptores acoplados a proteína G en la membrana basolateral de las células foliculares tiroideas. Similar a FSH y LH, activa el sistema AC-PKA-AMPC para fosforilar varias proteínas, que a su vez logran las acciones fisiológicas finales. Esta TSH actúa sobre la glándula tiroidea para estimular la liberación de T3 y T4. La TSH se regula por los niveles sanguíneos de T3 y T4 (24–26).

2.2 Generalidades hipófisis posterior: Es de origen neural. A diferencia de la hipófisis anterior, la hipófisis posterior está conectada directamente al hipotálamo a través de un tracto nervioso (tracto nervioso hipotálamo-hipofisario). Secreta dos hormonas: oxitocina y hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. Las hormonas son sintetizadas por las neuronas magnocelulares

ubicadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Las hormonas se transportan en asociación con las proteínas neurofisinas a lo largo de los axones de estas neuronas para terminar en terminales nerviosas dentro de la hipófisis posterior (28).

2.2.1 Oxitocina: se secreta por células ubicadas en los núcleos paraventricular y supraóptico en el hipotálamo. Su mecanismo de acción lo realiza en las células mioepiteliales de las glándulas mamarias y los músculos uterinos (miometrio) en mujeres y células miofibroblasto en los túbulos seminíferos en hombres. Actúa sobre sus células diana a través de un receptor acoplado a proteína G, que activa la fosfolipasa C (PLC) que a su vez estimula el recambio de inositol fosfato (IP). Esto provoca un aumento de la concentración de calcio intracelular, que activa la maquinaria contráctil de la célula. Se libera en respuesta a una entrada neuronal aferente a las neuronas hipotalámicas que sintetizan la hormona. La succión y la estimulación uterina por la cabeza del bebé durante el parto son los principales estímulos para la liberación de oxitocina. Está sujeto a una regulación de retroalimentación positiva. Estimula la eyección de leche del pecho en respuesta a la succión (reflejo de eyección de leche). Provoca la contracción de las células mioepiteliales que rodean los conductos y alvéolos de la glándula y, por tanto, la expulsión de leche. La oxitocina también estimula la contracción uterina durante el trabajo de parto para expulsar al feto y la placenta (28).

2.2.2 ADH: se secreta por células ubicadas en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Su mecanismo de acción lo realiza en los túbulos contorneados distales renales y células del conducto colector y del músculo liso vascular. Actúa sobre sus células diana de forma similar a la oxitocina, a través de un receptor acoplado a proteína G, que activa la PLC que a su vez estimula el recambio de IP y provoca un aumento de la concentración de calcio intracelular que a su vez logra las acciones fisiológicas finales. El principal estímulo para la liberación de ADH es un aumento en la osmolalidad de la sangre circulante. Los osmorreceptores ubicados en el hipotálamo detectan este aumento y activan los núcleos paraventricular y supraóptico para liberar ADH. También se libera en respuesta a la hipovolemia. La ADH se une a los receptores V2 en el túbulo distal y los conductos colectores del riñón para regular al alza la expresión del canal de acuaporina en la membrana basolateral y aumentar la reabsorción de agua. Como sugiere su nombre, también actúa como vasoconstrictor al unirse a los receptores V1 en el músculo liso arteriolar (38).

3. Adenomas Hipofisarios

3.1 Generalidades: Los AH se definen tradicionalmente como tumores benignos de la hipófisis. Sin embargo, pueden exhibir un espectro de comportamientos clínicos que van desde lesiones indolentes estables hasta tumores agresivos, invasivos, inoperables y resistentes al tratamiento, que

causan una morbilidad significativa incluso cuando no son metastásicos. Como las células productoras de hormonas hipofisarias también son miembros de la familia de células neuroendocrinas, se ha propuesto un término novedoso para describir estas lesiones: "tumores neuroendocrinos hipofisarios" o PitNETs (39).

3.2 Epidemiología: Existen numerosos tipos de lesiones que pueden identificarse en la fosa hipofisaria (Tabla 2). Los AH son las lesiones más comunes en la silla turca, y representan el 10 % de todos los tumores del sistema nervioso central y el 25 % de las neoplasias intracraneales resecadas quirúrgicamente (40). El número de tumores identificados está aumentando debido a una mayor conciencia y mejores técnicas de imagen. Los estudios que utilizaron tomografía computarizada (TC) o imágenes por resonancia magnética (MRI) revelaron que aproximadamente el 20 % de las glándulas hipofisarias "normales" albergan una lesión incidental que mide 3 mm o más de diámetro. Estas lesiones se denominan incidentalomas hipofisarios. Del mismo modo, los estudios de autopsias han indicado que la verdadera prevalencia de adenomas hipofisarios puede estar más cerca del 30 % en personas de entre 50 y 60 años. La mayoría de estos tumores son pequeños y no funcionales, sin ser reconocidos ni causar ningún problema (23).

Mientras que la prevalencia estimada previa de AH era de alrededor del 17 % en la población general (3), estudios transversales recientes de Europa, Canadá y Argentina han demostrado una prevalencia de AH de 3 a 5 veces mayor, como se describe en la Tabla 3 donde los adenomas clínicamente relevantes en la población general, oscila entre 1 en 865 y 1 en 1322 personas, es decir aproximadamente 1:1.100 en la población general (41). Estos datos sugieren que la mayoría de los microadenomas hipofisarios descubiertos incidentalmente no crecen ni causan síntomas con el tiempo.

Los AHCNF representan aproximadamente el 30 % de los adenomas que llegan a la atención clínica y causan síntomas (debido al efecto de masa), y surgen de células de linaje gonadotropo en aproximadamente el 80 % de los pacientes (23). Los prolactinomas representan aproximadamente el 53 % de los adenomas hipofisarios y surgen de células del linaje lactotropo (42). En comparación con los hombres, las mujeres tienen aproximadamente 10 veces más probabilidades de desarrollar estos tumores y se diagnostican a una edad más temprana (30-37,5 años en mujeres en comparación con 38,5-47,5 años en hombres) (5-11). Los macroprolactinomas representan del 9 % al 27 % de todos los prolactinomas en mujeres frente al 50 % al 75 % de los prolactinomas en hombres (5-11). Los somatotropinomas representan aproximadamente el 12 % de los adenomas hipofisarios y surgen de células del linaje somatotropo. El 70 % de los somatotropinomas son macroadenomas en el momento del diagnóstico (43). Los corticotropinomas representan aproximadamente el 4 % de los adenomas hipofisarios y surgen de células del linaje corticotropo. Estos tumores son sustancialmente más comunes en mujeres que en hombres (8:1). El 90 % de los pacientes con corticotropinomas tienen microadenomas y presentan

signos y/o síntomas de exceso de cortisol (44). Los tirotropinomas representan aproximadamente el 1 % de los adenomas hipofisarios y surgen de células del linaje tirotropo. El setenta y cinco por ciento de estos tumores son macroadenomas (45,46).

Tabla 2. Tipos de lesiones que pueden ser identificados en la fosa hipofisaria. Obtenida y modificada de (5)

Categoría	Tipos de lesión
Adenoma hipofisario	<ul style="list-style-type: none"> - Adenomas Hipofisarios Clínicamente no Funcionantes - Prolactinoma - Adenoma productor ACTH - Adenoma productor GH - Adenoma productor gonadotropina - Adenoma productor TSH - Adenoma productor mixto
Hiperplasia hipofisaria	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia lactotropa - Hiperplasia corticotropa - Hiperplasia somatotropa - Hiperplasia gonadotropa - Hiperplasia tirotropa
Tumores benignos no adenomas	<ul style="list-style-type: none"> - Craneofaringioma - Meningioma - Pituicitoma
Tumores malignos	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores de células germinales - Linfoma - Cordoma - Carcinoma hipofisario - Metástasis
Otros tumores	<ul style="list-style-type: none"> - Histiocitosis de Langerhans - Germinoma supraselar - Hamartoma
Inflamatorio/infeccioso	<ul style="list-style-type: none"> - Hipofisitis linfocítica - Hipofisitis granulomatosa - Hipofisitis tuberculosa - Absceso - Necrosis
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Apoplejía hipofisaria - Aneurisma cerebral
Otro	<ul style="list-style-type: none"> - Quiste de Rathke - Quiste coloide - Quiste aracnoideo

- Quiste epidermoide
- Mucocele
- Silla turca vacía

ACTH: hormona adrecorticotropica GH: hormona del crecimiento TSH: hormona estimulante del tiroides.

Tabla 3. Epidemiología de Adenomas Hipofisarios. Datos obtenidos de estudios en la población general. Obtenida y modificada de (47).

Fuente	Prevalencia de AH	Tamaño poblacional	% Mujeres	% Macroadenomas	% Prolactinomas	% AH CN F	% Somatotropinomas	% Corticotropinomas
Al-Dahmani <i>et al.</i> , 2016 (48)	1/1128	945.061	62	56.9	41.0	48.0	6.5	4.5
Gruppetta <i>et al.</i> , 2013 (4)	1/1322	417.608	70	43.4	46.2	34.2	16.5	2.2
Agustsson <i>et al.</i> , 2015 (2)	1/865	321.857	62	54.8	47.1	35.8	11.8	5.4
Day <i>et al.</i> , 2016 (1)	1/1023	135.019	77	48	57.5	21.9	14.5	6.1
Fernandez <i>et al.</i> , 2010 (3)	1/1288	81.149	67	41.3	57.1	28.6	11.1	1.6
Daly <i>et al.</i> , 2006 (14)	1/1064	71.972	68	42.6	66.2	14.7	13.2	5.9
Fontana and Gaillard, 2009 (49)	1/1241	54.607	73	No disponible	56.0	30.0	9.0	5.0
Tritos and Miller, 2023 (47)	1/1106	2.027.273	68	47.8	53.0	30.5	11.8	4.4

3.3 Clasificación: Los AH se pueden clasificar de varias maneras, según el tamaño, la manifestación clínicamente funcional o silenciosa, el perfil de expresión hormonal o de citoqueratinas, la definición de mutaciones somáticas y las características histológicas. La versión más extendida y utilizada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud OMS, que

recientemente se ha actualizado desde la edición de 2004, donde se utilizaban marcadores de citodiferenciación como clasificador principal. En la clasificación de 2017 hay dos cambios prácticos: uno es que el término "adenoma atípico", que se utilizó para predecir patológicamente los casos con mal pronóstico, es completamente eliminado y el otro cambio es la introducción de un sistema de clasificación más preciso basada en el linaje celular, el uso de inmunohistoquímica (IHC) para factores de transcripción y producción de hormonas (50). Aunque hay problemas al diagnosticar casos reales al utilizar esta clasificación.

Tabla 4. Variaciones histológicas de los adenomas hipofisarios en la clasificación de la OMS de 2017. Obtenida y modificada de (50).

Tipo de adenoma	Variante morfológica	Hormonas hipofisarias y otros inmunomarcadores	Factores de transcripción y otros cofactores
Somatotropinoma	Somatotropinoma densamente granuloso	GH ± PRL ± sub unidad α LMWCK (perinuclear o difuso)	PIT1
	Somatotropinoma escasamente granuloso	GH ± PRL CK (en punto-cuerpo fibroso)	PIT1
	Adenoma mammosomatotrofo	GH ± PRL ± sub unidad α	PIT1, ERα
	Adenoma mixto somatotropo-lactotrofo	GH ± PRL (en diferentes células) ± sub unidad α	PIT1, ERα
Prolactinoma	Prolactinoma escasamente granuloso	PRL	PIT1, ERα
	Prolactinoma densamente granuloso	PRL	PIT1, ERα
	Adenoma de células madre acidófilas	PRL ± GH, LMWCK (cuerpo fibroso)	PIT1, ERα
Tirotropinoma		β-TSH, sub unidad α	PIT1 GATA2
Corticotropinoma	Corticotropinoma densamente granuloso	ACTH, LMWCK (difuso)	T-PIT
	Corticotropinoma escasamente granuloso	ACTH, LMWCK (difuso)	T-PIT
	Adenoma de células de Crooke	ACTH, LMWCK (en anillo)	T-PIT
Gonadotropinoma		β-FSH, β-LH, sub unidad α	SF1, GATA2, ERα
Adenoma de células nulas		Sin marcadores	Ninguno

Adenoma plurihormonal	Adenoma Plurihormonal positivo	PIT1	GH, PRL, β -TSH, \pm sub unidad α	PIT1
	Adenoma con inmunohistoquímica combinada inusual		Varios	

GH: hormona de crecimiento, **PRL:** prolactina, **LMWCK:** citoqueratina de bajo peso molecular, **PIT1:** factor de transcripción del homeodominio de la clase POU específico de la hipófisis, **ER α :** receptor de estrógeno α , **β -TSH:** sub unidad beta de la hormona estimulante de la tiroides **GATA-2:** miembro de la familia GATA de proteínas reguladoras de la transcripción de zinc, **T-PIT:** miembro de la familia T-box TBX19, **β -FSH:** sub unidad beta de la hormona folículo estimulante, **β -LH:** sub unidad beta de la hormona luteinizante, **SF1:** factor esteroideogénico 1.

3.3.1 Somatotropinoma: son lesiones benignas que surgen de las células del linaje PIT1 de la hipófisis anterior que expresan, almacenan y secretan la GH. La causa clásica de acromegalia o gigantismo. A menudo surgen en las alas laterales de la glándula. Representan del 10 al 15 % de los AH. Las imágenes por resonancia magnética potenciadas en T1 muestran una estructura selar hipointensa en relación con la glándula normal. Se puede observar invasión del seno esfenoides o cavernoso o extensión supraselar para dar la característica forma de muñeco de nieve (51). Las lesiones no mejoran o mejoran lentamente. Macroscópicamente, los adenomas somatotropos son lesiones suaves de color tostado a gris. Microscópicamente, los adenomas somatotropos se presentan en dos variantes principales: densamente y escasamente granulados (Figura 5) (31).

Somatotropinoma densamente granulado: son el hallazgo más común y están compuestos por células eosinófilas grandes, redondas con núcleos esféricos y nucléolos prominentes que se parecen mucho a las células somatotropas. Son inmunopositivos de forma difusa y fuerte para la GH y también pueden expresar de manera variable PRL y, con menor frecuencia, TSH. Los núcleos son fuertemente inmunopositivos para PIT1. Ultraestructuralmente, contienen un retículo endoplasmático bien desarrollado, un complejo de Golgi prominente y numerosos gránulos secretores grandes (300-600 nm) que contienen GH y que se distribuyen por todo el citosol. La GH se expresa en toda la lesión. La inmunotinción con anticuerpo CAM5.2 contra la citoqueratina (predominantemente citoqueratina 8) revela un patrón citosólico difuso (31).

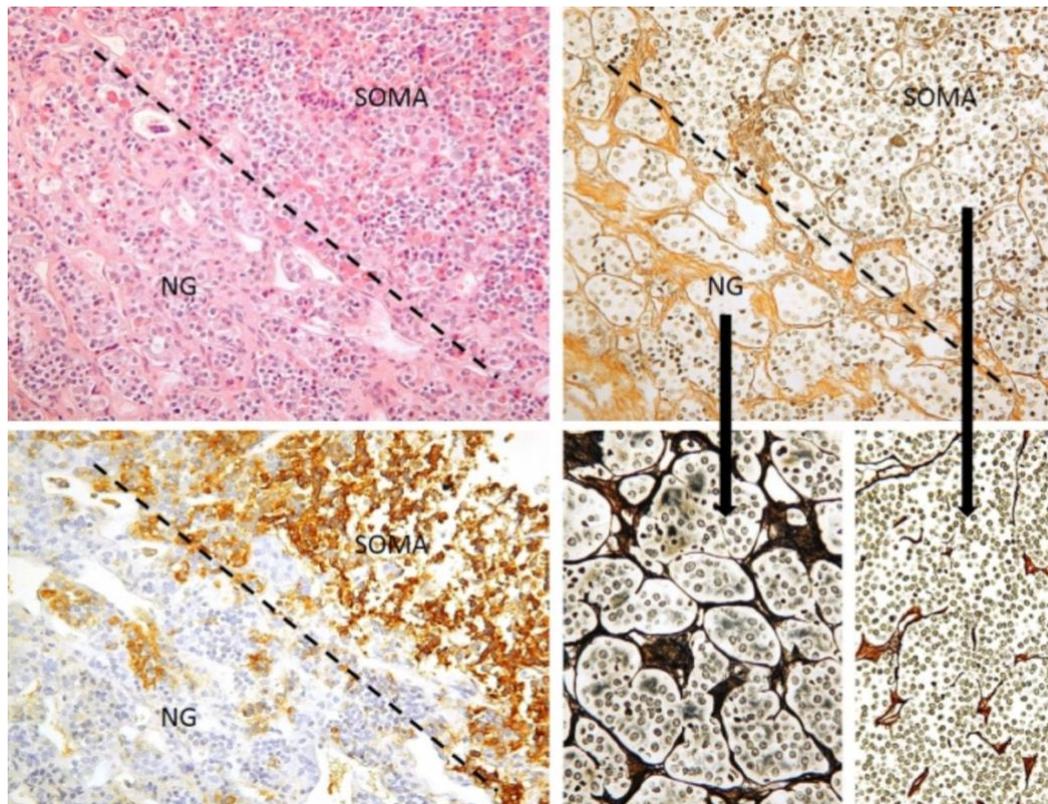


Figura 5. Interfaz entre la glándula anterior normal (NG) y el adenoma somatotropo (SOMA). Arriba a la izquierda Tinción con HE (Hematoxilina-Eosina). Arriba y abajo a la derecha tinción de reticulina. Obtenido de (52).

Somatotropinoma escasamente granuloso: son menos comunes y están compuestos por láminas de células cromóforas poco cohesivas que a menudo contienen núcleos pleiomórficos excéntricos. Son inmunopositivos débil y focalmente para la GH y los núcleos son inmunopositivos para PIT1. También pueden expresar de forma variable PRL y, con menor frecuencia, TSH. Contienen además densos depósitos yuxtanaucleares de citoqueratina de bajo peso molecular, denominados cuerpos fibrosos que aparecen como inclusiones esféricas pálidas en la tinción con HE y son fuertemente inmunopositivos con anticuerpos CAM5.2 contra la citoqueratina (predominantemente citoqueratina 8) (Figura 6). Ultraestructuralmente, contienen pocos gránulos pequeños (100-250 nm) que contienen GH que se alinean a lo largo de la membrana plasmática. La distribución de los gránulos que contienen citoqueratina y GH se segregan conjuntamente con el tipo de variante del tumor, por lo que la presencia de cuerpos fibrosos es una característica diagnóstica (31).

Existe una creciente evidencia de que los somatotropinomas densamente granulados y los escasamente granulados se comportan de manera diferente, siendo los escasamente granulados más grandes, más comunes en pacientes mujeres más jóvenes, más proliferativos (con marcadores de proliferación celular MIB1 más altos) y con una mayor capacidad para invadir las estructuras circundantes (53). Algunos estudios han encontrado que los escasamente granulados responden peor al tratamiento con somatostatina que los

densamente granulados (54), aunque no está claro el alcance del impacto del subtipo de tumor en el comportamiento.

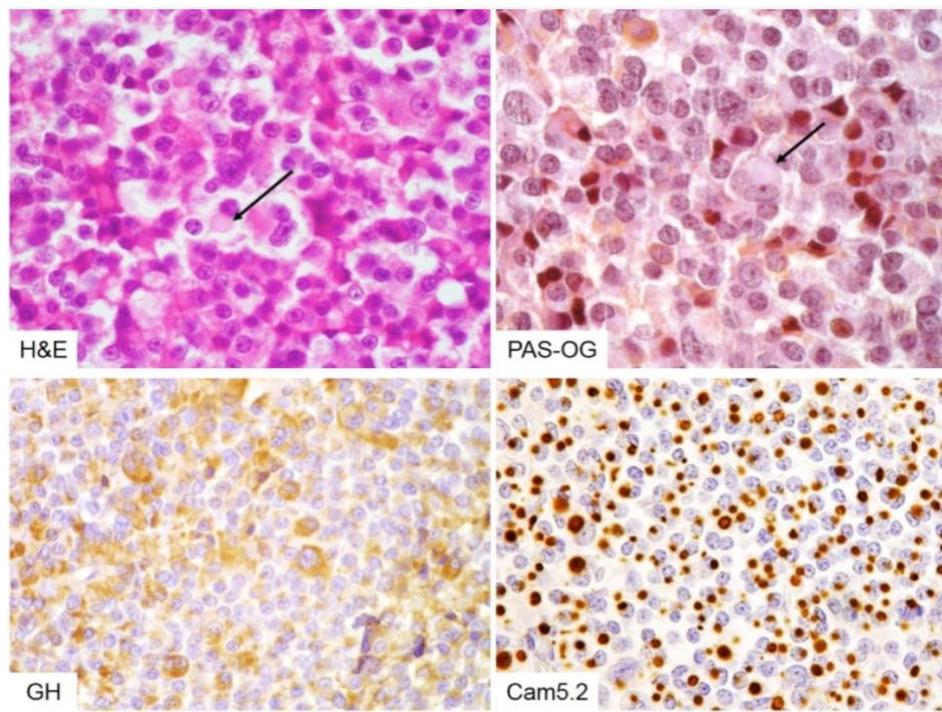


Figura 6. Adenoma somatotropo escasamente granulado. Las células son pleomórficas y cromóforas en la tinción HE (arriba a la izquierda) y en la histoquímica PAS-OG (arriba a la derecha). Los cuerpos fibrosos pueden verse como discos pálidos en el citoplasma en las tinciones de rutina (flechas). Como su nombre lo indica, las células escasamente granuladas muestran una expresión débil e irregular de GH (abajo a la izquierda) y su citoesqueleto de queratina se altera y se condensa en una estructura globular paranuclear: el cuerpo fibroso (abajo a la derecha). Obtenido de (52).

Adenoma mamosomatotropo: tumores raros monomorfos, están compuestos por un solo tipo de células mamosomatotropas, que es la célula progenitora común de la que derivan las células lactotropas y somatotropas. Expresa tanto GH como PRL, pero clínicamente es más manifiesta la acromegalia que la hiperprolactinemia. Presentan un crecimiento lento y en la mayoría de los casos son micro o macroadenomas intraselares (55).

Adenoma mixto somatotropo-lactotropo tumores bimorfos compuestos por dos células diferentes: lactotropas y somatotropas. Las células densamente granuladas son las productoras de GH y las escasamente granuladas las productoras de PRL. En general, presentan un crecimiento lento y sólo en un 30 % de los casos son invasivos (56).

3.3.2 Prolactinoma: adenoma derivado del linaje PIT1 que expresa principalmente prolactina y que contiene gránulos secretores ultraestructurales característicos que demuestran una "exocitosis fuera de lugar". Son los

adenomas hipofisarios secretores de hormonas más comunes. Se distinguen dos tipos según su granularidad: escasa y densamente granulada. Un tercer subtipo, muy raro, es el llamado adenoma de células madres acidófilas. Los prolactinomas en las mujeres suelen detectarse a una edad más temprana y de menor tamaño que en los hombres. Esto se ha atribuido al síndrome clínico asociado con estos tumores en las mujeres, pero algunas observaciones sugieren que los macroadenomas lactotropos en los hombres pueden ser biológicamente diferentes y comportarse de manera más agresiva. El adenoma lactotropo funcional típico consta de láminas de células acidófilas o cromóforas, que son más pequeñas que en otros adenomas (incluso en pacientes no expuestos a agonistas dopaminérgicos). En los que responden a los fármacos, los efectos morfológicos pueden ser sorprendentes, lo que da como resultado una granularidad reducida, un citoplasma encogido y núcleos hipercromáticos condensados. La mayoría de los tumores son del subtipo escasamente granulada caracterizado por citoplasma cromóforo y restricción de la IHC de la prolactina al aparato de Golgi, lo que da como resultado un patrón de prolactina polarizado o en forma de casquete. Los tumores densamente granulados muestran un patrón difuso y son acidófilos. El tumor escasamente granulada puede estar asociado con calcificaciones esféricas (cuerpos de psammoma) o depósito de amiloide. El adenoma de células madre acidófilas es raro y su estado nosológico aún no se ha definido con mayor precisión. Se considera que es más propenso a la recurrencia que otros adenomas (57).

3.3.3 Tirotropinoma: Neoplasia derivada del linaje PIT1 que expresa principalmente TSH y contiene gránulos típicos de tipo TSH en microscopía electrónica. Son raros (~1 % de todos los adenomas hipofisarios). Generalmente surgen en la quinta década y se presentan como macroadenomas funcionales que resultan en bocio difuso e hipertiroidismo. El hipotiroidismo primario prolongado puede provocar adenomas tirotróficos a través de hiperplasia tirotrófica. Histológicamente comprenden láminas de células cromóforas, anguladas o alargadas, a menudo acompañadas de fibrosis. La tinción para beta-TSH suele ser irregular. Las células tumorales también expresan GATA2 y PIT1 (58).

3.3.4 Corticotropinoma: tumores derivados del linaje T-PIT que producen ACTH almacenada en gránulos de ACTH ultraestructuralmente típicos. Son las neoplasias definitorias de la enfermedad de Cushing. Están compuestos de células profundamente basófilas (PAS positivas) con citoplasma granular y núcleos redondos; estos comprenden el subtipo densamente granulada de adenoma de ACTH. La mayoría de los tumores surgen en mujeres en la cuarta o quinta década; Los tumores prepuberales son raros y se distribuyen equitativamente entre los sexos, con un ligero predominio masculino. Los tumores escasamente granulados son débilmente basófilos o cromóforos, y los individuos pueden carecer de un fenotipo de Cushing manifiesto (“adenomas

corticotropos silenciosos”). El patrón de citoqueratina en los adenomas de Cushing típicos es difuso. Sin embargo, pueden mostrar el "cambio hialino de Crooke", interpretado clásicamente como una manifestación morfológica del exceso de cortisol sistémico en corticotropos no neoplásicos. Por lo tanto, este cambio se observa en los acinos intactos adyacentes a un adenoma corticotropo típico y da como resultado una acumulación de citoqueratinas en forma de anillo (Figura 7). Si están presentes en muchas células de adenoma, estos tumores se denominan "adenomas de células de Crooke", y posiblemente representen un subgrupo con un resultado adverso y una presentación silenciosa. La IHC de todos los adenomas corticotropos muestra una fuerte positividad para T-PIT nuclear. Los tumores densamente granulados muestran una fuerte expresión difusa de ACTH citoplásmica, mientras que los tumores cromófobos muestran sólo una positividad parcheada. La "unidad patológica mínima" de la enfermedad de Cushing es la hiperplasia corticotropa. Esto se define como una distensión de los acinos adenohipofisarios normales por una población homogénea de corticotropos que no conduce a una ruptura completa del borde acinar de la reticulina (59).

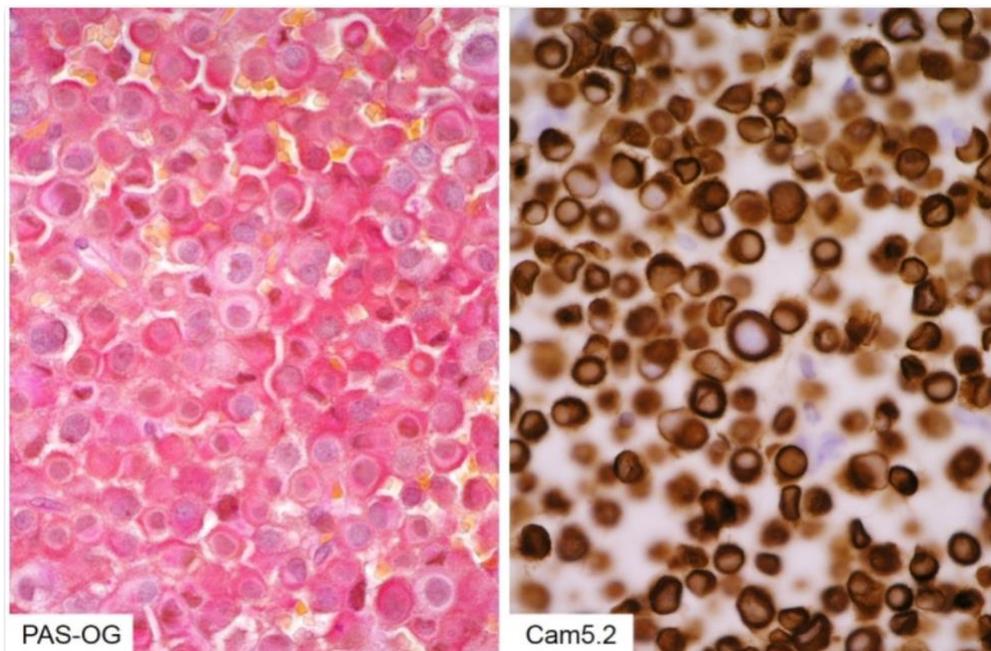


Figura 7. Histología del adenoma de células de Crooke. En estos adenomas corticotropos, el cambio de células de Crooke se observa en las células tumorales, en lugar de los corticotropos no neoplásicos. Esto es claramente evidente en la histoquímica PAS-OG, donde el anillo hialino desplaza los gránulos profundamente basófilos (izquierda). También se refleja en el patrón denso de citoqueratina en forma de anillo (derecha). Obtenido de (17).

3.3.5 Gonadotropinomas: Adenomas hipofisarios derivados de SF1 que expresan células adenohipofisarias que producen principalmente FSH o LH y gránulos secretores típicos. Los adenomas gonadotropos clásicos son adenomas cromófobos con un patrón de crecimiento que puede incluir papilas y

pseudorosetas perivasculares. Aunque todas las células tumorales expresan SF1 nuclear, la FSH y la LH están restringidas a grupos de células que a menudo demuestran una polarización sorprendente hacia la luz vascular en ejemplos bien diferenciados. Los adenomas gonadotropos suelen ser endocrinológicamente silenciosos y, por tanto, se presentan como macroadenomas con compresión del quiasma óptico o invasión del seno cavernoso. A menudo se les llama AHCNF, pero cabe señalar que los adenomas de otros linajes también pueden ser clínicamente "no funcionales" (por ejemplo, adenomas corticotropos o somatotropos silenciosos). Los tumores raros funcionalmente activos en mujeres en edad reproductiva pueden estar asociados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (59).

3.3.6 Adenoma de células nulas: neoplasias derivadas de células endocrinas adenohipofisarias que no pueden asignarse a ningún subtipo específico según el factor de transcripción, la hormona o las características ultraestructurales. Estos tumores son cromóforos y suelen mostrar un patrón de crecimiento difuso. La creciente sensibilidad y especificidad de las técnicas inmunohistoquímicas para la detección de hormonas y factores de transcripción hipofisarios hacen este un subgrupo de diagnóstico cada vez más reducido. La distinción de este subtipo de tumores endocrinos raros que no se derivan de células adenohipofisarias (paraganglioma, carcinoma endocrino metastásico) es importante, pero puede resultar difícil (55).

3.3.7 Adenomas plurihormonales: una proporción significativa de AH muestra inmunorreactividad para más de una hormona. Las combinaciones más habituales son la asociación de GH y prolactina, o GH, prolactina con hormonas glicoproteicas, observada en adenomas somatotropos. Combinaciones menos habituales serían TSH y prolactina, y ACTH, GH con prolactina entre otras (60). La clasificación de estos casos debe basarse en la integración de datos morfológicos y la forma de presentación clínica.

4. Adenomas Hipofisarios Clínicamente No Funcionantes

4.1 Generalidades: son neoplasias benignas que se originan en las células adenohipofisarias y no se asocian con evidencia clínica de hipersecreción hormonal (61). Constituyen un grupo grande y heterogéneo, que representa una proporción considerable (15 % a 54 % en diferentes series) de todos los adenomas hipofisarios (Tablas 3 y 4).

4.2 Epidemiología: La prevalencia de los AHCNF es variable y a menudo se basa en autopsias o series de imágenes por MRI. Datos de Europa, América del Norte y del Sur han estimado que la prevalencia es de 7 a 41,3 casos por 100.000 habitantes (62). Es probable que esto sea una subestimación de la prevalencia real, ya que muchos no se diagnostican hasta que son lo

suficientemente grandes como para causar un efecto de masa o se descubren accidentalmente. Los datos son discordantes sobre el predominio de género y el pico de aparición se produce entre la cuarta y la octava década. Un estudio poblacional reciente realizado en Corea del Sur mostró una incidencia anual de 3,5 casos/100.000 habitantes, que es notablemente más alta que las incidencias anuales reportadas anteriormente en otros países, como Suecia, Finlandia y Argentina (63). Estas diferencias pueden estar relacionadas con factores genéticos y ambientales en las poblaciones asiáticas o con la heterogeneidad entre estudios y también pueden reflejar el buen acceso local a evaluaciones de diagnóstico mediante resonancia magnética y tomografía computarizada.

Tabla 5. Prevalencia y datos demográficos de adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes en estudios poblacionales. Obtenido y modificado de (62).

Fuente	Prevalencia por 100.000	Mujer/hombre	Macroadenomas n (%)	AHCNF (%)	Edad (años)
Day et al., 2016 (1)	21.48	19/10	28 (96.6)	18.8	Media ± (DE) 68.7± 13.5
Agustsson et al., 2015 (2)	41.32	99/104	151 (74.4)	43	Mediana (rango) 57 (13-88)
Fernandez et al., 2010 (3)	22.1	6/12	12 (66.7)	28.5	Mediana (rango) 51.5 (19-79)
Gruppetta et al., 2013 (4)	25.8	119/27	70 (64.8)	34.2	Mediana (rango) 47 (18-84)
Daly et al., 2006 (14)	13.8	3/7	9 (90)	14.7	Mediana (rango) 61.5 (41-86)
Tjörnstrand et al., 2014 (15)	22	135/185	262 (82)	54.1	
Al-Dahmani et al., 2016 (48)	41.3	385/215	269 (70)	48	Media ± (DE) 52.1 ± 16.8
Fontana and Gaillard, 2009(49)	23.8		13 (100)	29.5	

Tritos and Miller, 2023 (47)			(47.8)	30.5	
Raappana et al., 2010 (64)	22.2-26.5	1.2	126 (82)	37	Mediana (rango) 60 (49-70)

DE: desviación estándar

4.3 Clasificación: Los AHCNF se pueden clasificar según su perfil de hormona hipofisaria y factor de transcripción, según lo definido por la clasificación de tumores endocrinos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 (65). Los tumores que expresan una o más hormonas de la hipófisis anterior o sus factores de transcripción con IHC pero que no secretan hormonas a un nivel clínicamente relevante pueden denominarse adenomas hipofisarios silenciosos (5). Como consecuencia, la definición de "adenoma de células nulas" ahora se limita a un tumor adenohipofisario primario excepcionalmente raro que muestra inmunonegatividad para todas las hormonas adenohipofisarias, así como para los factores de transcripción específicos del tipo celular. Se ha propuesto utilizar el término "totalmente silencioso" cuando un paciente con AHCNF presenta concentraciones séricas basales y estimuladas de las hormonas correspondientes dentro del rango normal y no existen signos o síntomas clínicos que puedan atribuirse a un exceso hormonal (66). El término "clínicamente silencioso" puede usarse cuando los AHCNF secretan productos hormonales que causan una elevación de la concentración sérica pero que no producen signos o síntomas clínicos de hipersecreción hormonal (13). Algunos casos se denominan adenomas "susurrantes" con síntomas y signos clínicos dudosos, leves y a menudo pasados por alto (67).

Más del 45 % de los AHCNF muestran inmunotinción positiva para las subunidades α y β de la LH así como para la subunidad β de la FSH - y, por lo tanto, son en realidad adenomas de células gonadotropas o gonadotropinomas. De acuerdo con su linaje celular, la inmunotinción de gonadotropinomas son positivos para SF1 y son negativos para PIT1, ambos factores de transcripción cruciales para la citodiferenciación hipofisaria. Una pequeña proporción de AHCNF, quizás no más del 10 %, presentan inmunotinción para ACTH, GH, PRL o TSH y, por lo tanto, se denominan corticotropos silenciosos, somatotropos, lactotropos o tirotrpinomas, respectivamente (Tabla 6). No es infrecuente que estos adenomas silenciosos inmunotiñan para más de una hormona, y se conocen como adenomas plurihormonales (68). Los AHCNF expresan receptores somatostatinérgicos y/o dopaminérgicos en proporciones variables (69). El índice proliferativo se establece mediante inmunotinción de la muestra tumoral con un anticuerpo monoclonal contra una proteína nuclear conocida como Ki-67, que se expresa únicamente en células en proliferación (70). El índice Ki-67 generalmente se expresa como el porcentaje de núcleos que se inmunotiñan positivamente con el anticuerpo, y aunque puede llegar al 50 % en

tumores muy agresivos como el glioblastoma multiforme, suele ser del 1 al 3 % en AH.

Tabla 6. Fenotipificación inmunohistoquímica de adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. Obtenido y modificado de (68).

Tipo de adenoma	Frecuencia	Inmunohistoquímica
Adenoma de células nulas	30-40 %	Negativa para todos los marcadores
Gonadotropinoma	40-50 %	Positiva para β LH y/o β FSH, subunidad α y SF1. Negativo para PIT1
Adenoma silencioso	5-10 %	
ACTH		Positivo para ACTH. Negativo para SF1 y PIT1
PRL		Positivo para PRL y PIT1. Negativo para SF1
GH		Positivo para GH y PIT1. Negativo para SF1
TSH		Positivo para y PIT1. Negativo para SF1

β -LH: sub unidad beta de la hormona luteinizante, **β -FSH:** sub unidad beta de la hormona folículo estimulante, **SF1:** factor esteroideogénico 1, **PIT1:** factor de transcripción del homeodominio de la clase POU específico de la hipófisis, **ACTH:** hormona adrenocorticotropica, **PRL:** prolactina, **GH:** hormona de crecimiento, **TSH:** hormona estimulante de la tiroides

4.3.1 Adenomas de células nulas y adenomas gonadotropos silenciosos: Anteriormente se malinterpretaba que los adenomas de células nulas y los adenomas gonadotropos silenciosos eran el mismo tipo de tumor. La estandarización de la inmunotinción para SF-1 como herramienta en el diagnóstico de lesiones hipofisarias ha demostrado que muchos adenomas inmunonegativos para LH/FSH son, de hecho, adenomas gonadotropos silenciosos (71), que comprenden casi el 80 % de los AHCNF resecados. La distinción entre los adenomas gonadotropos silenciosos y adenomas de células nulas es de relevancia clínica porque los verdaderos adenomas de células nulas son raros y probablemente sean más invasivos y agresivos que los gonadotropos silenciosos (72). Además, estos raros casos de "adenomas de células nulas" pueden requerir un amplio panel de IHC para excluir una metástasis selar de un tumor neuroendocrino (NET) de otro órgano. Varios marcadores pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial entre un AHCNF y un NET metastásico en la región selar.

4.3.2 Adenomas corticotropos silenciosos (ACS): se caracterizan por la ausencia de características clínicas del síndrome de Cushing, junto con una secreción circadiana de cortisol normal (totalmente silenciosa) o ACTH elevada (clínicamente silenciosa) (73). Actualmente representan aproximadamente el 15 % de los AHCNF una proporción subestimada, ya que la IHC para el factor de transcripción T-PIT, un marcador de diferenciación de corticotropos que

regula el linaje de POMC que da origen a los corticotropos, todavía no está ampliamente disponible (74). Se presentan como macroadenomas asociados con síntomas relacionados con el efecto masa. Muestran preponderancia femenina, son más frecuentes adenomas gigantes y se asocian más a menudo con una marcada invasión del seno cavernoso (73). Es importante destacar que la presencia de múltiples microquistes en secuencias de resonancia magnética hipofisaria potenciadas en T2 en un AHCNF tiene una alta especificidad (> 90 %) para el subtipo corticotropo. Histológicamente, los ACS se pueden dividir en tipo 1 (densamente granuloso), tipo 2 (escasamente granuloso) y adenoma de células de Crooke. Los ACS de tipo 1 muestran una fuerte inmunorreactividad de ACTH, mientras que los ACS de tipo 2 se parecen al raro adenoma corticotropo cromóforo y muestran una inmunorreactividad de ACTH débil y focal. Los ACS de tipo 2 parecen ser más comunes y es probable que muestren una mayor expresión de factores de migración y proliferación en comparación con los ACS de tipo 1 (65). El adenoma de células de Crooke clínicamente silencioso es un subtipo raro pero muy agresivo, ya que conlleva un riesgo significativo de morbilidad.

Dado que los ACS no son funcionales, un punto importante a tener en cuenta es la ausencia de hialinización de Crooke en la glándula hipofisaria circundante normal, ya que no hay exposición a niveles elevados de glucocorticoides circulantes para promover depósitos hialinos de filamentos de citoqueratina en el citoplasma de los corticotropos normales (75).

Se ha descrito la transformación de un tumor corticotropo silencioso en enfermedad de Cushing, aunque aún no se comprende bien el mecanismo implicado en este fenómeno (76,77). Se ha propuesto que las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Cushing dependen del procesamiento de la prohormona POMC en los corticotropos. La prohormona convertasa 1/3 (PC1/3) participa en el procesamiento postraduccional de POMC en ACTH madura y biológicamente activa. Los ACS muestran una disminución en la expresión de PC1/3 asociada con una regulación negativa de los genes PC1/3 en comparación con los adenomas corticotropos asociados con la enfermedad de Cushing (78). Una hipótesis atractiva y más probable involucra mecanismos epigenéticos: la hipermetilación del ADN de las regiones reguladoras podría conducir a una expresión reducida de transcripciones POMC que perjudicarían la producción de ACTH secretada. Se observaron diferencias en el estado de metilación al comparar los tumores hipofisarios secretores de ACTH y los ACS el segundo promotor estaba altamente metilado en los ACS, parcialmente desmetilado en el tejido hipofisario normal y altamente desmetilado en los tumores hipofisarios y ectópicos secretores de ACTH (79).

4.3.3 Adenomas somatotropos silenciosos: son tumores inmunorreactivos para PIT1 y GH sin signos clínicos y biológicos de acromegalia. Representan aproximadamente del 2 al 4 % de todos los adenomas hipofisarios en series de casos quirúrgicos (80). Los pacientes con adenomas somatotropos silenciosos

generalmente presentan niveles preoperatorios normales de GH e IGF1, pero ha habido pocos informes de casos "clínicamente silenciosos", con GH sérica no suprimible y niveles elevados de IGF1 (81).

De manera similar a los adenomas somatotropos secretores, los adenomas somatotropos silenciosos se clasifican en tipos densamente granulados y escasamente granulados, según la presencia y el patrón de tinción de citoqueratina de bajo peso molecular. Más del 50 % de los casos de adenomas somatotropos silenciosos constituyen adenomas mixtos de GH-PRL, una proporción dos veces mayor que la de los adenomas somatotropos que causan acromegalia (82). A diferencia de los tumores somatotropos clínicamente funcionales, los silenciosos suelen estar escasamente granulados, con un comportamiento más agresivo y una menor respuesta a la terapia con análogos de la somatostatina (83). Además, los adenomas somatotropos silenciosos son más frecuentes en mujeres, se presentan a una edad más temprana, son más grandes, más invasivos y recurren antes y con mayor frecuencia que sus homólogos secretores (55).

4.3.4 Adenomas tirotropos silenciosos: suelen presentar expresión de subunidad α y β de TSH, y PIT1 en IHC de manera variable (84). Son más frecuentes en comparación con sus contrapartes funcionales y parecen comportarse de manera similar con respecto a los resultados del tratamiento y las tasas de recurrencia (85). Estos resultados muestran que, aunque los adenomas tirotropos silenciosos tienden a ser tumores grandes e invasivos, se pueden lograr buenos resultados generales con bajas tasas de complicaciones (86).

4.3.5. Adenomas lactotropos silenciosos: son raros. La tinción de prolactina positiva por IHC sin signos clínicos de hiperprolactinemia generalmente se encuentra concomitantemente con tinción positiva para GH (adenoma mixto somatotropo-lactotropo silencioso) (83). También pueden expresar ER α en inmunotinción (87).

4.3.6 Adenomas plurihormonales: Según la clasificación de la OMS de 2017, los adenomas plurihormonales se pueden clasificar según la expresión de su factor de transcripción en dos grupos: 1) "adenomas positivos para PIT1" (anteriormente conocidos como adenomas hipofisarios silenciosos de subtipo 3); y 2) plurihormonales con más de un factor de transcripción, denominados "adenomas plurihormonales con combinaciones inmunohistoquímicas inusuales" (PAWUC) (31). Los adenomas plurihormonales positivos para PIT1 son una entidad distinta, con un comportamiento supuestamente agresivo. Curiosamente, estos tumores pueden presentar síntomas clínicos de exceso hormonal, como acromegalia, hipertiroidismo o hiperprolactinemia marcada (34) y se debe tener en cuenta el diagnóstico de adenoma plurihormonal positivo para PIT1 en caso de tumores AHCNF grandes e invasivos en pacientes jóvenes,

particularmente aquellos que muestran TSH y, a menudo, reactividades menores para PRL y GH, así como atipia citológica junto con un índice de marcado Ki-67 elevado (88). Los PAWUC también se caracterizan por un comportamiento agresivo y tasas más altas de invasión del seno cavernoso.

4.4. Presentación clínica: El espectro clínico varía desde la ausencia de manifestaciones clínicas de hipersecreción hormonal que generalmente resulta en un retraso diagnóstico significativo y, por lo tanto, es posible que los AHCNF no se diagnostiquen hasta que causen efectos de masa en las estructuras circundantes, causando síntomas como dolores de cabeza, trastornos visuales y/o disfunción de los nervios craneales (62). El tiempo estimado de retraso diagnóstico es de $1,96 \pm 2,9$ años (89). Otras manifestaciones son deficiencias hormonales o hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario y, con menor frecuencia, apoplejía hipofisaria (90). Además, algunos casos pueden diagnosticarse de manera incidental mediante estudios de imagen realizados con otros fines, el llamado incidentaloma hipofisario (3,7-14,1 %) (91).

4.4.1 Manifestaciones neurológicas:

Alteraciones visuales: Causadas por la extensión supraselar del adenoma que comprime el quiasma óptico, es el síntoma neurooftalmológico más común (92). Los diferentes tipos de defectos visuales dependen del grado y del sitio de compresión del nervio óptico. Ambos ojos suelen verse afectados, aunque una proporción importante de pacientes pueden tener problemas unilaterales o altitudinales en un 33 y un 16 % de los casos, respectivamente (93). Sin embargo, el defecto típico del campo visual asociado con los tumores hipofisarios es la hemianopsia bitemporal, reportada en aproximadamente el 40 % de los pacientes (94). Ocurre cuando el cuerpo del quiasma (que está compuesto por las fibras nasales que se cruzan de cada nervio óptico) es comprimido por la glándula agrandada. Los diferentes sitios de compresión explican diferentes patrones de pérdida de campo que puede ser uni-, bi-lateral o incluso central. El defecto puede ser completo, involucrando todo el hemicampo o parcial, generalmente comenzando superiormente y progresando inferiormente, dependiendo del grado de compresión nerviosa. Las compresiones anteriores pueden causar escotomas centrales y defectos del campo visual, mientras que las lesiones posteriores pueden implicar los tractos ópticos produciendo una hemianopsia homónima (62).

La asimetría es un hallazgo común en las pruebas de campo visual posiblemente atribuido a una tensión diferente de la fibra nerviosa entre las fibras nerviosas nasales y temporales de los ojos bilaterales. En el caso de una compresión severa y prolongada, una disminución en la agudeza visual puede desarrollarse. En raras ocasiones, anomalías pupilares, atrofia óptica y papiledema pueden ocurrir. A menudo la aparición del déficit visual es gradual y no es notada por el paciente durante varios meses. La duración media de los

síntomas visuales antes del diagnóstico es de 6,5 meses y la edad avanzada es el único factor asociado con un diagnóstico tardío (95).

Cefalea: es el segundo síntoma neurológico más común, ocurren en 19-75 % de los pacientes con tumores hipofisarios, independientemente del tamaño (96). En una serie de casos retrospectivos de AHCNF descubiertos incidentalmente, el dolor de cabeza estuvo presente en aproximadamente el 20 % de los casos (97). Aunque no siempre está claro si el dolor de cabeza que se presenta está relacionado con el tumor, los mecanismos propuestos para el dolor de cabeza incluyen aumento de la presión intraselar, estiramiento de los receptores del dolor de la membrana dural y activación de las vías del dolor del trigémino (62).

Apoplejía hipofisaria: La hemorragia repentina en un adenoma hipofisario es rara (8 %) (98). Provoca la aparición aguda de cefalea intensa asociada con alteraciones visuales y puede ocurrir en todos los tipos de tumores hipofisarios, aunque algunas series sugieren que la apoplejía hipofisaria podría ser más común en los AHCNF que en otros subtipos de adenomas (98,99). Se ha sugerido que la combinación del alto metabolismo de los adenomas hipofisarios combinado con su suministro de sangre especial los haría más propensos a sufrir eventos vasculares (100). La apoplejía hipofisaria puede ocurrir sin un factor de riesgo identificado, pero también se ha informado que está relacionada con el embarazo, el uso de anticoagulantes, procedimientos quirúrgicos, así como en asociación con pruebas dinámicas, como la TRH, GnRH y pruebas de estimulación de la tolerancia a la insulina (101). El riesgo real a largo plazo de apoplejía en los AHCNF no se ha definido claramente. Es una complicación aguda grave del adenoma hipofisario, caracterizada por un síndrome de dolor de cabeza agudo, frecuentemente asociado con un trastorno visual debido a la compresión del quiasma o la afectación oculomotora. En más de dos tercios de los casos, se asocia con deficiencia de hormonas hipofisarias, y especialmente del eje corticotropo (99). Históricamente, la apoplejía era una indicación sistemática para la cirugía; Sin embargo, la publicación de informes de mejoría clínica espontánea ha llevado a algunos autores a proponer una actitud más conservadora en algunos pacientes seleccionados (102). El manejo de la apoplejía debe ser multidisciplinario: neurocirujano, neurorradiólogo, endocrinólogo y oftalmólogo. Se recomienda el ingreso en un departamento de neurocirugía o endocrinología en proximidad inmediata de un centro de neurocirugía. Como casi siempre hay déficit del eje corticotropo, se debe iniciar inmediatamente el reemplazo con hidrocortisona (si es posible, después de la toma de muestras para el análisis hormonal); es vital para el paciente. Debería, por ejemplo, consistir en hemisuccinato de hidrocortisona intravenoso, 50 a 100 mg cada 8 horas, seguido de administración oral (103).

La cirugía está indicada en caso de alteración de la conciencia o defecto visual grave reciente o que empeora. En tales casos, la cirugía debe realizarse

lo antes posible, aunque es preferible un cirujano hipofisario con experiencia. La parálisis oculomotora aislada es una indicación de cirugía según algunos cirujanos, pero no para otros. El manejo conservador debe estar cubierto por un tratamiento con altas dosis de glucocorticoides intravenosos u orales y vigilancia clínica y oftalmológica. Está indicado en caso de contraindicaciones para la cirugía (relación riesgo/beneficio desfavorable), en caso de defecto visual moderado estable o de larga duración, en caso de parálisis oculomotora aislada, está indicado siempre que sea factible el cambio de estrategia, con conversión a cirugía en ausencia de una mejoría rápida (en cuestión de días). Es importante advertir a los pacientes con macroadenoma hipofisario cercano al quiasma óptico del riesgo de apoplejía (signos clínicos, situación de riesgo) (103).

En la apoplejía de fase aguda (dentro de las primeras horas después del inicio de los signos y síntomas), la TC contribuye en gran medida al diagnóstico en caso de hemorragia. La resonancia magnética puede resultar no contribuyente en caso de hemorragia en la fase aguda (isoseñal T1 y T2). Después de esa fase muy temprana, la resonancia magnética es la técnica de imagen de elección (104).

4.4.2 Otros síntomas: La oftalmoplejía es causada por la presión sobre el músculo abductor o nervios oculomotores en el seno cavernoso. La invasión del seno cavernoso (expansión paraselar) puede afectar a los nervios craneales, provocando un perfil clínico variado según al nervio comprometido: desplazamiento del globo ocular hacia afuera y/o ptosis (lesión del III par craneal, nervio oculomotor), desviación del globo ocular arriba y ligeramente hacia adentro (afectación del IV par, nervio troclear) y estrabismo convergente (lesión del VI par, nervio abductor). Neuralgia del trigémino (lesión de ramas V1 y/o V2 del V par, el nervio trigémino) es poco común (105). La parálisis del tercer par craneal se desarrolla con mayor frecuencia, seguida por parálisis del sexto, luego cuarto o quinto par craneal en ese orden. Cuando está presente, la diplopía parece ser causada por parálisis del tercer o sexto par craneal sola o por parálisis de varios nervios que participan en el movimiento del ojo (16).

La rinorrea del líquido cefalorraquídeo (LCR), asociada o no con dolor de cabeza, puede ocurrir en los casos en que el tumor causa erosión del piso selar y se extiende hacia abajo hasta el seno esfenoidal.

En casos raros, el tumor puede invadir estructuras locales como el seno cavernoso, la duramadre y el cerebro adyacente y comprimir otras estructuras intracraneales, lo que produce síntomas como la epilepsia del lóbulo temporal. Tumores gigantes definidos como ≥ 40 mm en diámetro mayor, rara vez puede obstruir el agujero de Monro, lo que lleva a hipertensión intracraneal e hidrocefalia (106). Puede ocurrir rinorrea del líquido cefalorraquídeo si el tumor causa erosión en el suelo selar y se extiende inferiormente (extensión infraselar) al seno esfenoidal (107).

En raras ocasiones se ha producido oclusión de la arteria carótida interna (ACI) (108).

4.4.3 Manifestaciones endocrinas

Deficiencias Hormonales: La mayoría de los pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionantes presentan deficiencia de al menos una hormona hipofisaria como resultado de la compresión de la hipófisis anterior normal y/o del tallo hipofisario, lo que impide la estimulación de las células hipofisarias por factores hipotalámicos. El hipogonadismo puede resultar de un efecto compresivo directo sobre las células gonadotrópicas o de una hiperprolactinemia inducida por la compresión del tallo que inhibe la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina al interferir con las células hipotalámicas secretoras de kisspeptina (109). Esta “hiperprolactinemia de desconexión” habitualmente < 2000 mUI/L (95 ng/mL) (110) se caracteriza por la compresión del tallo hipofisario, lo que impide la llegada de dopamina a la hipófisis anterior, principal inhibidor de la prolactina. Los ejes de GH y gonadotropos son los más comúnmente afectados, seguidos por la insuficiencia suprarrenal y el hipotiroidismo central (62). La presencia de diabetes insípida (DI) en el momento de la evaluación clínica del AHCNF es muy rara (48).

Exceso hormonal: Los adenomas gonadotropos generalmente se consideran "no funcionantes", aunque pueden secretar gonadotropinas intactas, ya que generalmente no dan lugar a un síndrome clínico. En ocasiones, los adenomas gonadotropos secretan principalmente FSH pero también LH en cantidades suficientemente elevadas como para elevar los niveles séricos de gonadotropinas, lo que a su vez puede conducir al desarrollo de algunos síntomas específicos, como hiperestimulación ovárica en mujeres jóvenes (111) o, más raramente, pubertad precoz o agrandamiento testicular en los hombres. Además, se han descrito proporciones séricas bajas de LH:FSH (generalmente $< 1,0$) en adenomas gonadotropos clínicamente secretores (112). La medición de la subunidad α también puede contribuir al diagnóstico preoperatorio en los adenomas hipofisario clínicamente silenciosos, pero bioquímicamente secretores, ya que puede ser el único marcador bioquímico del subtipo gonadotropo en varios casos. Además, los niveles circulantes de FSH, LH y subunidad α pueden ayudar a la vigilancia posoperatoria de estos pacientes (113).

4.5 Historia natural: se ha estudiado con series retrospectivas, con un número limitado de pacientes con períodos de seguimiento que van desde meses hasta más de 10 años y en los que la tasa de crecimiento o progresión tumoral varía entre el 20 y el 50 % (68). Un metanálisis de AHCNF seguido de forma no operativa demostró que los macroadenomas tenían más probabilidades de aumentar de tamaño o sufrir apoplejía durante el seguimiento. Una pequeña minoría de pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica durante el seguimiento, que puede ser asociado con adenomas más grandes en el

momento del diagnóstico. Pacientes con AHCNF que son asintomáticos, mínimamente sintomáticos y/o no se puedan operar, pueden ser tratados de forma segura con un seguimiento adecuado. El seguimiento de macroadenomas no funcionantes debe ser más frecuente debido al mayor riesgo de crecimiento del tumor y potenciales síntomas neurológicos secundarios (114).

4.6 Evaluación: El Grupo Europeo de Patología Hipofisaria ha propuesto recientemente un informe estandarizado para el diagnóstico de adenomas hipofisarios que incluye un enfoque de varios pasos, que comprende el resumen de las características clínicas y de neuroimagen, IHC para hormonas y factores de transcripción, evaluación de la proliferación y, cuando esté indicado, el uso de marcadores predictivos de la respuesta al tratamiento (115). Esta propuesta destaca el papel del patólogo como parte de un equipo multidisciplinar que ayuda a definir la estrategia post operatoria más adecuada para cada paciente, incluido el seguimiento adecuado y el reconocimiento y tratamiento tempranos de tumores potencialmente agresivos.

4.6.1 Laboratorio: (Tabla 7) Debemos detectar deficiencias de hormonas hipofisarias, independientemente de los síntomas, que pueden requerir tratamiento preoperatorio de reemplazo. Los macroadenomas pueden causar deterioro de la función hipofisaria por la afectación de la glándula normal o la compresión del tallo hipofisario, y el riesgo de hipopituitarismo está directamente relacionado con el volumen del tumor. Los microadenomas eventualmente conducen a disfunción hipofisaria, particularmente si miden más de 5 mm (116). En el momento del diagnóstico de los AHCNF del 60 % al 85 % de los pacientes tienen al menos una deficiencia de hormona hipofisaria. La deficiencia gonadotrópica es la más prevalente (> 80 % de los casos), seguida de la deficiencia somatotrópica. Las deficiencias tirotrópicas y corticotrópicas se encuentran en el 20-50 % de los casos (117).

La gran mayoría de los AHCNF son gonadotropos, es decir, capaces de producir gonadotropinas. o sus subunidades. Sin embargo, la FSH dimérica plasmática basal y/o los niveles de LH rara vez están elevados (118). La elevación de los niveles de subunidades libres (principalmente α más raramente β) son más comunes pero generalmente son moderados. Aproximadamente el 50 % de los hombres y aproximadamente el 30 % de las mujeres premenopáusicas presentan AHCNF gonadotropos. Los pacientes con adenomas tienen una secreción excesiva de FSH, LH o sus subunidades libres, en cantidad suficiente para la medición en suero (117). En el estado posmenopáusico, evaluar el estado secretor es más difícil debido a la elevación fisiológica de las gonadotropinas y de los niveles de subunidades. Aumento de los niveles de FSH en mujeres posmenopáusicas en combinación con niveles bajos de LH y niveles bajos de todas las hormonas hipofisarias puede ayudar a diagnosticar preoperatoriamente un adenoma gonadotropo (119).

La secreción anormal de hormonas hipofisarias como ACTH, PRL o la GH puede ser totalmente silenciosa o subclínica (120). Un corticotropo silencioso a veces también se revela antes de la operación por un nivel elevado de ACTH concomitante con un nivel normal de cortisol matutino, o por un nivel de cortisol "paradójicamente" normal a pesar de la deficiencia de todas las demás hormonas hipofisarias (121). Por definición, los niveles de IGF1 son normales en pacientes con enfermedad silenciosa. La PRL también se mide de forma rutinaria en pacientes con AHCNF. Si los niveles son sólo moderadamente elevados y no corresponden al tamaño del adenoma, la hiperprolactinemia es probablemente el resultado de la compresión del tallo hipofisario. A los pacientes con macroadenoma, especialmente aquellos > 3 cm y con prolactina normal o ligeramente elevada, se les debe diluir la prolactina sérica para excluir el "efecto gancho". Este efecto se produce cuando niveles excesivamente altos de esta hormona interfieren con la formación del complejo sándwich anticuerpo-antígeno-anticuerpo, pudiendo confundirse un prolactinoma con un AHCNF (114).

En pacientes cuyos antecedentes personales o familiares sugieran la posibilidad de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple, se deben realizar *screenings* adicionales según corresponda (p. ej., análisis sérico de calcio). No hay evidencia clínica disponible que respalde la medición de cualquier biomarcador o prueba genética de rutina en pacientes con AHCNF esporádicos (122).

Tabla 7. Investigación de función hipofisaria en adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. Adaptado de (62).

Investigación de función hipofisaria en adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes
1. Solicitar IGF1, cortisol basal, prolactina, FSH/LH, estradiol (mujer) testosterona (hombres) TSH, T4L (tiroxina libre). Revisar si existe hipersecreción hormonal.
2. Si la IGF1 está elevada, realizar valoración de exceso de GH
3. <i>Screening</i> para exceso de glucocorticoides (prueba de supresión con dexametasona durante la noche, cortisol libre en orina de 24 h, cortisol salival a medianoche). Puede considerarse, independientemente de la sospecha clínica.
Compruebe si hay hipopituitarismo
4. Si se sospecha una deficiencia de GH, se recomienda realizar pruebas de estimulación de GH. Las pruebas bioquímicas se pueden evitar en pacientes con síntomas claros de deficiencia de GH y otros tres déficits documentados de hormonas hipofisarias. Se pueden realizar pruebas de tolerancia a la insulina/GHRH + arginina/glucagón, la GH debe ser > 3–5 µg/L teniendo en cuenta que los puntos de corte para la respuesta de la GH están relacionados con el índice de masa corporal (IMC)
5. Un nivel de cortisol basal < 3 µg/dL es indicativo de insuficiencia suprarrenal y un nivel de cortisol > 15 µg/dL probablemente excluye el diagnóstico. Se puede realizar la prueba de estimulación con corticotropina, si los niveles se encuentran entre 3 y 15 µg/dL, los niveles de cortisol < 18,1 µg/dL (500 nmol/L) a los 30 o 60 minutos indican insuficiencia suprarrenal.

4.6.2 Estudio de imagen: La evaluación neurorradiológica de los AHCNF se basa en MRI con gadolinio de la región selar, es el mejor estudio de imagen ante sospecha de adenomas porque proporciona imágenes de alta resolución de la masa, así como de su relación con las estructuras circundantes. El protocolo de resonancia magnética debe incluir: cortes delgados (≤ 3 mm), matriz alta, secuencias sagitales + coronales ponderadas en T1 con y sin inyección de gadolinio; evaluación del volumen coronal 3D con reconstrucción; cortes coronales ponderados en T2; adquisición de volumen es recomendado; en caso contrario se necesitan cortes muy finos, con un plano de referencia (p. ej., subcalloso) (104).

En la resonancia magnética, los macroadenomas aparecen como una masa centrada en una silla turca agrandada, hipo o isointensos en comparación con el tejido hipofisario normal en las imágenes T1, los adenomas hipofisarios suelen presentarse con un retraso en la captación del contraste, puede existir variaciones de señal T1/T2 debido a necrosis y/o áreas hemorrágicas, y posiblemente con nivel de líquido (116).

El tumor puede extenderse hacia arriba, hacia las vías ópticas, lateralmente hacia los senos cavernosos, teniendo en cuenta el porcentaje de inclusión tumoral de la arteria carótida interna (diámetro arterial generalmente conservado) y la visibilidad de venas del seno cavernoso medial; y/o hacia abajo en el seno esfenoidal, con lisis del suelo selar y, posteriormente, lisis del clivus. Se deben localizar el tallo hipofisario, el lóbulo posterior y el parénquima hipofisario residual sano. Si se descubre accidentalmente, debe diferenciarse de otras lesiones hipofisarias (123).

Para la clasificación radiológica actualmente existen dos sistemas, se utilizan las clasificaciones de Hardy y Knosp (Figura 8). La clasificación de Hardy divide los adenomas hipofisarios en cuatro grados según su tamaño y la invasividad en la silla turca turca (124). La clasificación de Knosp tiene en cuenta la invasión tumoral del seno cavernoso según el corte coronal de exploraciones por resonancia magnética (125).

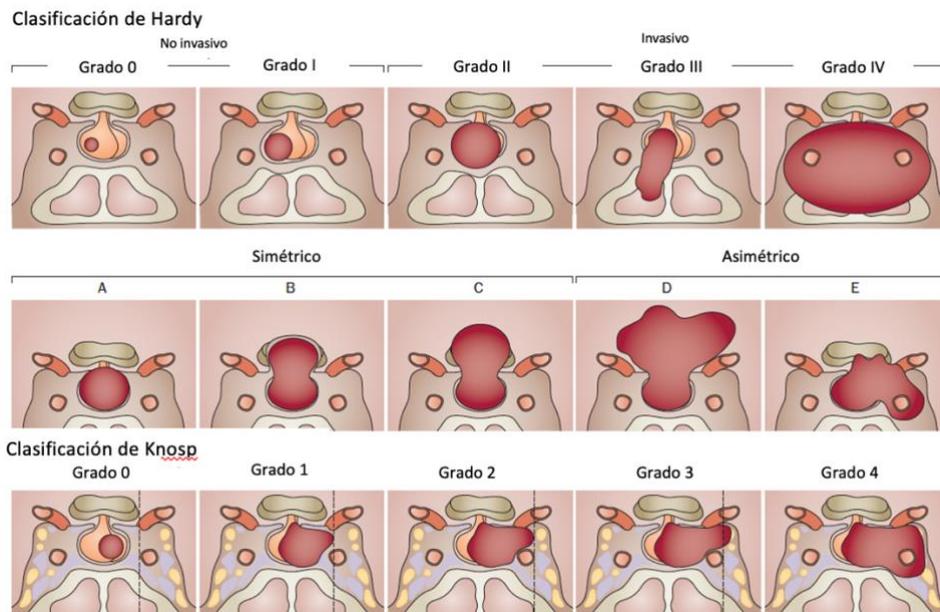


Figura 8. Sistemas de clasificación utilizados para caracterizar los adenomas hipofisarios. Sistema de clasificación de Hardy: Los tumores de la silla turca pueden ser no invasivos (grado 0, intacto con contorno normal; grado I, intacto con piso abultado; o grado II, fosa intacta y agrandada) o invasivos (grado III, destrucción selar localizada; o grado IV, destrucción difusa). Los tumores supraselares pueden ser simétricos (grado A, cisterna supraselar única; grado B, receso del tercer ventrículo; o grado C, tercer ventrículo anterior completo) o asimétricos (grado D, extradural intracraneal; o grado E, extradural extracraneal [seno cavernoso]).

Sistema de clasificación de Knosp: Grado 0, sin afectación del seno cavernoso; grados 1 y 2, el tumor empuja hacia la pared medial del seno cavernoso, pero no va más allá de una línea hipotética que se extiende entre los centros de los dos segmentos de la arteria carótida interna (grado 1) o va más allá de dicha línea, pero sin pasar una recta tangente a los márgenes laterales de la propia arteria (grado 2); grado 3, el tumor se extiende lateralmente a la arteria carótida interna dentro del seno cavernoso; grado 4, revestimiento total de la arteria carótida intracavernosa. Tomado y adaptado de (126),.

4.6.3 Evaluación oftalmológica: Los AHCNF son una fuente importante de trastornos visuales (127) y son diagnosticados más tarde que los adenomas funcionales, a menudo con un tumor más grande. Los pacientes pueden no ser conscientes de su déficit visual, especialmente en caso de hemianopsia bitemporal, ya que el campo visual funcional en uno ojo puede compensar la pérdida del campo visual en el otro ojo. La exploración neurooftalmológica es uno de los principales factores para guiar la decisión quirúrgica. La evaluación oftalmológica incluye: Evaluación sensorial con medición de agudeza visual (AV) y examen de Campo Visual (CV), preferiblemente usando un enfoque cinético estático central + periférico. También se realizan exámenes del segmento anterior y del fondo de ojo esencial para interpretar los datos de AV y CV. La tomografía de coherencia (OCT) para el nervio óptico contribuye, pero no es esencial, a la estimación del pronóstico visual (128). Además, se debe realizar una evaluación oculomotora: se debe descartar diplopía en la entrevista,

comprobando las 9 direcciones de la mirada del paciente. Esto se puede completar mediante un examen ortóptico y la prueba de Lancaster. La exploración oftalmológica se realiza en el momento del diagnóstico, dentro de los 3 meses posteriores a la cirugía y antes de cualquier radioterapia (RT), y en caso de adenoma que linda o comprime el quiasma óptico. El seguimiento posterior depende de la afectación y progresión visual y de la RT programada (104).

4.6.4 Otros estudios: Los estudios de imágenes funcionales como la fluorodesoxiglucosa-tomografía por emisión de positrones (FDG-PET) y/o Receptor de somatostatina-PET solo deben considerarse en adenomas/carcinomas hipofisarios agresivos en el contexto de síntomas específicos del sitio (dolor de cuello/espalda o molestias neurológicas), y/o cuando en el análisis de laboratorio los valores son discordantes con la extensión visible conocida de la enfermedad (129).

4.7 Tratamiento: A pesar del conocimiento actual sobre subtipos patológicos definidos de los AHCNF las estrategias de tratamiento inicial son similares independientemente del subtipo. En el futuro, la caracterización patológica exacta de las hormonas adenohipofisarias y factores de transcripción puede ayudar potencialmente a predecir la respuesta a terapias complementarias específicas (94).

La elección del tratamiento está determinada por la necesidad de atención inmediata de un efecto de masa o anomalías hormonales, la posibilidad del control tumoral a largo plazo y la esperanza de vida y comorbilidades del paciente.

La cirugía y la RT son las dos opciones de tratamiento radical. El enfoque conservador puede ser apropiado para pacientes con una enfermedad incidental, siempre y cuando el tumor sea pequeño, bien definido, no secretor y no tenga extensión supraselar o extensión lateral por el riesgo de compresión neurológica o del quiasma óptico (119).

Los adenomas hipofisarios no funcionantes pueden ser complejos y deben discutirse en un equipo multidisciplinario idealmente en centros especializados con amplia experiencia en el manejo de adenomas hipofisarios. Es necesario considerar la opción más adecuada racionalmente para cada paciente de forma individual (Tabla 8).

Tabla 8. Estrategia de manejo de los AHCNF. Elaboración propia.

Estrategia de manejo	Indicaciones
Manejo conservador	Microadenomas, no efecto de presión, baja probabilidad de crecimiento en el tiempo
Cirugía	Tratamiento de elección de los AHCNF
Tratamiento médico	Si la resección total del tumor no fue posible

Radioterapia	Pacientes sintomáticos con resección incompleta o recurrencia del tumor después de la cirugía debe ser manejado con una segunda cirugía y/o radioterapia.
---------------------	---

4.7.1 Cirugía: La resección quirúrgica es el tratamiento primario para pacientes sintomáticos con AHCNF (130), es decir, aquellos con alteraciones neurooftalmológicas y/o tumores que afectan la vía óptica. La cirugía también está indicada con urgencia en pacientes con apoplejía que desarrollan síntomas neurooftalmológicos. En opinión de algunos expertos, los tumores mayores de 2 cm también deben considerarse para cirugía debido a la tendencia a crecer (131). El tratamiento del hipopituitarismo, principalmente la insuficiencia suprarrenal central y el hipotiroidismo central, debe iniciarse antes de la resección quirúrgica. La tasa de mortalidad es baja (< 1 %) y las tasas de complicaciones quirúrgicas informadas son aceptables. Se puede considerar una estrategia de vigilancia expectante si la cirugía está contraindicada o es rechazada.

Los déficits del CV y, con menos frecuencia, las deficiencias hormonales pueden mejorar después del tratamiento quirúrgico, la función visual mejora (parcial o totalmente) después de la cirugía en el 80-90 % de los casos (132). La recuperación visual puede ser muy gradual, continuando hasta un año después de la cirugía. La función hipofisaria anterior se puede normalizar en aproximadamente el 20-50 % de los casos después de un seguimiento promedio hasta un año (133) y la tasa es mayor si el manejo se hace pronto. Esto explica por qué algunos autores recomiendan la cirugía, incluso si el macroadenoma es asintomático.

Ocasionalmente también pueden desarrollarse nuevas deficiencias hormonales después de un abordaje quirúrgico (132). El riesgo de aparición de más deficiencias hipofisarias es de 1 -10 % (134,135). El riesgo de aparición postoperatoria de diabetes insípida es inferior al 5 % (119).

La cefalea se atribuye clásicamente a la distensión de las envolturas durales (136). La cefalea por efecto de masa generalmente se alivia con cirugía (137). Sin embargo, se debe informar a los pacientes que el alivio no se puede garantizar porque no se ha demostrado la causalidad.

La remisión se define como la desaparición del tumor visible en MRI después de la extirpación quirúrgica total. La tasa promedio de remisión después de la cirugía está entre el 20 % y el 47,3% (136,138).

La cefalea, las deficiencias hormonales y la hiperprolactinemia preoperatoria influye significativamente en las posibilidades de recuperación postoperatoria (139).

Indicaciones quirúrgicas para situaciones particulares: Indicaciones en sujetos de mayor edad (de 65 a 75-80 años). Son idénticas a las de sujetos más jóvenes si se evalúan bien la comorbilidad y el riesgo anestésico. La cirugía, si se decide, debe ser preferentemente transesfenoidal, para limitar el riesgo de complicaciones. En sujetos “fisiológicamente ancianos”, el riesgo quirúrgico es

elevado y las indicaciones deben sopesarse caso por caso, con el único objetivo de la descompresión del quiasma óptico. En aquellos pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes hay que tener en cuenta que el tratamiento con antivitamina K aumenta el riesgo de hemorragia cerebral espontánea de 7 a 10 veces y se recomienda la interrupción, con el uso de heparina en el intervalo, 5 días antes de la cirugía, para lograr un INR (índice internacional normalizado) normal. El tratamiento antivitamina K se reiniciará en un plazo de 7 a 14 días. Los antiplaquetarios aumentan el riesgo de hematoma posoperatorio, pero la interrupción preoperatoria se asocia con mayor morbilidad y mortalidad, especialmente en portadores de *stents* liberadores de fármacos, y requiere la aprobación de un cardiólogo, la interrupción se debe realizar 5 días antes de la cirugía para aspirina e idealmente 10 días para clopidogrel, con reanudación teóricamente entre 7 y 10 días después de la cirugía (104). En caso de que se desarrolle durante el embarazo y provoque un trastorno visual, la cirugía es obligatoria. En caso de que se tenga deseo gestacional con la presencia de un AHCNF cercano al quiasma, se debe considerar la cirugía para reducir el riesgo de compresión del quiasma óptico y mejorar la fertilidad. Si no hay compresión quiasmática durante el embarazo, el parto puede ser vaginal. La lactancia materna no está en ningún caso contraindicada (104).

Técnica quirúrgica: La decisión de la técnica quirúrgica depende de la experiencia del neurocirujano ya que determina el resultado. El abordaje transnasal endoscópico puede ser preferible a la microscopía, ya que ofrece un mejor control de la extensión tumoral lateral y superior pero en términos de resultados quirúrgicos, ambas técnicas son comparables (140). La tasa de complicaciones parece similar, empeoramiento de la visión y la función hipofisaria en 2,4 y 13,7 % de los casos, respectivamente, y diabetes insípida persistente en el 6,2 % en el enfoque endonasal (141). La escisión transcraneal da resultados mucho peores (136).

Diagnóstico anatomopatológico: El informe de anatomía patológica debe incluir cierta información indispensable para el diagnóstico y tratamiento posterior. Se requiere el trabajo en equipo entre endocrinólogo, neurocirujano y patólogo: el diagnóstico patológico final de los AHCNF también debe tener en cuenta los datos de imagen y los hallazgos intraoperatorios, para evaluar el tamaño del tumor y la invasividad hacia los senos cavernosos y/o esfenoidales. La IHC permite determinar la naturaleza del adenoma: gonadotropo (FSH, LH, Subunidad α , anticuerpos contra cromogranina A) o somatotropo y/o lactotropo silencioso (anticuerpos GH, PRL) o adenoma corticotropo (anticuerpos ACTH, citoqueratina). Los informes de anatomía patológica también deben establecer el estado de proliferación mediante pruebas sistemáticas de tres tipos de marcadores del ciclo celular: Ki-67, índice de mitosis y p53 (142).

4.7.2 Radioterapia: es eficaz como complemento de la resección quirúrgica en casos de recurrencia o tumor residual postoperatorio (Figura 9). Sin embargo, conlleva un riesgo importante de hipopituitarismo a largo plazo (143). El hipopituitarismo es la complicación más frecuente y puede ocurrir después de varios años y progresar con el tiempo. Su prevalencia oscila del 50 % al 80 % y aumenta con el tiempo (144). Por tanto, el seguimiento a largo plazo de la función hipofisaria es obligatorio después de la RT. Los estudios sobre los resultados a nivel visual después de la RT son escasos. Las complicaciones oftalmológicas severas son raras (< 1 %) y pueden ocurrir tardíamente (145). Tras la radiocirugía, la incidencia de discapacidad visual varía del 0 al 13,7 %, según la serie (146). Son más frecuentes cuando la vía óptica ya se encontraba deteriorada antes de la RT y cuando se realiza seguimiento oftalmológico prospectivo después de la RT estereotáxica fraccionada. Los tumores cerebrales inducidos por radiación (astrocitoma, glioma, glioblastoma sarcoma o meningioma) son un riesgo poco común pero bien establecido de la RT (147).

La inflamación vascular secundaria a RT puede inducir o agravar aterosclerosis, que también puede verse agravada por hipopituitarismo y su tratamiento (por ejemplo, sobretratamiento con glucocorticoides). Se ha observado un incremento de riesgo de accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular/cerebrovascular en pacientes con hipopituitarismo tratados con radioterapia (144,148).

Se han desarrollado técnicas estereotáxicas como la radiocirugía estereotáxica o la radioterapia estereotáxica fraccionada, con el fin de administrar una irradiación más localizada y reducir los efectos secundarios a largo plazo. Ambas técnicas proporcionan un excelente control tumoral en pacientes con AHCNF, que oscila entre el 85 % y el 95 % a los cinco a diez años (147). Sin embargo, en la actualidad, no existe consenso sobre el uso sistemático de RT en el período postoperatorio para pacientes con AHCNF resecaos de forma incompleta (149) y si un enfoque más temprano sería preferible al tratamiento conservador, debido a los efectos secundarios no deseados de la toxicidad de la radiación que se producen en el seguimiento a largo plazo, especialmente después del uso de dosis más altas. Sin embargo, faltan estudios que investiguen los beneficios y riesgos de la RT de forma prospectiva en el seguimiento a largo plazo (150).

En general, la RT se reserva para casos con grandes restos tumorales y para aquellos casos que presenten crecimiento tumoral progresivo durante el seguimiento (130). La RT adyuvante también se puede considerar para pacientes que, en el momento del diagnóstico, ya presentan tumores agresivos, como los que invaden estructuras paraselares o con inmunotinción positiva extensa para Ki-67. Además, el subtipo de AHCNF puede ser un factor relevante en la respuesta esperada a la radioterapia (151).

Dosis RT: Los fraccionamientos de dosis estándar comúnmente usan dosis entre 45 y 55 Gy, en fracciones diarias de 1,8 a 2,0 Gy. Así, de 25 a 28

fracciones deben administrar la dosis completa que se completa durante 5 a 6 semanas con 5 fracciones diarias por semana. A veces, se utilizan fracciones de 1,2 Gy dos veces al día con 6 horas de diferencia para administrar una dosis total de 55,2 Gy. Los radiocirugía estereotáxica o la radioterapia estereotáxica fraccionada utilizan una sola fracción de 12 a 20 Gy. Alternativamente, 25 Gy se puede realizar en 5 sesiones diarias. Se debe tener precaución para lesiones > 2,5 a 3 cm de tamaño y/o que afectan el nervio óptico. Fraccionamientos de dosis de radioterapia estereotáxica fraccionada son de 25 a 28 fracciones diarias de 1,8 a 2,0 Gy con una dosis total de 45 a 50 Gy (152).

RT convencional: Minniti *et al.* (153) revisaron y analizaron la eficacia de los tratamientos convencionales. RT en AHCNF de 13 series grandes, donde la tasa de control del tumor a los 10 y 20 años fue del 80 % al 90 % y del 75 % al 90 %, respectivamente. El hipopituitarismo fue la complicación a largo plazo más común ocurriendo en alrededor del 20 % al 30 % de los casos a los 5 años y la tasa aumenta con el tiempo. El riesgo en la vía óptica y nervios craneales se estimó entre el 1 % y el 5 % de los casos (154,155). En cuanto al riesgo de tumores cerebrales secundarios, se encontró riesgo acumulativo del 2,0 % y 2,4 % a 10 y 20 años, respectivamente (153). La incidencia de deterioro cognitivo y enfermedad cerebrovascular se ha observado, pero no se conoce el papel ni la contribución de la radiación hasta ahora (156,157).

4.7.3 Tratamiento médico:

Actualmente no se recomienda el tratamiento primario de los AHCNF con terapia médica (67). Pequeñas series han demostrado una estabilización significativa del volumen tumoral bajo tratamiento médico en pacientes no operados con AHCNF debido a contraindicaciones o rechazo (158), mientras que otros estudios han revelado una progresión del volumen tumoral a largo plazo (159). Los principales agentes médicos que se han evaluado en los AHCNF son los agonistas de la dopamina (AD) y los análogos de la somatostatina (SST), principalmente en pacientes con tumor residual después de la cirugía transesfenoidal.

Dada la posibilidad de recrecimiento de restos tumorales a largo plazo, así como los efectos secundarios de una cirugía hipofisaria repetida y RT, es necesario el uso de terapia médica (160).

Agonistas de dopamina: El papel de los AD surge del hecho de que, independientemente de su linaje celular de origen, la mayoría de los adenomas hipofisarios expresan receptores de dopamina y durante las últimas 3 décadas, varios estudios han documentado la presencia y funcionalidad de la dopamina. Según la evidencia disponible, se podría considerar un ensayo con cabergolina, el agonista del receptor de dopamina D₂(D2R) más potente y específico, sin embargo, su uso rutinario es contradictorio (161). Los agonistas de la dopamina reducen el volumen de los AHCNF (162) y aquellos usados de forma preventiva

pueden reducir el riesgo residual de crecimiento del tumor durante el seguimiento, en estudios retrospectivos y prospectivos (163,164) (Figura 9). La bromocriptina y la quinagolida fueron los agentes de elección en estudios anteriores. La cabergolina, se ha utilizado en estudios recientes. El resultado de un pequeño estudio con bromocriptina con un seguimiento medio de 40 meses mostró control tumoral en aproximadamente el 78,8 % de los pacientes, en comparación con el 33,3 % en los pacientes no tratados. Es de destacar, que la tasa de control alcanzó el 90 % cuando se inició AD antes de la evidencia de ampliación del remanente del tumor, en comparación con el 61,5% si el tratamiento con AD era iniciado más tarde en el curso de la enfermedad (162). Se analizó la experiencia clínica con el uso de AD en AHCNF por Colao *et al.* (165) se encontró una reducción en los pacientes tratados con AD en el 27,6 % de los casos y la tasa de estabilización del tumor se informó en más del 90 % de los casos, mientras que el nuevo crecimiento del tumor fue sólo visto en el 8,5 % de los pacientes. En otro estudio más amplio, 55 pacientes recibieron cabergolina como terapia preventiva para el nuevo crecimiento del tumor, mientras que a 24 pacientes se les administró cabergolina sólo cuando el recrecimiento del tumor fue evidente. Este estudio demostró que la terapia médica preventiva fue efectiva en el control del tumor en el 87,3 % de los pacientes en comparación con el 46,7 % en el grupo de control (164). Factores asociados con mala respuesta al tratamiento fueron el sexo masculino, la edad más joven y el gran tamaño del tumor preoperatorio (166). Sin embargo, no podemos predecir en este punto, si los AHCNF responderán a la terapia según el análisis de la expresión de D2R en la pieza quirúrgica (167).

Según los datos disponibles, los AD podrían usarse en pacientes con AHCNF para la prevención del nuevo crecimiento de restos de tumor postoperatorios que posteriormente puede reducir el requerimiento de una segunda cirugía o RT. Sin embargo, son necesarias más investigaciones en esta área para confirmar su eficacia.

Agonistas y antagonistas de GnRH: han demostrado ser incapaces de reducir el volumen de los AHCNF, así como los defectos del campo visual (165).

Ligandos de los receptores de somatostatina: El hallazgo de la expresión de los receptores de somatostatina (SSTR) por parte de los AHCNF ha planteado la posibilidad de que el uso de ligandos de los receptores de somatostatina (SRL) pueda ser una estrategia de tratamiento eficaz (168,169). El octreotido SRL, que se une con alta afinidad al receptor 2 de la SST (SSTR2), no fue eficaz para controlar el tamaño del tumor ni mejorar el campo visual en un pequeño grupo de pacientes con AHCNF (170). Se informó que los análogos de la somatostatina reducen el volumen del tumor en un pequeño porcentaje de casos (165), sin efectos sobre el campo visual y la función hipofisaria.

Existe un ensayo multicéntrico en curso, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio GALANT) que evalúa la efectividad de los SRL

de primera generación en pacientes con AHCNF y extensión supraselar, ya sea sin cirugía o con un remanente postoperatorio. Cuarenta y cuatro pacientes con resultados positivos en la PET con 68Ga-DOTATATE están siendo aleatorizados para recibir tratamiento con SRL lanreotida o placebo (171). La pasireotida es un SRL universal con acción sobre los subtipos de los receptores de SST 1, 2, 3, y 5 (SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5) y, por tanto, parece más atractiva que los SRL de primera generación como tratamiento médico alternativo para los AHCNF. Recientemente se realizó una comparación directa de octreotida y pasireotida en ratas afectadas por MENX que albergan una mutación en el gen que codifica p27, un modelo *in vivo* de AHCNF. La pasireotida mostró un efecto antitumoral superior frente a la octreotida, especialmente en hembras, que también mostraron una mayor expresión de SSTR3 (172). Hay dos ensayos clínicos de fase 2 que evalúan la seguridad y eficacia de la pasireotida para el tratamiento de los AHCNF. Ambos ensayos se completaron recientemente, pero los resultados aún no están disponibles. *Passion 1* (NCT01283542) es un estudio abierto de un solo grupo que evalúa la respuesta del volumen tumoral a la pasireotida en pacientes sin tratamiento previo con AHCNF >1 cm. Otro ensayo clínico de fase 2 (NCT01620138) está comparando actualmente la respuesta de pacientes con AHCNF y restos quirúrgicos a cabergolina *versus* pasireotida. No obstante, hasta que se disponga de más datos, actualmente no se recomienda el uso de SSRL para el tratamiento de pacientes con AHCNF.

Tratamiento combinado con SRL y AD: Colao *et al.* (165) informaron de una disminución notable del tumor residual con tratamiento combinado. Encontraron disminución de volumen y mejora de los defectos visuales en 10 pacientes, que previamente habían tenido éxito en la cirugía hipofisaria, cuando fueron tratados con una combinación de lanreotida más cabergolina por 6 meses. Sin embargo, la experiencia clínica es muy limitada. En la actualidad, el uso de dicha terapia combinada no está basado en evidencia debido a la escasez de datos y estudios. Por lo tanto, se necesitan más estudios para confirmar el papel de la combinación.

Dopastina: También se ha investigado el tratamiento con dopastatina, un compuesto quimérico con actividad agonista de dopamina y somatostatina. BIM-23A760, este compuesto con potente actividad agonista tanto en D2R como en SSTR2, inhibió eficazmente la proliferación celular en cultivos primarios de AHCNF (173). Curiosamente, TBR-760 (anteriormente BIM-23A760) se probó recientemente en un modelo de ratón con AHCNF agresivo y resultó en una inhibición casi completa del crecimiento tumoral (174). Se está llevando a cabo un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de un año de duración de TBR-760 en pacientes adultos con AHCNF residuales > 1 cm después de la cirugía transesfenoidal (NCT04335357) y se espera que esté terminado este año.

Temozolamida: La temozolomida (TMZ) fue el primer fármaco quimioterapéutico alquilante que mostró tasas de respuesta significativas en tumores hipofisarios agresivos (175). No obstante, TMZ parece ser menos eficaz en los AHCNF en comparación con sus homólogos secretores, ya que el 45 % de 110 tumores hipofisarios clínicamente funcionantes mostraron regresión con TMZ de primera línea, mientras que sólo el 17 % de 47 AHCNF lo hicieron (176).

Inmunoterapia: Una posible terapia emergente para el tratamiento estándar de los adenomas hipofisarios refractarios es el uso de inmunoterapia. Un estudio reciente de Wang y colaboradores (177) informó que el ligando de muerte programada 1 (PD-L1), un marcador predictivo clave de la respuesta a inmunoterapia, se expresa frecuentemente en adenomas hipofisarios con mayor índice Ki-67. La expresión de PD-L1 se detectó en el 59 % de los adenomas funcionales en comparación con el 34 % de los AHCNF. Similarmente, Mei y colaboradores (178) mostraron niveles más altos de expresión de PD-L1 y de infiltración de linfocitos en tumores funcionales, aumentando aún más la posibilidad de que se bloquee el puesto de control con la inmunoterapia y esta pueda ser eficaz en casos de adenomas funcionales refractarios al tratamiento convencional, puede que estos resultados también nos permita valorar su uso en los no funcionantes.

Terapia con radionúclidos del receptor de péptidos (TRRP): La expresión de SSTR *in vivo* por AHCNF se ha demostrado previamente mediante captación positiva en gammagrafía del receptor de somatostatina (179) y en PET/TC con DOTATATE de galio (180), lo que proporciona una justificación para la administración de TRRP en estos pacientes. Hasta ahora, la TRRP se ha estudiado en pocos pacientes con tumores hipofisarios agresivos (clínicamente funcionales y AHCNF) con diferentes patrones de respuesta (181). Entre los seis pacientes con adenoma o carcinoma hipofisario no funcionante, tres pacientes (no tratados previamente con TMZ) mostraron una enfermedad estable (182), dos pacientes tuvieron una enfermedad progresiva (183) y un paciente murió en los meses siguientes, mientras que faltaba la información sobre el volumen del tumor (184).

Tratamiento citotóxico dirigido a tumores mediado por octreotide Un método reciente de administración dirigida de fármacos contra el cáncer es acoplando potentes agentes quimioterapéuticos con SSTR2-análogos preferenciales de la somatostatina. Esto permite la entrega de medicamentos en sitios específicos del receptor, reduce los efectos secundarios sistémicos y aumenta su eficacia antitumoral. Doxorrubicina, metotrexato, y paclitaxel se están utilizando de esta manera (185). Aunque es eficaz *in vitro*, su uso clínico es limitado debido a la hidrólisis del delicado enlace éster que une el fármaco citotóxico al SRL, *in vivo*. Usando un enlazador intercalante disulfuro escindible, ha sido desarrollada una doxorrubicina bioconjugado con octreotide ha sido

desarrollado y se ha descubierto que suprime la ACTH en AtT20 células hipofisarias de ratón. También fueron descritas citotoxicidad para el cáncer de hipófisis, páncreas y mama (186). Aunque aparentemente prometedor, se necesitan estudios para establecer el valor clínico de esta modalidad de tratamiento para pacientes con cáncer y con tumores hipofisarios agresivos.

Fármacos mediados por receptores de folato: La exploración de enfoques terapéuticos dirigidos al receptor de folato alfa ($FR\alpha$) ha llevado a la aparición de anticuerpos monoclonales específicos de $FR\alpha$ y conjugados de ácido fólico con agentes anticancerígenos, que se encuentran en primeras etapas de los ensayos clínicos para el cáncer de pulmón y de ovario. $FR\alpha$ presenta valores de expresión, tanto génica como proteica, elevados en AHCNF en comparación al tejido hipofisario normal o adenomas hipofisarios secretores (187). Tumores invasivos y grandes con alto índice de proliferación Ki-67 han mostrado niveles mucho más altos de expresión (188). En cultivos celulares primarios de pacientes con AHCNF, la actividad antiproliferativa, antiinvasiva y proapoptótica mostrada por la doxorubicina liposomal dirigida a $FR\alpha$ fue alentador y tiene un valor potencial en la gestión de tumores hipofisarios agresivos (189). La detección de tumores que expresan $FR\alpha$ AHCNF con ^{99m}Tc -Folato SPECT-TC ayuda a identificar tumores susceptibles de terapia dirigida a $FR\alpha$ según lo exija el concepto de terapia personalizada/de precisión contra el cáncer que requiere selección de pacientes para una terapia dirigida específica basada en la caracterización molecular del tumor y su microambiente (190).

Vía PI3K/AKT/mTOR: los adenomas hipofisarios no funcionantes tienen niveles elevados de ARNm de proteínquinasa B (AKT) y ciclina D1 en comparación con otros adenomas hipofisarios y esto se asocia con recurrencia temprana (181–183). Se ha observado una correlación positiva entre el tamaño del tumor y la invasividad y el nivel de expresión de la proteína asociada a la regulación de mTOR (RAPTOR) y proteína insensible a la rapamicina asociada a mTOR (RICTOR), que son proteínas reguladoras de la vía de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR). De este modo, la inhibición de la señalización de PI3K surgió naturalmente como una valiosa terapia para los tumores hipofisarios y AHCNF (191). Cultivos primarios de AHCNF tratados con everolimus mostraron una reducción de la viabilidad celular y un incremento de la apoptosis (193). En pacientes con AHCNF, se informaron efectos antiproliferativos con NVP-BEZ235, un inhibidor dual de PI3K-AKT-mTOR (194), y en células resistentes a la monoterapia con rapamicina, disminuyó la fosforilación de AKT. Mediante combinación de octreotide se restauró la sensibilidad y mejoró el efecto antiproliferativo en células sensibles a la rapamicina (195). A pesar de todo este optimismo, los resultados de la combinación everolimus-octreótide fueron desalentadores en el carcinoma

hipofisario secretor de ACTH (190) y su papel en la gestión de AHCNF necesita más investigación.

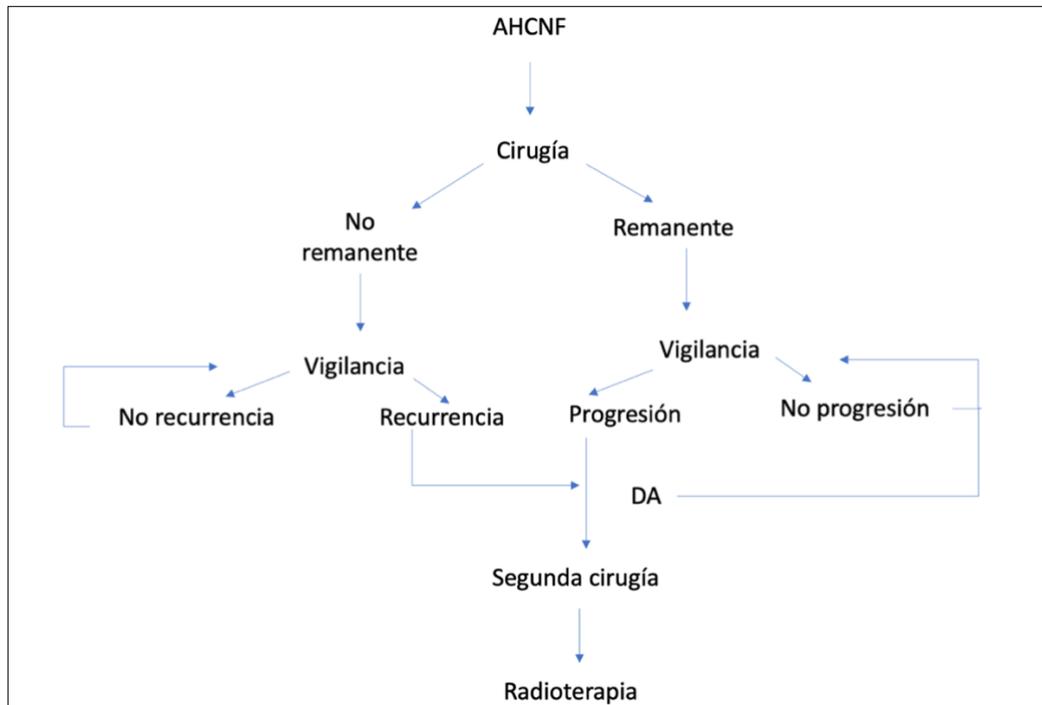


Figura 9. Algoritmo para el manejo de AHCNF. Adaptado de (104).

4.8 Seguimiento:

4.8.1: MRI y seguimiento oftalmológico La monitorización radiológica postoperatoria es esencial en los AHCNF debido a la frecuente ausencia de síntomas clínicos a pesar de la progresión. Se debe realizar una MRI selar de tres a seis meses después de la cirugía para evaluar el alcance de la resección del tumor. Además, como un número significativo de pacientes con AHCNF pueden desarrollar un nuevo crecimiento tumoral, se recomienda la vigilancia por imágenes a largo plazo. Es importante proporcionar al neurorradiólogo la resonancia magnética preoperatoria, el informe quirúrgico y la resonancia magnética postoperatoria de referencia, para fines de interpretación. El protocolo de imágenes consta de cortes delgados (2-3 mm): sagital ponderado en T1, coronal ponderado en T1, T1 antes y después de la inyección de gadolinio y coronal ponderado en T2 o axial ponderado en T1. En cuanto a la frecuencia de la resonancia magnética postoperatoria, el examen inmediato no es sistemático, pero puede prescribirse si se sospecha complicaciones postoperatorias o en caso de cirugía de revisión temprana dentro de los primeros días. En caso contrario, la primera resonancia magnética es a los 3 o 6 meses; un intervalo de 6 meses minimiza las dificultades de interpretación debido al remodelado postoperatorio. Una segunda resonancia magnética se realiza sistemáticamente un año después de la cirugía. Estas dos resonancias magnéticas sirven como referencia para el seguimiento posterior. La interpretación precisa de la resonancia magnética postoperatoria de referencia es primordial, para detectar

restos y, por tanto, riesgo de progresión. En ausencia de residuo adenomatoso, la resonancia magnética se repite anualmente durante 5 años, luego a los 7, 10 y 15 años. En ausencia de signos clínicos, restos identificables o imágenes sospechosas, se podrá interrumpir el seguimiento radiológico sistemático (197). En caso de remanente adenomatoso o imagen sospechosa, la resonancia magnética se repite anualmente durante 5 años y luego cada 2 o 3 años en ausencia de progresión, y el cronograma se redefine caso por caso según el tamaño del tumor, la distancia del remanente a las vías ópticas o cualquier duda sobre la progresión del remanente. Los intervalos más largos conllevan un riesgo de pérdida de seguimiento, lo que requiere especial vigilancia, la recurrencia suele ocurrir entre 1 y 5 años después de la cirugía, pero a veces más tarde, más de 10 años. En cada control, es fundamental comprobar la nueva imagen contra las referencias postoperatorias: el aumento gradual en el tamaño de los restos puede pasarse por alto si la nueva resonancia magnética se compara solo con la anterior y no con la referencia postoperatoria, ya que el crecimiento del adenoma suele ser lento y difícil de discernir de un año a otro (197). En caso de anomalía oftalmológica preoperatoria, se realiza un control a los 3 meses postoperatorio, que comprende examen de AV, fondo de ojo y oculomotor, y se repite cada 6 meses hasta lograr la máxima mejoría, especialmente si el trastorno inicial fue severo o contraindicado para conducir; dichas contraindicaciones deben revisarse periódicamente durante el seguimiento. Luego se pueden alargar los intervalos de vigilancia. En ausencia de discapacidad visual en la primera visita posoperatoria, el seguimiento puede interrumpirse si no hay restos supraselares que amenacen las vías ópticas. En el caso de la radioterapia, es obligatorio un seguimiento anual prolongado, especialmente después de la radioterapia hipofraccionada o de dosis única, para detectar complicaciones inducidas por la radiación, que pueden ocurrir varios años después del tratamiento (104).

4.8.2: Seguimiento hormonal: La evaluación bioquímica hormonal a los 3 meses del posoperatorio se centra en la recuperación de las deficiencias hipofisarias preoperatorias y en el carácter definitivo de las deficiencias encontradas en el postoperatorio. Luego se repite la exploración para adaptar, si es necesario, terapias sustitutivas en caso de signos de alarma funcional o aumento del tamaño de cualquier residuo. La frecuencia de la deficiencia hipofisaria después de RT de cualquier tipo requiere una reevaluación dos veces al año. Los déficits, obviamente, requieren reemplazo. La función corticotropa debe evaluarse en el postoperatorio inmediato o a las 4-6 semanas con reemplazo sistemático de hidrocortisona en el intervalo. En caso de deficiencia, se debe realizar una exploración adicional al menos 3 meses después de la operación, para detectar una recuperación tardía. La función hipofisaria global debe evaluarse 1 a 3 meses después de la cirugía. Si no hay deficiencia postoperatoria, no es necesaria una mayor exploración, a menos que haya progresión en un remanente tumoral o se produzca una recurrencia. En caso de

deficiencia postoperatoria, se requiere un seguimiento de 6 a 12 meses para adaptar la terapia de reemplazo. Si no hay deficiencia posoperatoria, se requiere un seguimiento de 6 a 12 meses si se va a implementar radioterapia adyuvante. Se debe reevaluar la deficiencia de tirotrona preoperatoria, postoperatoriamente después de al menos 1 mes de interrupción de la terapia con tiroxina (104). Para determinar si se debe reemplazar o no la deficiencia de GH se requiere una evaluación reflexiva e individualizada de los riesgos y beneficios (198). Los datos actuales respaldan la ausencia de cualquier estimulación del remanente o inducción de la recurrencia mediante el reemplazo de la hormona del crecimiento en pacientes con AHCNF tratados únicamente mediante extirpación quirúrgica (199).

4.9. Remanente: En caso de remanente, se dispone de dos opciones: vigilancia simple o terapia adyuvante. La toma de decisiones, de acuerdo con el paciente, tomada en un enfoque multidisciplinario que incluye neurorradiólogo, neurocirujano, radioterapeuta y endocrinólogo, se basa en lo siguiente: morfología: tamaño, límites, relación con la vía óptica, invasividad hacia el seno cavernoso; hallazgos patológicos: inmunohistoquímica, Ki-67, p53, índice de mitosis; progresión remanente; edad e historial del paciente y capacidad para una vigilancia regular prolongada; hipopituitarismo; disponibilidad y experiencia con los diversos tratamientos adyuvantes en el centro (104).

4.10. Recurrencia: A pesar de los avances en neurocirugía, el tamaño y la frecuente invasividad de los AHCNF a menudo resulta en una resección parcial, y el remanente (presente en 50-80 % de los casos) puede volver a crecer (197,200). La recurrencia también es posible, aunque rara, incluso cuando la resección total se ha logrado (201). La terapia adyuvante: revisión quirúrgica, radioterapia y medicamentos, pueden estar indicados en caso de progresión de restos tumorales. De lo contrario, una estrategia de vigilancia expectante es preferible (104) (Figura 9).

Los factores asociados a la recurrencia desde el punto de vista clínico es la presencia de remanente de adenoma en el postoperatorio. Después de una resección aparentemente completa confirmada por MRI, el riesgo de recurrencia es de alrededor del 10-20 % y 30 %, cinco y diez años después de la cirugía, respectivamente (98,138,200). La invasividad del tumor podría ser otro predictor de tumor residual en el postoperatorio o de recurrencia, aunque su valor pronóstico en la recurrencia a largo plazo es contradictoria (121,202). Otros factores clínicos de recurrencia, se incluye edad más joven y el sexo masculino. El tamaño del tumor tiene importancia pronóstica en algunos estudios pero no en otros (138). En los adenomas corticotropos silenciosos, no así los tumores quísticos, los niveles de ACTH elevados podrían ser indicadores de recurrencia (82).

Los factores de recurrencia desde el punto de vista histológico es clásicamente peor en caso de un adenoma corticotropo silencioso (188). Como

en otros tipos de adenomas hipofisarios, la expresión de biomarcadores tumorales, particularmente Ki-67, un alto índice mitótico y la fuerte expresión de p53 pueden ayudar a evaluar el riesgo de recurrencia (69,203).

Según una clasificación pronóstica, que combina, invasividad y marcadores de proliferación, un grado 2b (es decir, invasivo y proliferativo) de los tumores gonadotropos se asocian con un riesgo de recurrencia o progresión 7,5 veces mayor en comparación con el grado 1a.

4.11. Seguimiento de los AHCNF que se sometieron a observación:

4.11.1 Evaluación del tamaño tumoral: Para pacientes con microadenomas, el agrandamiento significativo del tumor ocurrirá en sólo el 10 % de los pacientes. Incluso para aquellos que crecen, el ritmo es lento y la progresión a macroadenoma probablemente ocurre después de al menos 6 años (204). Por lo tanto, la resección quirúrgica no está indicada en el momento del diagnóstico inicial. Se recomienda seguir estos microadenomas anualmente con imágenes de resonancia magnética durante 3 años para detectar agrandamiento del tumor. Se pueden repetir las imágenes posteriormente, pero de forma poco frecuente. La opinión de los autores es generalmente consistente con la reciente Guía de la *Endocrine Society* sobre incidentalomas hipofisarios (116). En una guía reciente publicada por la Sociedad Endocrina Francesa, no se requiere más vigilancia por imágenes para tumores < 5 mm en el diagnóstico inicial, mientras que para tumores ≥ 5 mm, el seguimiento por imágenes es similar a la directriz de la *Endocrine Society* (104). La cirugía está indicada sólo cuando se demuestra un agrandamiento significativo del tumor, o si el tumor se encuentra cercano al quiasma óptico. Sin embargo, sabemos que la tasa de crecimiento de los microadenomas es generalmente bastante lenta de modo que la decisión y el momento de cualquier cirugía dependerán de la tasa y cantidad de crecimiento, así como sobre cualquier consecuencia clínica, como el desarrollo de defectos del campo visual o hipopituitarismo. Debido a que el crecimiento es muy lento, incluso si ocurre un ligero crecimiento, la realización de pruebas una vez al año son suficientes para detectarlo (Figura 10).

Ocasionalmente pueden aparecer macroadenomas no funcionantes asintomáticos, es decir, no asociado con hipopituitarismo, defectos visuales u otros síntomas debido a la compresión de estructuras adyacentes en la región selar y/o supraselar. En opinión de Colao *et al.*, los tumores mayores de 2 cm deberían ser considerados para cirugía simplemente debido a su propensión demostrada de crecimiento. De hecho, un estudio reciente demostró que incluso en el macroadenoma inicialmente asintomático, la cirugía resultó en una mayor tasa de extirpación total bruta y menos déficits visuales y disfunción endocrina (133). Similarmente, si se encuentra que un tumor linda o comprime el quiasma óptico, aunque las pruebas muestren campos visuales normales, se debe considerar someterse a cirugía (205). Si la cirugía no es realizada, entonces los campos visuales deben evaluarse entre los 6 y 12 meses en intervalos posteriores. Si el tumor mide entre 1 y 2 cm y no está lindando con el quiasma

óptico y se toma la decisión de observar el tumor, se debe realizar una resonancia magnética inicialmente a los 6 meses, luego anualmente durante 3 años, y luego menos frecuentemente (116). Como se indicó anteriormente, se puede esperar crecimiento tumoral en el 23 % de los pacientes con macroadenomas, por lo que un crecimiento tumoral significativo durante el seguimiento justificaría una discusión con el paciente sobre la cirugía como tratamiento. Al igual que con los microadenomas, la decisión de proceder con cirugía se ve afectada por la tasa y extensión del crecimiento y cualquier consecuencia clínica, como la compresión del quiasma óptico o el desarrollo de deficiencias de hormonas hipofisarias, así como las comorbilidades del paciente y los riesgos de cirugía (104).

4.11.2 Evaluación del hipopituitarismo durante el seguimiento: se desarrolló nuevo hipopituitarismo a una tasa general de 2,4 por 100 pacientes-año durante el período de seguimiento según el metaanálisis de Fernández-Balsells *et al.* (206). La mayoría de los microadenomas tienen una función hipofisaria normal en la evaluación de laboratorio inicial y está indicado no repetir el laboratorio está indicada si no hay agrandamiento del tumor durante el seguimiento (113,127). Sin embargo, si hay un aumento en el tamaño de un microadenoma, la evaluación de la función hipofisaria es recomendada. Por el contrario, los macroadenomas es tres veces más probable que causen déficits endocrinos hipofisarios que los microadenomas, pero la relación entre los nuevos déficits endocrinos que ocurren sin crecimiento tumoral no han sido bien establecidos (206). Lenders y otros informaron que nuevas disfunciones endocrinas se encontraron exclusivamente en macroadenomas agrandados, ocurriendo a una tasa de 2,8 por 100 pacientes-año (208). Por lo tanto, si se necesitan pruebas adicionales en el seguimiento, si no hay cambios en el tamaño del tumor, es controvertido y es necesario repetir la analítica sólo si hay evidencia de crecimiento tumoral.

En pacientes con AHCNF que tienen hipopituitarismo, la posibilidad de la recuperación funcional tras la cirugía transesfenoidal varía ampliamente, con normalización del hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo entre el 13-67 % , 10 - 73 % y 11 - 34 % respectivamente (23,139,209). Curiosamente, un nivel de PRL normal o levemente elevado antes de la cirugía sugiere reserva hipofisaria adecuada y predice una mayor probabilidad de mejora funcional (210). Por el contrario, la cirugía puede causar déficits hormonales adicionales en pacientes que tienen función normal antes de la cirugía, a un ritmo muy variable de 0,3-50 %, dependiendo de la hormona hipofisaria estudiada y el enfoque de la cirugía (23,210,211). Por ejemplo, en la serie de Nomikos *et al.* (209), de 721 pacientes con adenomas no funcionantes, los pacientes con función hipofisaria preoperatoria normal, desarrollan nuevo hipogonadismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida permanente en porcentajes del 2,1, 1,5, 0,8 y 0,3 %, respectivamente, después de la cirugía transesfenoidal, pero a tasas mucho más altas del 50, 7,3, 29,6 y

3 % para cada pérdida hormonal individual después de la cirugía transcraneal. En una serie reciente de 212 pacientes con incidentalomas no funcionantes, se desarrolló hipogonadismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida en el 5,4, 6,3, 6,3 y 4,2 % de los pacientes respectivamente, entre 2 y 6 meses después de la cirugía (97). Por lo tanto, debido a que la reversión de hipopituitarismo tras la cirugía no está 100 % asegurado y porque el hipopituitarismo en sí se puede tratar con reemplazo hormonal, el hallazgo de hipopituitarismo sólo puede considerarse una indicación relativa para la cirugía.

En raras ocasiones, un AHCNF que inicialmente era un adenoma corticotropo silencioso, puede progresar a la enfermedad de Cushing clínica (212,213). Por lo tanto, si un paciente con AHCNF desarrolla síntomas durante el seguimiento que son clínicamente sospechosos de enfermedad de Cushing, acromegalia o hiperprolactinemia, el paciente debe someterse a una evaluación endocrina para detectar hipersecreción de esa hormona, aunque esto sólo ha sido reportado para la enfermedad de Cushing (212,213).

4.11.3 Evaluación del campo visual durante el seguimiento: Durante el seguimiento se produjo un empeoramiento de los déficits del campo visual a una tasa del 0,65 % por 100 pacientes-año (206). La incidencia parece depender del grado de aumento del tamaño del tumor. Se demostró que los tumores con un crecimiento > 3,5 mm tenían mucha mayor incidencia de deterioro de los campos visuales (64,3 % por 100 pacientes-año) durante el seguimiento, en comparación con el tumor con un crecimiento más lento (0,2-0,5 % por 100 pacientes-año) (206). Si se detecta un defecto en el campo visual durante el seguimiento, al paciente se le debe ofrecer la opción de la cirugía.

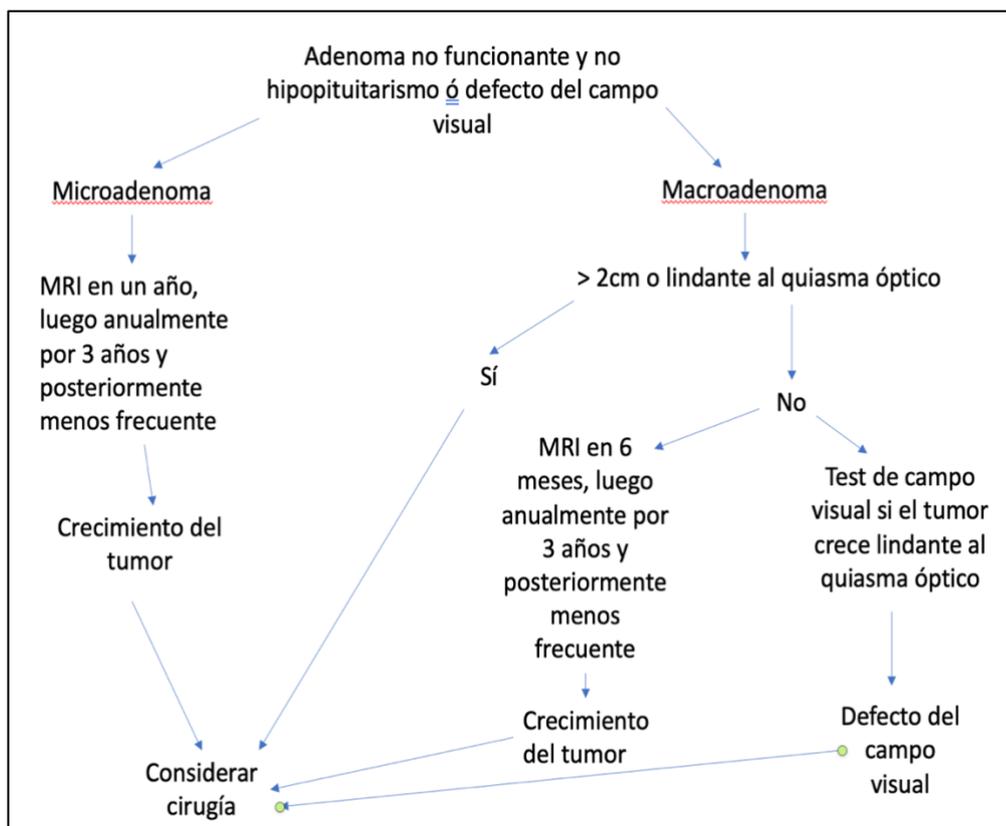


Figura 10. Seguimiento de los AHCNF que se sometieron a observación. Adaptado de (131).

4.12. Calidad de vida y morbilidad y mortalidad a largo plazo

Un número sustancial de pacientes con AHCNF sufren morbilidades relacionadas con el tumor en sí, así como con los tratamientos ofrecidos. Las tasas de mortalidad estandarizadas en estos pacientes parecen ser más altas que las de la población general y las muertes se asocian principalmente con causas circulatorias, respiratorias e infecciosas (214). Hasta ahora, no hay consenso sobre los factores predictivos de mortalidad, pero los descritos de manera más consistente son la edad avanzada en el momento del diagnóstico (215,216) y las dosis altas de terapia de reemplazo de glucocorticoides (217). Después del tratamiento de los AHCNF, la calidad de vida relacionada con la salud informada por el paciente mejora sustancialmente. Sin embargo, existen hallazgos contradictorios sobre la normalización de la calidad de vida, que también pueden estar relacionados con la falta de un cuestionario específico para la enfermedad (218).

Más recientemente, el uso del modelo Wilson-Cleary, un modelo biopsicosocial conceptual de calidad de vida, sugirió que los elementos en cada etapa de este modelo podrían contribuir al deterioro de la calidad de vida observado en pacientes con un AHCNF (218). Los autores concluyen que los tratamientos biomédicos actualmente disponibles, es decir, cirugía, radioterapia y terapia de reemplazo hormonal, claramente no son suficientes para lograr una buena calidad de vida en pacientes con AHCNF, y una mejora adicional debe

estar respaldada por una trayectoria de atención específica de la hipófisis, apuntando no sólo a variables biológicas y fisiológicas, sino también a la atención psicosocial. Los datos publicados sobre la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con AHCNF son diversos y conflictivos. Algunos estudios han demostrado que, en comparación con la población normal, los pacientes con AHCNF tenían una calidad de vida deteriorada con deterioro significativo tanto físico como mental durante la enfermedad activa, algo que permaneció sin cambios incluso después del éxito de tratamiento (219,220). Sin embargo, otros estudios no encontraron ninguna diferencia significativa en la calidad de vida entre pacientes con AHCNF y población control (221,222). Avances recientes en la gestión de las AHCNF, como la centralización de la cirugía hipofisaria a centros especializados, disponibilidad de RT, y terapias de reemplazo hormonal para el hipopituitarismo, han mejorado el resultado del tratamiento en general, lo que se ha visto reflejado en los estudios de resultados de calidad de vida. Un estudio reciente de Finlandia encontró que la calidad de vida general era casi normal durante un período medio de seguimiento de más de 7 años, con puntuaciones de calidad de vida media para pacientes con AHCNF que eran sólo marginalmente más bajas que los controles sin significación estadística. Los pacientes con AHCNF tuvieron puntuaciones significativamente bajas en actividad sexual, visión, depresión y dificultad con el habla, vitalidad, actividades habituales, y malestar, mientras que no se observó diferencia en las dimensiones de audición, movimiento, sueño, alimentación, excreción y función mental. Se ha descubierto que el hipopituitarismo es un predictor independiente de calidad de vida deteriorada. Pacientes que toman hidrocortisona y testosterona como reemplazo hormonal tuvieron una puntuación media más alta, mientras que aquellos con cirugía repetida y con reemplazo de tiroxina tuvieron peores puntuaciones (223). Además, la intervención quirúrgica puede ser una forma eficaz de restaurar los defectos visuales así como mejorar la calidad de vida para pacientes mayores (224). El deterioro del dolor corporal, mental y la percepción general de la salud, se informaron con mayor frecuencia en pacientes con AHCNF con deficiencia de GH en comparación con sujetos con niveles suficientes de GH, que mejoraron después con un reemplazo óptimo con GH. Pacientes tratados con craneotomía reportaron un mayor deterioro en la calidad de vida en comparación con aquellos que se sometieron a RT. También se observó que en comparación con pacientes masculinos, las pacientes femeninas con AHCNF tuvieron más problemas físicos y emocionales, niveles de energía más bajos, y una peor percepción de la salud (222). Aunque los problemas relacionados con la salud y la calidad de vida en pacientes con AHCNF está mejorando, como se muestra en estudios recientes, se necesita un cuestionario específico de la enfermedad para identificar deficiencias más sensibles o específicas en esta población.

4.13. Factores pronósticos y perspectivas futuras

Se ha buscado identificar factores confiables relacionados con la agresividad y el riesgo de recurrencia en los AHCNF. Un estudio retrospectivo de un solo centro que evaluó 108 AHCNF resecados quirúrgicamente seguidos durante 15 años (225) mostró que el 22 % de los pacientes requirieron tratamiento adicional, ya sea una segunda cirugía o radioterapia. Los factores que determinaron la recurrencia fueron la presencia de tumor residual, la tasa de crecimiento del tumor ($> 80 \text{ mm}^3/\text{año}$) y la extensión supraselar (225). Según otra serie de casos retrospectiva que evaluó pacientes con AHCNF que presentaron recrecimiento tumoral después del tratamiento primario, el subtipo de AHCNF, categorizado por inmunotinción hormonal de la hipófisis anterior, no fue un factor predictivo para la necesidad de tratamiento secundario o recrecimiento tumoral. Los factores de riesgo importantes fueron el género femenino y el enfoque del tratamiento (monitoreo *versus* intervenciones); la progresión secundaria fue significativamente mayor en aquellos pacientes que fueron seguidos de forma conservadora (63 %) en comparación con aquellos que recibieron cirugía (36 %), radioterapia (13 %) y cirugía/radioterapia adyuvante (13 %) (214). En pacientes con recurrencia del tumor, ER α parece ser un factor pronóstico para la reintervención (reoperación o radiación) en hombres; la combinación de la ausencia de expresión de ER α y la edad temprana sirvieron como buenos marcadores predictivos de agresividad (226).

También se ha investigado el papel de los marcadores celulares, asociados con la proliferación celular y la apoptosis, en la predicción de la recurrencia de AHCNF (227). Los índices de proliferación, como un índice Ki-67 alto, evaluado mediante IHC, se asociaron significativamente con un tamaño del tumor superior a 3 cm, así como con la recurrencia del tumor (232,236). La evaluación de la proliferación tumoral mediante IHC Ki-67 está ampliamente disponible y se recomienda como parte de la evaluación de los AHCNF (232,236). Según una gran serie retrospectiva que evaluó a 601 pacientes con tumores hipofisarios resecados quirúrgicamente, incluido aproximadamente el 30 % de adenomas hipofisarios no funcionantes (NFPA), los puntos de corte óptimos del índice de proliferación Ki-67 que predijo la recurrencia fue del 2,5 % con una sensibilidad del 84,6 % y una especificidad del 47,4 % (232). Además, un análisis retrospectivo reciente de 120 pacientes operados por NFPA mostró que los tumores invasivos y proliferativos, es decir, los tumores de grado 2b según la clasificación clínico-patológica de Trouillas *et al.*(237), mostraron una probabilidad general de recurrencia que era aproximadamente 9 veces mayor que la de los tumores de grado 1a, es decir, tumores no invasivos y no proliferativos (230). Otros factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de recurrencia en esta cohorte fueron una edad más joven y la presencia de tumor residual.

4.14 Transformación maligna: Los pacientes con AHCNF tienen tasas más altas de varios tipos de neoplasias, el motivo sigue siendo desconocido; la

hipótesis de la predisposición genética y/o epigenética aún está siendo investigada (231). Aunque la mayoría de los AHCNF son benignos, alrededor del 45 % al 55 % son localmente invasivos y pueden mostrar características agresivas. Marcadores proliferativos como Ki-67, tasa mitótica y la inmunoreactividad p53 se utilizan comúnmente para la evaluación del potencial comportamiento agresivo; al mismo tiempo, expresiones incrementadas de SSTR3 y reducidas de O⁶-metil guanina metil transferasa (MGMT), también se asocian con AHCNF agresivos (168,232). Carcinomas hipofisarios no funcionantes (CHCNF) son entidades muy raras definidas como tumores de origen adenohipofisario con metástasis cerebroespinal, meníngea o distante junto con la ausencia de hipersecreción hormonal (233). Afortunadamente, es muy raro y representa sólo del 0,1 % al 0,5 % de todos los adenomas hipofisarios (234,235). Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 38 casos de CHCNF. Ki-67 es el marcador de proliferación más fiable con valores entre el 1,3 % y el 10 % y más del 10 % asociados con recurrencia del tumor y malignidad, respectivamente, mientras que valores superiores al 3 % son un marcador pronóstico fiable. El aumento de la inmunorreactividad de p53 es otro marcador de proliferación; sin embargo, la falta de métodos fiables de cuantificación ha llevado a su eliminación de la clasificación de la OMS de 2017. Similarmente se observa una tasa mitótica de más de 2 por 10 campos de alta potencia comúnmente en carcinoma hipofisario y se asocia igualmente con aumento de la tasa de recurrencia (31,236). La progresión de tumores hipofisarios benignos a malignos no se comprende completamente y en gran medida sigue siendo desconocida; sin embargo, existe una aceptación general de que está asociada con factores genéticos y anomalías epigenéticas (233,237). Activación de oncogenes clásicos como Ras y la mutación de p53 son un evento común en otros tipos de cáncer, pero rara vez se observan en los carcinomas hipofisarios (233,237). La naturaleza benigna de la mayoría de los tumores hipofisarios, según Lenders y McCormack (233), se cree que es el resultado de oncogenes que inducen la senescencia, con regulación positiva del regulador del ciclo celular como p53, p21 y p16. Otros factores que pueden influir en la transformación maligna de AHCNF incluye inestabilidad cromosómica con ganancias cromosómicas que involucran 14q, 5p y 7p (238). Además, el aumento de la expresión nuclear del gen de transformación del tumor hipofisario (PTTG) se ha relacionado con agresividad de los tumores (239); la regulación positiva de ciertos microARNs se ha demostrado que desempeña un papel en los CHCNF, sin evidencia de sobreexpresión en el tumor primario (240). Los carcinomas hipofisarios no funcionantes no pueden diferenciarse de los tumores benignos por ningún criterio clínico, bioquímico, o características radiológicas (234). Según lo revisado por Lenders *et al.*, de 38 casos de CHCNF vistos, 23 de ellos eran mujeres con edad media en el momento del diagnóstico de 48 años, los CHCNF evoluciona a partir de macroadenomas agresivos con un período de latencia medio de 6,6 años entre el tumor primario y la metástasis y se presenta inicialmente con características de efecto masa; sin embargo, 5 casos mostraron

una progresión extremadamente rápida donde la (234) metástasis ocurrió dentro de 1 mes solo desde la presentación inicial (233). Las metástasis cerebroespinales fueron más comunes que las sistémicas siendo la metástasis intracraneal la más común (241).

5. Incidentaloma hipofisario:

Una proporción cada vez mayor de tumores hipofisarios (hasta el 15 % de los AHCNF) se detectan por casualidad en una TC o MRI del cerebro realizadas por razones no relacionadas. Estos tumores se llaman incidentalomas hipofisarios. En su gran mayoría tienen menos de 1 cm de diámetro y son no funcionantes. Los macroadenomas representan sólo alrededor del 1 % de los incidentalomas (119). Cuando es <10 mm en su eje más largo, se conoce como “microincidentaloma hipofisario”, y si es ≥ 10 mm como “macroincidentaloma hipofisario”. En la gran mayoría de los casos, el descubrimiento fortuito conduce a un tratamiento que puede diferir del adenoma hipofisario sintomático (204).

5.1 Evaluación inicial del microincidentaloma: debe someterse a una evaluación clínica por parte de un endocrinólogo para detectar hipersecreción hormonal (signos de hiperprolactinemia, acromegalia o síndrome de Cushing) y cualquier contexto sindrómico o familiar. También debe someterse a una evaluación bioquímica limitada: medición de PRL e IGF1 (o prueba de supresión nocturna con dexametasona si se sospecha de enfermedad de Cushing). No se recomienda la detección de hipopituitarismo, ni la evaluación oftalmológica. Se debe realizar una MRI centrada en la glándula hipofisaria si la imagen subyacente al descubrimiento no estaba tan centrada. Si el diámetro es de < 5 mm no se recomienda vigilancia radiológica ni hormonal, y la actitud debe ser tranquilizadora. Si el diámetro es ≥ 5 mm se recomienda MRI de control inicial, a los 6 meses para algunos y a los 12 meses para otros, repetida a los 2 años para detectar cualquier progresión. En caso de que no progrese, se puede detener la vigilancia. En casos raros de progresión, la resonancia magnética anual debe guiar el tratamiento: vigilancia continua o cirugía (204).

5.2. Evaluación inicial del macroincidentaloma: la evaluación hormonal, neurorradiológica y visual es similar a la realizada en el macroadenoma sintomático no funcional. El seguimiento del paciente difiere del de adenomas hipofisarios sintomáticos (62). Si el adenoma es distante del quiasma óptico, el seguimiento radiológico mediante MRI debe realizarse después de 6 a 12 meses junto con una evaluación bioquímica hormonal en busca de hipopituitarismo (104). En caso de ausencia de progresión, los intervalos de vigilancia pueden aumentarse. Si el adenoma está cerca del quiasma óptico (116), la cirugía no está indicada formalmente pero debe discutirse con el paciente, teniendo en cuenta las características naturales del AHCNF, la baja morbilidad asociada con la cirugía y la necesidad de que el

paciente cumpla con la vigilancia, cualquier plan para embarazo, o factores de riesgo de apoplejía, si no se decide la cirugía se debe realizar MRI de control a los 6 meses, completada con hormonas y evaluación visual. La resonancia magnética y la evaluación hormonal son a partir de entonces anualmente, con evaluación visual cada 6 meses.

Tabla 9. Indicaciones de cirugía en caso de incidentaloma. Tomado y adaptado de (242).Grado de recomendación	Indicaciones
Indicación absoluta	En la valoración inicial. Adenoma hipofisario no funcionante con síntomas compresivos (especialmente pérdida visual). Adenoma hipofisario no funcionante que presenta un crecimiento significativo (especialmente si se dirige hacia el quiasma óptico). Apoplejía (en macroadenomas si se asocia con síntomas compresivos).
Indicación relativa	En la valoración inicial. Adenoma hipofisario asintomático no funcionante que linda con el quiasma óptico (especialmente en pacientes jóvenes). Adenoma hipofisario no funcionante cerca del quiasma óptico en mujeres con deseo de embarazo. Macroadenomas no funcionantes con alto riesgo de apoplejía (por ejemplo, pacientes con uso de anticoagulantes). Macroadenomas no funcionantes en pacientes no cumplidores con alto riesgo de perder el seguimiento

5.3 Diagnóstico diferencial: El diagnóstico diferencial de un hallazgo incidental de una masa sellar es amplio e incluye un gran número de entidades: tumores de hipófisis anterior, tumores de hipófisis posterior (p. ej., pituitoma, tumores de células granulares), tumores paraselares benignos (p. ej., meningioma, craneofaringioma), tumores malignos (p. ej., glioma, tumor de células germinales), lesiones malformativas (p. ej., quistes de Rathke, quistes dermoides, quistes epidermoides, quiste aracnoideo), lesiones inflamatorias y granulomatosas (p. ej., hipofisitis linfocítica, hipofisitis granulomatosa, histiocitosis de células de Langerhans) y lesiones vasculares (p. ej., aneurismas) (123).

Cuando se diagnostica un macroadenoma hipofisario es importante diferenciarse de un macroprolactinoma ya que la incidencia de hiperprolactinemia en pacientes con histología de AHCNF verificada es del 25-65 % (243). En este sentido, aunque los macroprolactinomas generalmente resultan en niveles de prolactina mayores superior a 21.276 mUI/L (1000 ng/mL), en algunos pacientes la saturación del anticuerpo primario del inmunoensayo por

cantidades excesivas de hormona pueden conducir a niveles de prolactina falsamente bajos, el llamado “efecto gancho”, que se puede evitar diluyendo la muestra de suero antes del ensayo (62).

Las series publicadas de los AHCNF hasta el momento tanto a nivel mundial y a nivel nacional es bastante escasa, teniendo una extensa variabilidad de resultados al analizar la incidencia y la prevalencia, así como analizar en conjunto la evolución clínica de los adenomas hipofisarios (3,4) (13–16)

En la presente tesis doctoral se ha decidido conocer y cuantificar la importancia de la enfermedad en el Área sanitaria de A Coruña, debido a los conocimientos limitados que se tienen sobre esta enfermedad tan poco prevalente e intentar profundizar en las características clínicas, los procedimientos, diagnósticos, tratamientos, hallazgos anatómo-patológicos, evolución clínica y las complicaciones de los pacientes con adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes que fueron tratados quirúrgicamente en las últimas 4 décadas en el *Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña* (CHUAC).

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

Objetivos

OBJETIVO GENERAL (OG):

Conocer las características clínicas, analíticas, radiológicas y manejo terapéutico de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes en el Área Sanitaria de A Coruña.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS (OE).

Para desarrollar este objetivo general se plantearon los siguientes objetivos específicos (OE):

- OE1. Describir las características clínicas de los pacientes afectados por adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes en el Área Sanitaria de A Coruña.

- OE2. Describir las características analíticas de los pacientes afectados por adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes en el Área Sanitaria de A Coruña.

- OE3. Describir las características radiológicas de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes en el Área Sanitaria de A Coruña.

- OE4. Describir los tipos de tratamientos aplicados de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes en el Área Sanitaria de A Coruña.

- OE5. Evaluar la prevalencia de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes incidentales.

- OE6. Evaluar las características clínicas, procedimientos diagnósticos, terapias, complicaciones y la evolución en pacientes afectados por adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes que fueron tratados

CAPÍTULO III

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

El diseño del estudio descriptivo y con carácter ambispectivo, se revisaron las historias de los pacientes con AHCNF.

Ámbito del estudio

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)

Pacientes

Los pacientes corresponden al Área Sanitaria de A Coruña, una demarcación que comprende, aproximadamente 650.000 habitantes.

El total de pacientes son los pacientes vistos en la consulta de Neuroendocrinología con el diagnóstico de adenomas hipofisarios no funcionantes desde enero 1982 hasta marzo de 2020 que continuaban en seguimiento clínico en el momento de la toma de datos y que aceptaron participar en este estudio. Una vez firmado el consentimiento informado, se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes a estudio. En total 84 pacientes fueron reclutados para este estudio. No se realizó ninguna intervención más allá de la práctica clínica habitual y el presente proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) 2019/141 (Ver Anexo IX).

Todos los pacientes a estudio fueron derivados desde las Consultas Externas del Servicio de Endocrinología y Nutrición, además de las consultas del servicio de Neurocirugía, a las consultas especializadas de Neuroendocrinología.

Todos los datos correspondientes se recogieron en un inicio en un cuestionario específico para el estudio (Ver Anexo X, donde se recogen todas las variables. Una vez obtenidos los cuestionarios, se incluyeron los datos en una base informática gracias al programa estadístico SPSS, que también sirvió posteriormente para el tratamiento y análisis estadístico de los datos.

Criterios de Inclusión y exclusión

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de AHCNF que acudieron a consulta especializada de Neuroendocrinología y que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron al resto de pacientes con otros diagnósticos que acudieron a la consulta.

Mediciones e intervenciones:

Para llevar a cabo la presente tesis doctoral, en un cuaderno de recogida de datos (CRD) se tomaron las siguientes variables:

Epidemiológicas:

1. Edad al diagnóstico
2. Sexo

3. Antecedentes personales y familiares
4. Asociación o no con una neoplasia endocrina múltiple
5. Principal motivo de consulta
6. Síntomas y signos neuro oftalmológicos y endocrinológicos
7. Determinación analítica basal de:
 - 7.1. PRL
 - 7.2. GH
 - 7.3. IGF1
 - 7.4. ACTH
 - 7.5. Cortisol
 - 7.6. TSH
 - 7.7. T4L
 - 7.8. FSH
 - 7.9. LH
 - 7.10. Estradiol en mujeres
 - 7.11. Testosterona en hombres
8. Presencia de hipopituitarismo parcial o completo
9. Presencia de diabetes insípida e hiperprolactinemia
10. Estudio de imagen al diagnóstico
11. Grado de afectación visual

Quirúrgicas:

1. Fecha de la cirugía
2. Técnica quirúrgica
3. Complicaciones quirúrgicas
4. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico

Terapéuticas:

1. Necesidad de tratamiento médico y/o radioterapia.
2. Seguimiento:
3. Persistencia del tumor, recurrencia o cura clínica del mismo.

Análisis Estadístico

Todas las variables cuantitativas se expresaron con su media, desviación estándar. Las variables cualitativas se expresaron en proporciones y sus respectivos intervalos de confianza.

Para comparar las proporciones entre las diversas variables cualitativas se usó el test exacto de Fisher o test de "Ji-cuadrado" (χ^2). Se calcularon sus correspondientes riesgos relativos (RR), así como sus intervalos de confianza.

Las diferencias entre variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t-Student para grupos independientes. En aquellos casos en los que las condiciones del t-test no se cumplieron se utilizará la prueba "U de Mann-Whitney". También se calcularon los IC de las diferencias entre grupos.

Tal como se ha mencionado para llevar a cabo el análisis estadístico se usó el programa SPSS para Windows.

Aspectos éticos y legales

Cumplimiento de Normas de Buena Práctica Clínica y Declaración de Helsinki.

El desarrollo de esta investigación se realizó respetando en todo momento los preceptos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y la normativa vigente en materia de salud, investigación y protección de datos de carácter personal tanto europea como estatal y autonómica, aplicable a este estudio.

Confidencialidad de la información.

En todo momento se mantuvieron los documentos esenciales para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recogidos. Los archivos maestros se constituyeron al principio del estudio, se mantuvieron durante su realización y se conservaron conforme a la normativa aplicable. El CEI revisó toda la documentación del estudio pertinente con el fin de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes. El estudio se inició tras la obtención de la autorización por el CEI competente.

Todos los datos recogidos de los sujetos a estudio fueron separados de los datos de identificación personal garantizando la confidencialidad de los participantes en la investigación y respetando el Reglamento Europeo de Protección de Datos y la normativa española (tanto estatal como autonómica) en materia de protección de datos, sanidad e investigación, vigente y aplicable al caso concreto.

Los datos de los pacientes fueron recogidos seudoanonimizados en el CRD específico del estudio. El fichero que relaciona la identidad del participante con el código asignado para el estudio se custodió de manera separada en un servidor del SERGAS que cuenta con código de usuario y contraseña.

Este estudio es de un diseño de tipo observacional ambispectivo, así, teniendo en cuenta su parte con carácter retrospectivo, el periodo de inclusión, el elevado tamaño muestral y la naturaleza de la enfermedad a estudio, la obtención del consentimiento informado específico, supuso un esfuerzo difícilmente asumible, lo que, añadido a las previsibles dificultades de localización de los sujetos, comprometió seriamente la viabilidad del estudio. Por lo que para aquellos pacientes vivos que no continuaron en seguimiento clínico en las consultas, en los que no fue posible obtener el consentimiento informado, se actuó según lo establecido en la Disposición Adicional 17a de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en donde se establece que la utilización de datos de salud en investigación sin consentimiento informado, requiere que la Consellería de

Sanidade, a través del servicio de informática anonimiza y codifica de manera segura los datos necesarios antes de ser entregado al investigador del estudio. Tal y como establece la normativa reguladora de la investigación biomédica, se dejó constancia de las consultas realizadas.

CAPÍTULO IV

Resultados

Características clínicas

Se revisaron un total de 84 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de adenomas hipofisarios no funcionantes que acudieron a la consulta especializada de neuroendocrinología. Tal como puede verse en la Tabla 10, del total de pacientes reclutados 44 fueron mujeres, es decir un 52,4 % de la cohorte estudiada. Si atendemos a la edad media se puede observar que es de 55,92 años con una DE de 16,27 años (rango 19-87 años). La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con más de 60 años (42,9 %). El tumor fue sintomático en 59 pacientes (70,2 %), el resto fue un hallazgo incidental en un estudio de imagen y se desconoce en 3 pacientes la forma de aparición (Tabla 10). En la Figura 11 se puede ver una relación de la cohorte de estudio en función del sexo y grupo de edad, siendo la mayor proporción de pacientes hombres en el rango de edad de 40 a 60 años.

El principal motivo de consulta fueron la alteraciones visuales (16 pacientes, es decir un 19 % seguido de la cefalea que se presentó en 15 pacientes (17,9 %), donde destaca la alteración del campo visual hemianopsia bitemporal bilateral en 6 pacientes, y disminución de la agudeza visual en 4 pacientes (4,8 %), dos pacientes fueron diagnosticados después de una apoplejía hipofisaria. Dos pacientes presentan antecedentes de MEN tipo 1.

Tal como puede verse en la Tabla 11, los síntomas neurooftalmológicos fueron más frecuentes que los endocrinos $n=39$ (46,4 %) vs. $n=35$ (41,7 %); siendo las alteraciones visuales y, entre ellas, las alteraciones del campo visual, los principales síntomas (54,7 %). Dentro de los síntomas endocrinos predominan las alteraciones menstruales donde se incluye la amenorrea en la mujer ($n=17$ es decir el 20,2 % de la población), la astenia ($n=14$ que equivale al 16,7 %), y la disfunción eréctil y disminución de la libido en el hombre ($n=13$, que corresponde al 15,5 % de la población).

Tabla 10. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Variable	Total (n=84)
Edad (años)	55.92 DE± 16.27
Grupo de Edad al Diagnóstico:	
< 40 años	14 (16,7 %)
40-60 años	34 (40,5 %)
> 60 años	36 (42,9 %)
Género:	
Mujer	44 (52,4 %)
Varón	40 (47,6%)
Forma de presentación:	Total (n=81)
Incidentaloma	22 (26,2 %)
Sintomático	59 (70,2 %)

Los datos se muestran en DE, número de individuos y su porcentaje correspondiente.

PIRÁMIDE PACIENTES

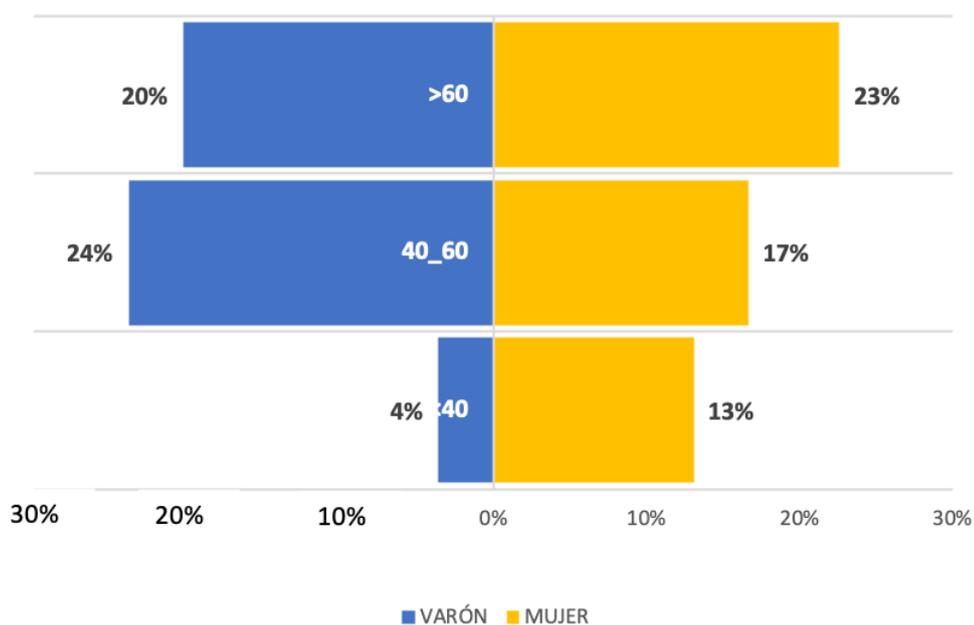


Figura 11. Distribución de pacientes según sexo y grupo de edad.

Tabla11. Síntomas neurooftalmológicos y endocrinos

Síntomas neurooftalmológicos n = 39 (46,4 %)	Síntomas endocrinos n = 35 (41,7 %)
- Alteraciones visuales inespecíficas 29 (34,5 %)	- Disminución líbido 4 (4,8 %)
- Alteraciones campimétricas 17 (20,2 %)	- Ginecomastia 2 (2,4 %)
- Disminución de agudeza visual 16 (19,0 %)	- Hipotensión 3 (3,6 %)
- Diplopía 6 (7,1 %)	- Disfunción eréctil 9 (10,7 %)
- Cefalea 20 (23,8 %)	- Galactorrea 5 (6 %)
- Apoplejía 9 (10,7 %)	- Trastornos menstruales 10 (11,9 %)
	- Talla baja 1 (1,2 %)
	- Intolerancia al frío 1 (1,2 %)
	- Crisis addisoniana 2 (2,4 %)
	- Infertilidad 1 (1,2 %)
	- Amenorrea 7 (8,3 %)
	- Astenia 14 (16,7 %)
	- Depresión 3 (3,6 %)
	- Osteoporosis 2 (2,4 %)
	- Otros síntomas*: 17 (20,2 %)

*Dentro de otros síntomas se encuentran inestabilidad de la marcha (2 pacientes) paresia VI par (1 paciente), paresia III par (1 paciente), deterioro cognitivo (3 pacientes) e hipoglucemia (1 paciente). Los datos están dados en número de individuos y porcentaje.

Estudio hormonal

Un 90,5 % (n=76) de los pacientes tenían realizada analítica al diagnóstico, en las cuales se pudo confirmar que 45 de ellos (53,6 %) padecían hipopituitarismo. La afectación del hipopituitarismo es de total anterior en 6 pacientes (7,1 %) e hipopituitarismo parcial en 39 de ellos (46,4 %), la afectación por ejes fue predominante en un eje (16,7 %) siendo el eje gonadal el de mayor afectación. La presencia de DI al diagnóstico fue de 1,2 % (sólo un paciente), la presencia de hiperprolactinemia en 25 pacientes (29,8 %) con valores medios de $30,30 \pm DE 33,76$ ng/ml, y la presencia de hipergonadotropismo en 4 pacientes (4,8 %) (Ver Tabla 12).

Tabla 12. Datos de Hipopituitarismo al diagnóstico

Hipopituitarismo inicial	45 (53,6 %)
Total anterior:	6 (7,1 %)
Parcial	39 (46,4 %)
Ejes afectados:	
1	14 (16,7 %)
2	12 (14,3 %)
3	13 (15,5 %)
4	6 (7,1 %)
Eje gonadal	36 (42,9 %)
Eje suprarrenal	25 (29,8 %)
Eje tiroideo	26 (31 %)
Eje somatotropo	14 (16,7 %)
Diabetes insípida	1 (1,2 %)
Hiperprolactinemia	25 (29,8 %)
Hipergonadotropismo	4 (4,8 %)

Los datos se muestran en número de individuos y su porcentaje correspondiente.

El hipopituitarismo fue más común en hombres que en mujeres aunque no de forma significativa (63 % frente al 53 %) $p=0,347$. Los hombres tuvieron una mayor afectación del eje gonadal (58 % vs. 35 %) $p=0,043$ e hipotiroidismo central (39 % vs. 28 %) $p=0,269$ mientras que las mujeres mostraron una mayor presencia de hiperprolactinemia (45 % vs. 18 %) $p=0,011$ (Ver Figuras 12 y 13).

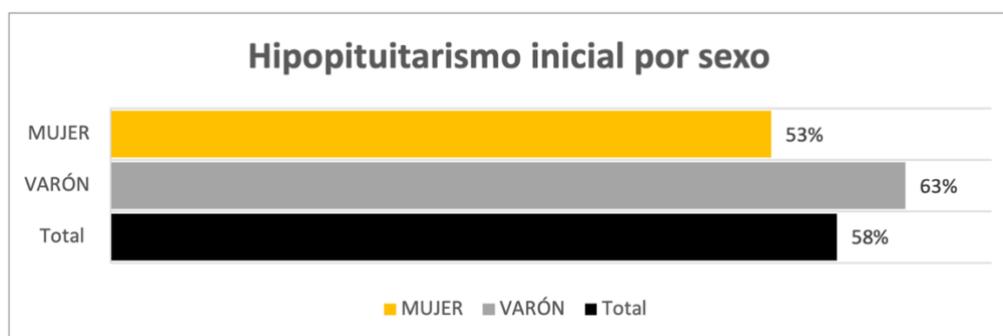


Figura 12. Porcentaje total, y desglosado por sexos, de pacientes con Hipopituitarismo al Diagnóstico. los datos se muestran en porcentajes.

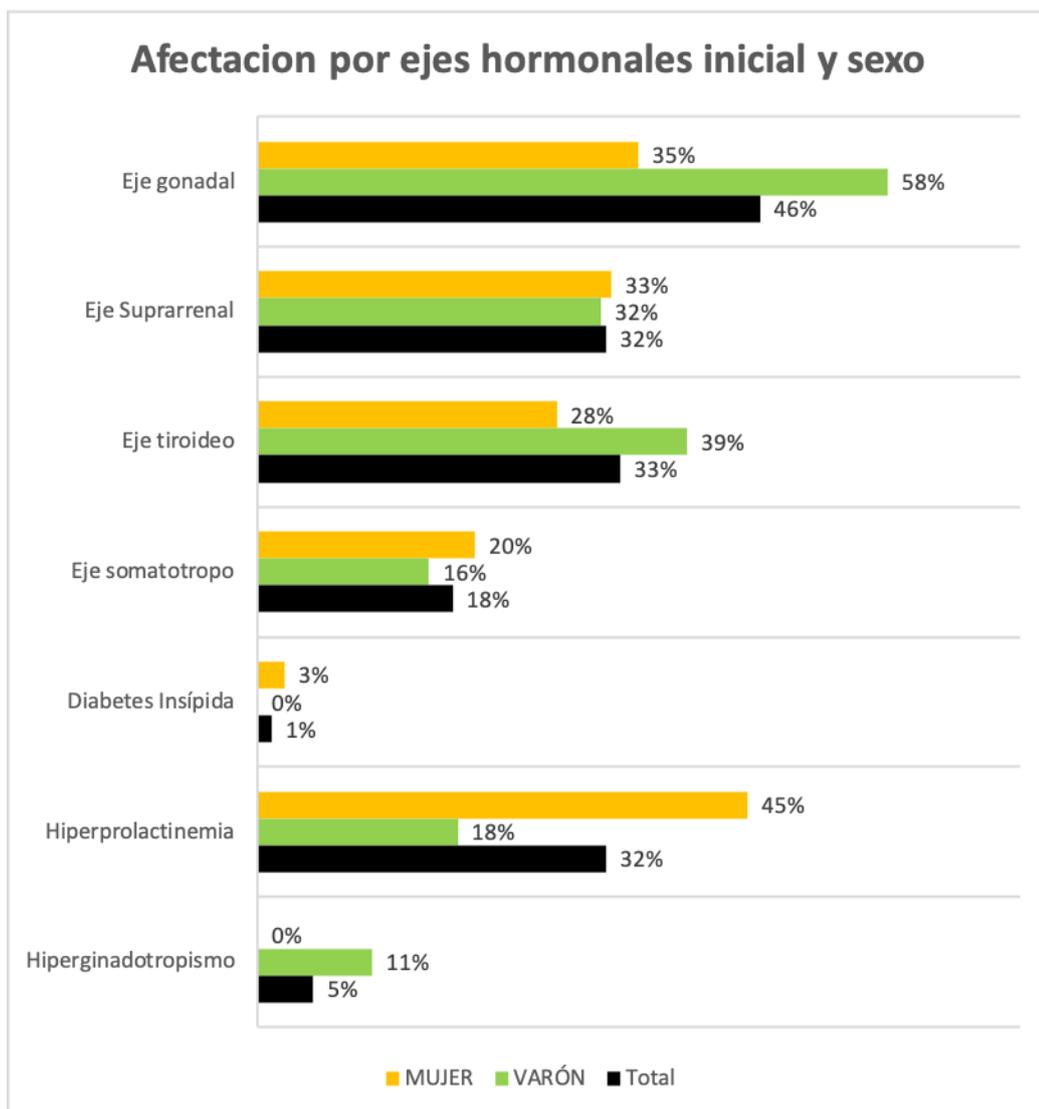


Figura 13. Afectación por ejes hormonales al diagnóstico relacionado con el sexo. Los datos se muestran en porcentajes.

Hubo una relación estadísticamente significativa entre la presencia de hipopituitarismo y el tamaño del tumor ($p= 0,005$) en el momento del diagnóstico. Los pacientes con hipopituitarismo mostraron un tamaño tumoral significativamente mayor que el encontrado en pacientes sin hipopituitarismo, vemos mayor presencia de hipopituitarismo (33 %) en tamaños de 2,6-3 cm (Ver Figura 14).

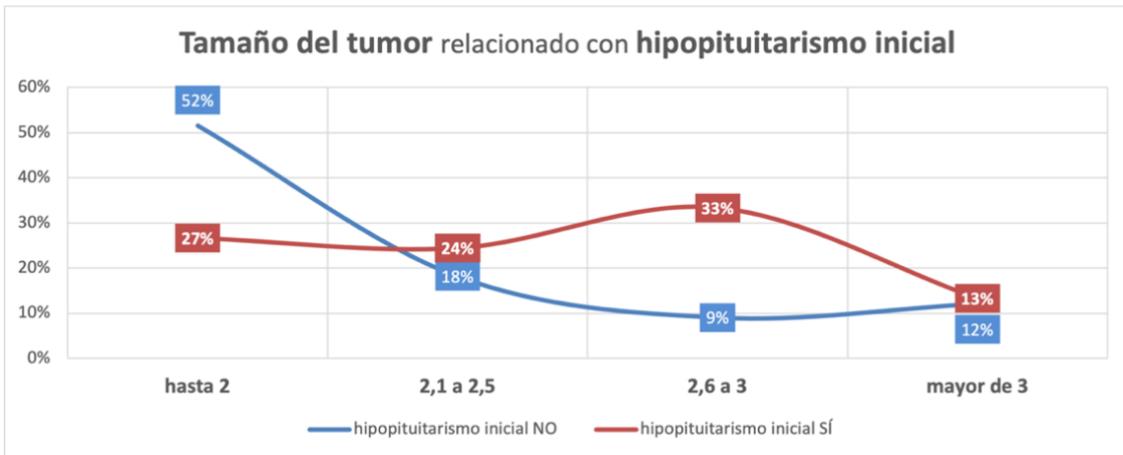


Figura 14. Tamaño del tumor (cm) al diagnóstico relacionado con presencia de hipopituitarismo (datos mostrados en porcentaje).

Tal como puede observarse en la Figura 15 hay ligeras diferencias, aunque en ningún caso llegan a ser estadísticamente significativas, en relación con el tamaño del tumor y el sexo ($p=0,357$). Los tumores de menos de 2 cm son más comunes en hombres que en mujeres, 43 % y 30 % respectivamente, con un pico de incidencia en hombres con tumores de tamaño de 2,6 a 3 cm, mientras que en mujeres se observa una relación inversamente proporcional entre la incidencia del adenoma y el tamaño del mismo, cuanto más grande es el adenoma menor es su presencia, tendencia que no se aprecia en varones (Figura 15).

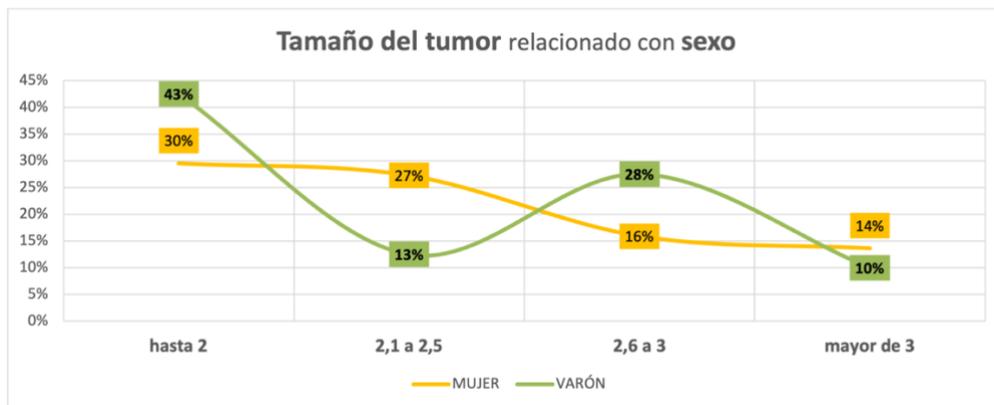


Figura 15. Tamaño del tumor (cm) relacionado con el sexo. Datos mostrados en porcentajes.

Estudios de imagen

De los estudios de imagen, sólo 5 pacientes (6 %) fueron diagnosticados por un TC craneal y 77 pacientes (91,7 %) tienen realizada una MRI. Se desconoce de 2 pacientes el estudio de imagen realizado al momento del diagnóstico.

De 76 pacientes el diámetro mayor del adenoma al momento del diagnóstico es de 2,41 cm (\pm 1,06), rango intercuartil 1,70 a 2,90 cm, siendo así en su mayoría macroadenomas (n=76, 90,5 %), 5 de ellos fueron adenomas gigantes (6 %). 76,2 % tuvieron extensión supraselar con compresión del quiasma en un 61,9 % e invasión de los senos cavernosos en menor proporción 40 pacientes, es decir un 47,6 % Tabla 13. Se utiliza como clasificación radiológica, la clasificación de Knosp, tal como se puede ver en la Tabla 14 predomina el Knosp 2 en 32 pacientes (38,1 %).

Tabla 13. Extensión del adenoma al momento del diagnóstico

Extensión del adenoma al Dx.	n (%)
- Intraselar	7 (8,3 %)
- Extraselar supraselar	64(76,2 %)
- Invasión SC izquierdo	24(28,6 %)
- Invasión SC derecho	16 (19 %)
- Extraselar	71(84,5 %)
- Extraselar paraselar	38(45,2 %)
- Invasión ambos SC	8 (9,5 %)

SC: senos cavernosos.Dx Diagnóstico. Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

Tabla 14. Clasificación Knosp al diagnóstico

Knosp 0	Knosp 1	Knosp 2	Knosp 3	Knosp 4
9 (10,7%)	15 (17,9 %)	32 (38,1 %)	19 (22,6 %)	3 (3,6 %)

Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

Tratamiento

La cirugía se realizó en 60 pacientes (71,4 %). El tipo de cirugía realizada en su mayoría fue transesfenoidal microscópica en un 40,5 % de los pacientes (n=34), en segundo lugar la cirugía endonasal endoscópica 26,2 % (22 pacientes), la cirugía transfrontal en 2 pacientes y la craneotomía pterional en 1 paciente. En la Tabla 15 se muestran las principales indicaciones de la cirugía, se puede ver que predomina la compresión del quiasma y las alteraciones visuales (54 pacientes en total, es decir el 64,3 % de la cohorte estudiada), seguido de cefalea (n=11, 13,1 %).

Tabla 15. Indicaciones cirugía

Cefalea	Alteracion es visuales	Hipopituita rismo	Crecimient o tumoral	Apoplejía hipofisaria	Compresión quiasma	Deseo del paciente
11 (13.1 %)	23 (27,4 %)	2 (2,4 %)	3 (3,6 %)	7 (8,3 %)	31 (36,9 %)	1 (1,2 %)

Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

Tras la cirugía existe mejoría de la clínica inicial en 46 pacientes (54,8 %). Ocurren complicaciones en 19 pacientes (22,6 %), la complicación quirúrgica

más común fue la fístula de LCR en 8 pacientes (9,5 %) seguido de DI transitoria en 7 pacientes (8,3 %), la DI permanente (n=5, 6 %) y meningitis en 3 pacientes (3.6 %).

En la Tabla 16 se puede ver la evaluación del hipopituitarismo en 56 pacientes tras la cirugía, observándose una discreta disminución de este, en comparación con el inicial, 40 pacientes tras la cirugía (47,6 %), frente a 45 pacientes antes de la cirugía (53,6 %) $p=0,308$. El hipopituitarismo total fue similar 7,1 % vs. 8,3 % y el parcial disminuyó del 46,4 % al 39,3 %. En cuanto a la afectación por ejes, mejora el eje gonadal y el somatotropo pero empeoran discretamente el eje suprarrenal y el tiroideo.

Tabla 16. Hipopituitarismo tras la primera cirugía.

Hipopituitarismo tras 1ª cirugía	40 (47,6 %)
Total anterior:	7 (8,3 %)
Parcial	33 (39,3 %)
Ejes afectados:	
1	10 (11,9 %)
2	12 (14,3 %)
3	11 (13,1 %)
4	67 (8,3 %)
Eje gonadal	30 (31 %)
Eje suprarrenal	26 (31 %)
Eje tiroideo	30 (35,7 %)
Eje somatotropo	9 (10,7 %)
Diabetes insípida	6 (7,1 %)
Hiperprolactinemia	3 (3,6 %)
Hipergonadotropismo	1 (1,2 %)

Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

Se realiza examen de Fondo de Ojo (FO) y campo visual a los pacientes antes y después de la cirugía. En relación con el FO resulta patológico secundario al macroadenoma en 17 pacientes (20,2 %) y tras la cirugía permanece patológico en 12 pacientes (14,3 %) (Ver Tabla 17).

Tabla 17. Examen de FO antes y después de la primera cirugía

FO	Previo a la cirugía	Tras la cirugía
No realizado	23 (27,4 %)	46 (54,8 %)
Normal	37 (44 %)	25 (29,8 %)
Patológico	20 (23,8 %)	12 (14,3 %)
Patológico a macroadenoma	17 (20,2 %)	12 (14,3 %)

Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

El examen de campo visual está detallado en la Tabla 18. Se realiza al diagnóstico en 52 pacientes (61,9 %), siendo patológico en 41 pacientes (48,8 %) predominando la cuadrantanopsia temporal unilateral en 12 pacientes (14,3 %),

seguido de la hemianopsia temporal bilateral en 11 pacientes (13,1 %). Tras la cirugía se produjo una mejoría de la afectación campimétrica.

Tabla 18. Examen de CV antes y después de la primera cirugía

Déficit visual	Previo a la cirugía	Tras la cirugía
Hemianopsia temporal unilateral	6 (7,1 %)	4 (4,8 %)
Hemianopsia temporal bilateral	11 (13,1 %)	1 (1,2 %)
Cuadrantanopsia temporal unilateral	12 (14,3 %)	1 (1,2 %)
Cuadrantanopsia temporal bilateral	8 (9,5 %)	5 (6 %)
Otros	3 (3,6 %)	3 (3,6 %)

Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

En la Figura 16 se muestra la relación entre el tamaño del tumor y las alteraciones en la campimetría detectadas, aquellos con alteraciones en la campimetría tienen tamaños del tumor más grandes (2,64 cm) que aquellos sin alteraciones en la campimetría (2,20 cm). $p=0,070$, si analizamos el gráfico vemos como a mayor tamaño tumoral, existe afectación de la campimetría.

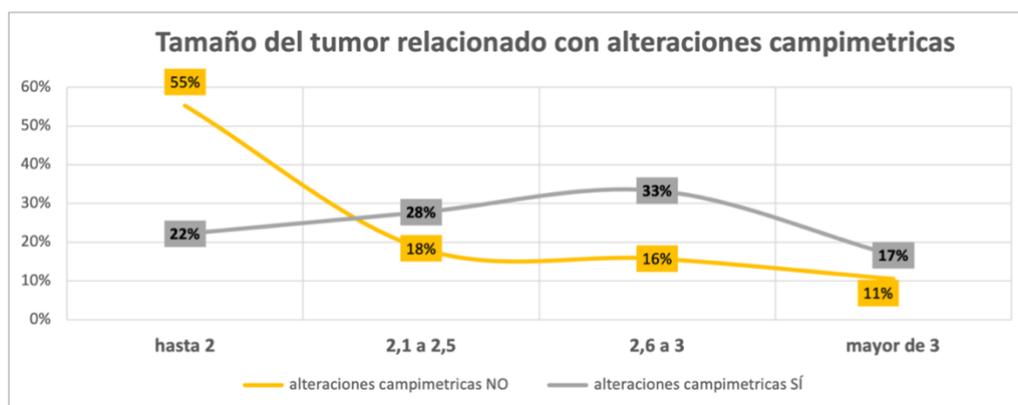


Figura 16. Tamaño del tumor relacionado con alteraciones en la campimetría.

También hubo relación entre el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico y la función hipofisaria después de la cirugía., Pacientes con hipopituitarismo después de la cirugía mostraron un tamaño del tumor significativamente mayor que el encontrado en pacientes sin hipopituitarismo, 2,38 cm vs. 2,75 cm con hipopituitarismo ($p=0,140$, datos no mostrados). En la Figura 17 podemos ver que un 63 % de pacientes no presentan hipopituitarismo en tumores menores de 2,5 cm, en cambio en aquellos iguales o mayores de 2,6 cm existe un 53 % de pacientes con hipopituitarismo vs. 32 % sin hipopituitarismo.

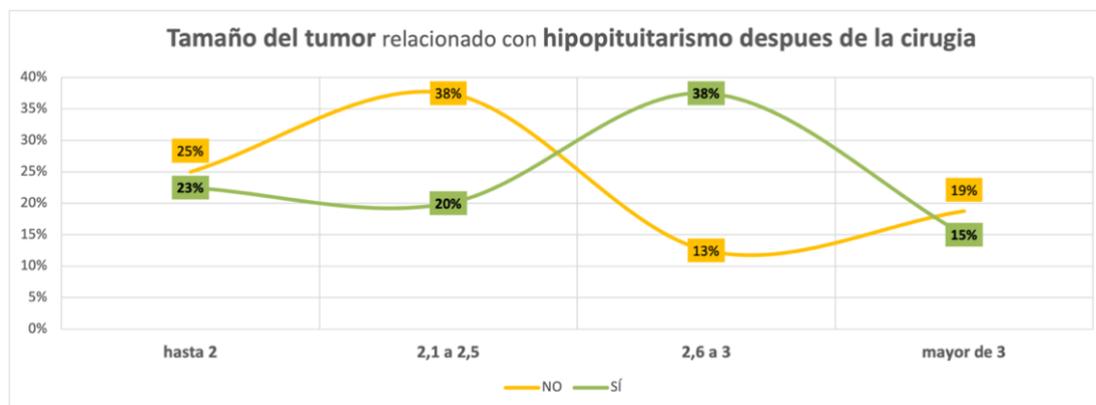


Figura 17. Tamaño del tumor (cm) relacionado con hipopituitarismo detectado tras la cirugía.

En la Tabla 19 se muestran los motivos por los que los pacientes se sometieron a una segunda cirugía. En total se someten a una segunda cirugía 13 pacientes (el 15,5 %), las principales indicaciones fueron el crecimiento tumoral (n=4, 4,8 %) y la compresión del quiasma óptico (4 pacientes, 4,8 %). Tras la segunda cirugía existe mejoría de la clínica inicial en 12 pacientes del total inicial (14,3 %). Las complicaciones de una segunda cirugía ocurren en 3 pacientes: DI transitoria en 2 pacientes (2,4 %) y fístula de LCR en 1 paciente (1,2 %). El tipo de cirugía realizada en 6 pacientes (7,1 %) fue transesfenoidal microscópica y en otros 6 pacientes cirugía endonasal endoscópica (7,1 %), en el resto de pacientes se desconoce la técnica quirúrgica.

Tabla 19. Indicaciones de segunda cirugía

Alteraciones visuales	Crecimiento tumoral	Apoplejía hipofisaria	Compresión quiasma	Deseo del paciente
3 (3,6 %)	4 (4,8 %)	2 (2,4 %)	4 (4,8 %)	1 (1,2 %)

Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

En la Tabla 20 se evalúa el hipopituitarismo tras la segunda cirugía, estando presente en 8 pacientes (9,5 %) del total inicial, el hipopituitarismo total ocurre en un solo paciente (1,2 %) y el parcial en 7 pacientes (8,3 %). No se describe hipergonadotropismo ni DI tras la segunda cirugía.

Tabla 20. Datos de hipopituitarismo tras la segunda cirugía

Hipopituitarismo tras 2ª cirugía	8 (9,5 %)
Total anterior:	1 (1,2 %)
Parcial	7 (8,3 %)
Ejes afectados:	
1	4 (4,8 %)
2	1 (1,2 %)
3	2 (2,4 %)
4	4 (1,2 %)
Eje gonadal	5 (6 %)
Eje suprarrenal	4 (4,8 %)
Eje tiroideo	6 (7,1 %)
Eje somatotropo	1 (1,2 %)
Hiperprolactinemia	1 (1,2 %)

Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

En un total de 8 pacientes (9,5 %) se realiza radioterapia, el tipo de radioterapia realizada predomina la convencional en un 7,1 % (6 pacientes), seguida de cuchillo gamma 1 paciente, de otro paciente se desconoce el tipo de radioterapia que realiza. La dosis promedio utilizada es de $52,029 \pm 9,43$ Gy. En 4 pacientes ocurren complicaciones tras la radioterapia que se detallan en la Tabla 21.

Tabla 21. Complicaciones Radioterapia

Complicaciones RT	
Preoces 2 (2,4 %)	Tardías 2 (2,4%)
- Somnolencia 1 (1,2 %)	- Hipopituitarismo 1 (1,2 %)
- Cutánea 1 (1,2 %)	- Hemorragia intratumoral 1 (1,2 %)

Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

En relación a tratamiento médico no radiológico fue recibido por ocho pacientes (9,5 %), de los cuales 7 pacientes (8,3 %) se inicia tratamiento por persistencia del macroadenoma y otro paciente por alteraciones visuales. A 4 pacientes se retira el tratamiento por ineficacia, y la tolerancia de la medicación en todos los pacientes fue buena. Dos pacientes recibieron bromocriptina, 5 cabergolina y uno recibió en un inicio bromocriptina y posteriormente cabergolina.

Inmunohistoquímica

En la inmunotinción de la primera cirugía se obtienen 4 pacientes (4,8 %) con tinción acidófila, otros 4 (4,8 %) con tinción basófila y 2 pacientes (2,4 %) con tinción cromófoba. En su mayoría la IHC es negativa (n=17, 20,2 %), seguida de gonadotropinomas 8 pacientes (9,6 %), prolactinomas en 5 pacientes (6 %), corticotropinomas en 5 pacientes (6 %) y por último somatotropinomas en 1 paciente (1,2 %). En cuanto al nivel de proliferación celular, se obtienen los siguientes resultados: Ki-67 no fue realizado en 29 pacientes (34,5 %), siendo ≤ 2 % en 19 pacientes (22,6 %) y ≥ 3 % en 8 pacientes (9,5 %).

En la inmunotinción de la segunda cirugía se obtienen 2 pacientes (2,4 %) con tinción basófila, 1 paciente con inmunotinción positiva para ACTH, 1 paciente con inmunotinción positiva para PRL y el resto de pacientes (n=5, 6 %) con inmunotinción negativa. Se desconoce la inmunotinción en 6 pacientes.

Relacionando el tamaño tumoral con valores de Ki-67 ≥ 3 vs. Ki-67 < 3 , observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas (Ki-67 < 3 [2,76 cm] vs. Ki-67 ≥ 3 [2,66 cm] $p=0,374$). En la Figura 18 vemos como hay mayor proporción de adenomas con Ki-67 < 3 mayores de 2,6 cm. Al relacionar el Ki-67 con los grupos de edad observamos que en mayores de 60 años hay mayor proporción de pacientes con Ki-67 ≥ 3 (26 %) y en el grupo de menos de 60 años hay mayor proporción de Ki-67 < 3 (70 %) (datos no mostrados).

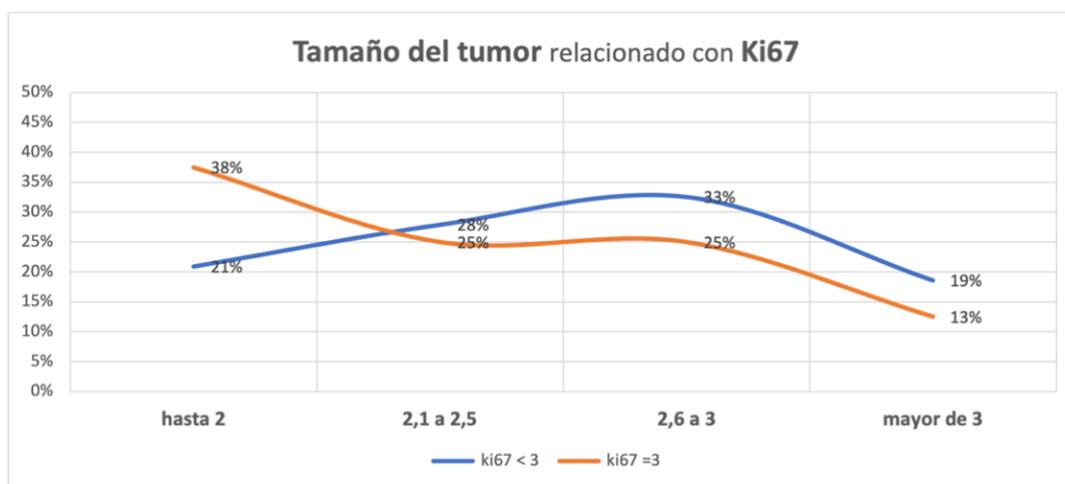


Figura 18. Tamaño del tumor relacionado con Ki67.

Seguimiento clínico

El diámetro del tumor disminuyó significativamente de 2,41 cm a 1,18 cm, en la última revisión ($p=0,000$) (datos no mostrados). La media de seguimiento de estos pacientes es de 75,29 meses, (mínimo 1 mes, máximo 548 meses).

Al final del seguimiento 51 pacientes de 82 tenían hipopituitarismo (60,7 %), 11 de ellos tenían hipopituitarismo total (13,1 %) y 40 de ellos hipopituitarismo parcial (47,6 %). La afectación por ejes fue predominante en tres ejes con 18 pacientes (21,4 %) siendo el eje tiroideo el de mayor afectación (n=41 48,8%), seguido del eje gonadal (n=40 47,6 %) y el suprarrenal (n=32 38,1 %). La presencia de DI fue del 8,3 % (7 pacientes), la presencia de hiperprolactinemia en 5 pacientes (6 %) valores medios de $10,38 \pm 9,61$ ng/ml (mínima 0,30 máximo 47,90 ng/ml) la presencia de hipergonadotropismo en 1 paciente (1,2 %) (Ver Tabla 22). En comparación con la presencia de hipopituitarismo tras la cirugía y la última revisión, vemos como aumenta la presencia de hipopituitarismo del 63 % al 72 %, si bien las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas ($p=0,308$)

Tabla 22. Datos de hipopituitarismo en la última revisión

Hipopituitarismo: última revisión	51 (60,7 %)
Total anterior	11 (13,1 %)
Parcial	40 (47,6 %)
Ejes afectados:	
1	11 (13,1 %)
2	10 (11,9 %)
3	18 (21,4 %)
4	12 (14,3 %)
Eje gonadal	40 (47,6 %)
Eje suprarrenal	32 (38,1 %)
Eje tiroideo	41 (48,8 %)
Eje somatotropo	22 (26,2 %)
Diabetes Insípida	7 (8,3 %)
Hiperprolactinemia	5 (6 %)
Hipergonadotropismo	1 (1,2 %)

Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

Al final del seguimiento un 9 % de los pacientes tienen recurrencia del tumor, Figura 19. Además en el gráfico podemos ver como en el grupo de hasta 2 cm es donde menos se reduce el tumor.

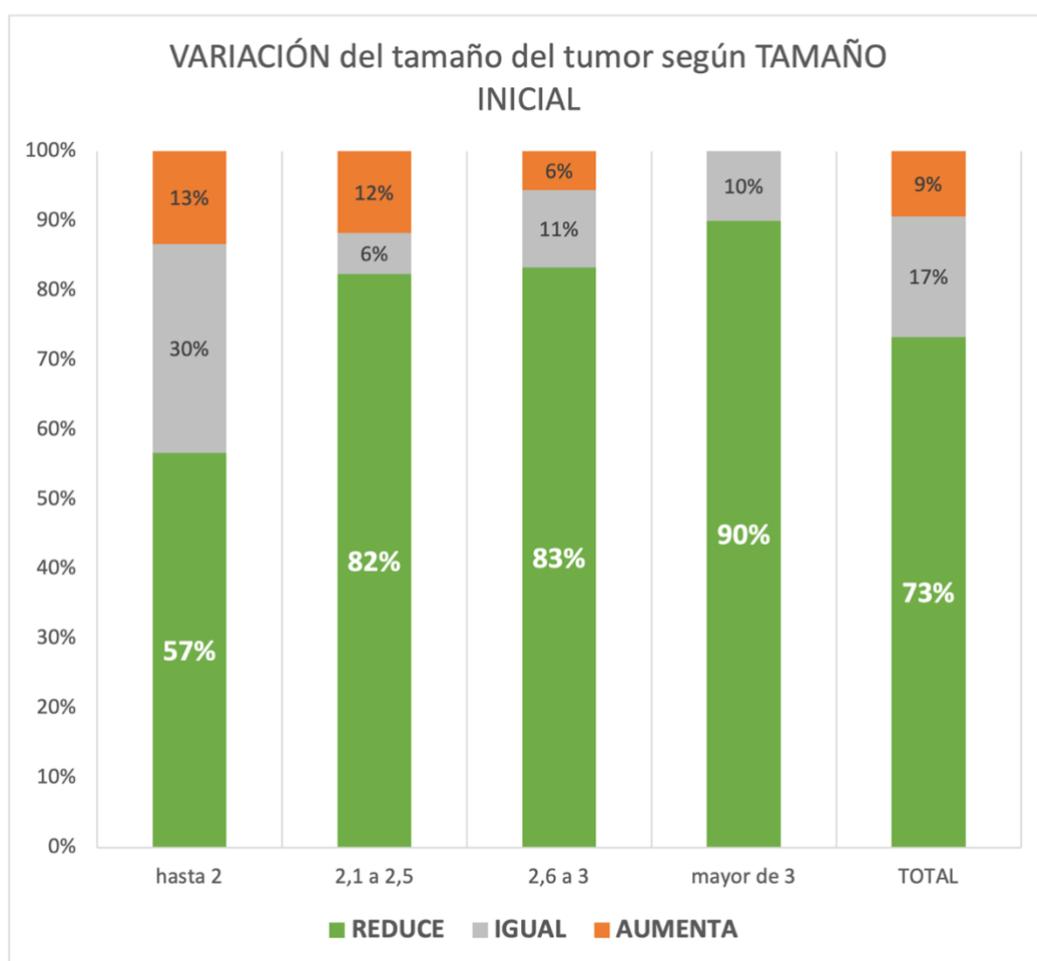


Figura 19. Variación del tamaño tumoral, según tamaño inicial.

La campimetría de la última revisión se realiza llevó a cabo en 27 pacientes (32,1 %), siendo patológica en 14 pacientes (16,7 %), predominando la cuadrantanopsia temporal bilateral (n=5,6 %) seguido de la hemianopsia temporal unilateral (n=4, 4,8 %). La campimetría antes de la primera cirugía y su mejoría en la última revisión es estadísticamente significativa (p=0,000) (datos no mostrados).

Se realiza MRI a 79 pacientes en la última revisión, mostrando persistencia del tumor en 63 pacientes (75 %) y ausencia de tumor en el resto de los pacientes (n=16, 19 %). En la Tabla 23 se especifican las características morfológicas del adenoma y/o restos en la MRI de la última revisión.

Tabla 23. Características del adenoma y/o restos en la MRI de la última revisión.

Extensión del adenoma y/o resto en última revisión.	n (%)
- Intraselar	21 (25 %)
- Extraselar supraselar	20 (23,8 %)
- Invasión SC izquierdo	22 (26,2 %)
- Invasión SC derecho	12 (14,3 %)
- Extraselar	42 (50 %)
- Extraselar paraselar	30 (35,7 %)
- Invasión ambos SC	4 (4,8%)

SC: senos cavernosos. Los datos se muestran en número de individuos y porcentajes.

Realizamos además un análisis por sexo y la persistencia del tumor no evidenciando diferencias estadísticamente significativas (p=0,348). Pero si analizamos la relación entre persistencia del tumor y los grupos de edad al diagnóstico, existe una tendencia de que el tumor persista en aquellos mayores de 40 años, aunque no alcanza significancia estadística (p=0,115) (datos no mostrados).

El tamaño del tumor preoperatorio fue similar (p=0,357) en pacientes con y sin imagen tumoral en la última MRI (2,33 cm vs. 2.50 cm). Aquellos pacientes que alcanzaron la curación completa (no hipopituitarismo y no tumor) mostraron un tamaño promedio de tumor preoperatorio menor que aquellos que no alcanzaron la curación completa (2,06 cm vs. 2,42 cm, p=0,008) (datos no mostrados). De los 8 pacientes sometidos a radioterapia, sólo 1 de ellos mostró

ausencia de tumor en la última revisión (lo que equivale a un 12 % del total de pacientes).

La presencia de LH y FSH ($p=0,121$) son predictores positivos de presencia de tumor en la última revisión, así como la extensión supraselar ($p=0,713$) y la compresión del quiasma óptico ($p=0,201$). Por su parte, se comportan como predictores negativos de la presencia de tumor, la invasión de los senos cavernosos ($p=0,152$) y el Knosp 4 en la MRI de la última revisión.

Relacionamos además la presencia de no tumor, en la última revisión con el sexo del paciente, observando mayor porcentaje de mujeres (24 %) en relación a los hombres (16 %) con presencia de no tumor, aunque no alcanza significancia estadística ($p=0,345$).

Valoramos también a través del análisis univariante de regresión de Cox (datos no mostrados) si la presencia de apoplejía hipofisaria se relacionaba con ser macroadenoma siendo negativa la relación ($p=0,943$), pero fue positiva la relación con el uso de anticoagulantes orales, antiagregantes ($p=0,600$) y con el hecho de ser gigantes ($p=0,821$). También analizamos si existía relación en la presencia de no tumor en función del tipo de cirugía realizada, siendo la cirugía transesfenoidal endoscópica, la que mayor porcentaje de no tumor presenta, sin embargo las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas en comparación con la cirugía transesfenoidal microscópica ($p=0,227$).

CAPÍTULO V

Discusión

Los adenomas hipofisarios representan el 15,5 % de todas las neoplasias del sistema nervioso central (SNC), superados sólo por los meningiomas (37,1 %) y los glioblastomas (15,6 %) (244). En adultos jóvenes, de 20 a 34 años, más del 30 % de los tumores del SNC son en realidad AH. Estas cifras son similares a las reportadas por un metaanálisis, donde se encontró que la prevalencia de adenomas hipofisarios en autopsias y estudios radiológicos fue del 16,7 % y el 22,5 %, respectivamente (245). Se han asociado mutaciones genéticas en los adenomas hipofisarios con una alta incidencia de otros tipos de tumores como los tumores intracraneales (246), Síndrome de Carney (247,248) o la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1) (249). Sin embargo, cabe señalar que muchos de estos adenomas son lesiones pequeñas y asintomáticas encontradas incidentalmente (207,245,250). La tasa de incidencia de AH ajustada por edad se estima en 3,4 casos por 100 000 habitantes por año (245). Entre estudios comunitarios, los AHCNF representan una media del 33 % de todos los AH, es el término para designar todos los adenomas hipofisarios que no son hormonalmente activos, ubicándose en segundo lugar sólo detrás de los prolactinomas que representan el 47 % (49).

Los AHCNF son el tipo más común de adenomas cuando se tienen en cuenta solo los macroadenomas, mientras que los prolactinomas predominan cuando se consideran tanto los micro como los macroadenomas (68). Dado que no resultan en un síndrome de hipersecreción hormonal, el diagnóstico de AHCNF se realiza de manera incidental o se basa en la detección de síntomas y signos de efecto de masa, como cefalea y anomalías visuales debido a la compresión del quiasma óptico, así como deficiencias de hormonas hipofisarias (251–253). La prevalencia de AHCNF varía entre 60 y 100 casos por millón de habitantes, con un pico de incidencia bimodal entre las edades de 25-45 y 60-70 años y una tasa de incidencia estandarizada de 1,02-1,08 por cada 100,000 habitantes; no hay predominio de género (1,15,250,251,254). Desde 1979-1980, con el avance de la IHC (229,255,256), se sabe que la mayoría de los adenomas “clínicamente no funcionantes” (cromóforos en la histología clásica) en realidad secretan gonadotropinas o son adenomas gonadotropos. En el 10 % de los casos la inmunotinción es negativa. Excepcionalmente puede ser positiva para GH, PRL, TSH o ACTH a pesar de no encontrarse secreción *in vivo*; estos casos se conocen como adenomas somatotropos, lactotropos, tirotropos o corticotropos silenciosos. La cirugía está indiscutiblemente indicada en caso de efecto masa, pero otros aspectos como la evaluación hormonal, el seguimiento, el postoperatorio, tratamiento del remanente, recurrencia o apoplejía, siguen siendo controvertidos.

Las series de AHCNF publicadas hasta la fecha en nuestro país son escasas y se realizan en un pequeño número de pacientes de un solo hospital y con un seguimiento corto (257–259). Sin embargo, recientemente (13) se revisó retrospectivamente una gran cohorte de pacientes con diagnóstico de AHCNF tratados quirúrgicamente en las últimas cuatro décadas en tres hospitales terciarios españoles entre los cuales se encontraba nuestro hospital. En esta tesis hemos decidido ampliar esta revisión, estudiando así las principales características clínicas, tratamientos utilizados, hallazgos patológicos y resultado clínico de pacientes con AHCNF tratados quirúrgicamente. También estudiamos la relación entre diferentes técnicas quirúrgicas (microscópicas y endoscópicas), con ausencia de tumor y curación completa (ausencia de tumor y normofunción de la adenohipófisis) en la última revisión médica.

Los resultados muestran que los AHCNF se detectan en su mayoría en hombres y en el grupo de edad entre 40-60 años. Estos datos se asemejan a las otras series (cuarta - quinta década) pero con ligera predilección por el sexo femenino, de 1,1 a 1,4. (13,257,259) En el caso de los AHCNF se asume que a edad más joven es más frecuente en hombres, excepto en grupos de edad más mayores donde la distribución por sexo tiende a estar balanceada, en relación a la edad el pico de ocurrencia de los AHCNF se encuentra entre la cuarta y octava década de la vida (260). Nuestra serie se encuentra a favor de estos resultados donde la distribución por edad y sexo es homogénea en varones y en el grupo de edad por encima de 40 años. En relación al tamaño tumoral y el sexo ($p=0,357$), otras series han descrito lo observado en nuestra serie, tamaños mayores del tumor se ven con mayor frecuencia en hombres (261).

Una pequeña proporción de estos tumores, aproximadamente el 5 %, se produce en el contexto de síndromes hereditarios como MEN1 causada por mutaciones inactivadoras del gen menina (68). En nuestra cohorte es escasa, ocurre en dos pacientes, es decir, el 2,4 % de nuestra población.

Aunque generalmente son benignos, los macroadenomas hipofisarios no funcionantes constituyen un grupo heterogéneo de tumores con comportamientos biológicos variables que van desde clínicamente asintomáticos a neoplasias de rápido crecimiento que comprometen la integridad del quiasma óptico y los nervios craneales. Siendo las manifestaciones clínicas el resultado del efecto masa del tumor. La cefalea y las alteraciones visuales constituyen respectivamente el 60 y el 80 % de las principales quejas del paciente (250,251,253,262). En nuestra serie la mayoría fueron macroadenomas que debutaron de forma sintomática con cefalea y/o alteración de la visión.

La tasa de incidentalomas varía del 10 al 38 % siendo en su mayoría microincidentalomas (242), estos números corresponden con lo observado en los estudios post-mortem; un análisis de 32 series de autopsias evidenciaron 2023 adenomas en 18,902 hipófisis, lo que resulta en una prevalencia media del

10,7 %, con una frecuencia de incidentalomas que oscilaba entre el 1,5 y el 31 % entre los 32 estudios (252). En nuestro estudio un 26,2 % fueron incidentales (n=22).

Dentro de los síntomas más comunes destacan las alteraciones visuales y, entre ellas, las alteraciones del campo visual (54,7 %), alteraciones menstruales (20,2 %), la astenia (16,7 %), y la disfunción eréctil y disminución de la libido en el hombre (15,5 %), estos síntomas concuerdan con las series de España previamente descritas (13,257). Los síntomas endocrinos, se relacionan con la deficiencia de gonadotropinas que corresponde a la deficiencia hormonal más frecuente descrita en estos pacientes, en más del 80 % de los casos (16,122,258)

La prevalencia del hipopituitarismo, parcial o completo, en el momento del diagnóstico fue del 53,6 %, un poco más bajo de otras series publicadas (121,257), donde llega a ser al menos la afectación de un eje en un rango del 60-85 % de los casos. Si valoramos por sexo la afectación por ejes hormonales vemos mayor afectación en hombres que en mujeres; si realizamos la descripción por ejes, la afectación del eje gonadal y tiroideo es mayor en hombres y la presencia de hiperprolactinemia y afectación del eje somatotropo mayor en mujeres. Solo en mujeres se ve DI. Estos resultados son similares al descrito por Somma y sugieren un papel clave del perfil hormonal como factor predictivo en el comportamiento del tumor (263). Además, vemos como hay una relación estadísticamente significativa entre la presencia de hipopituitarismo inicial y el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico. Los pacientes con hipopituitarismo mostraron un tamaño tumoral significativamente mayor que el encontrado en pacientes sin hipopituitarismo, por tanto vemos mayor prevalencia de hipopituitarismo (33 %) en tamaños de 2,6-3 cm.

El diagnóstico de AHCNF se realiza mediante pruebas de imagen, principalmente MRI, que es la prueba de imagen de referencia para el estudio de la región sellar (104). En nuestro estudio fue la prueba de imagen de elección para realizar el diagnóstico en el 91,7 % de los pacientes.

El diámetro medio de los AHCNF en series quirúrgicas y no quirúrgicas publicado es de alrededor de 2 cm (13,16), siendo más bajo que el encontrado en nuestra serie (media de $2,41 \pm 1,65$ cm), lo cual probablemente se deba a que nuestra serie es quirúrgica y se valoraron tumores grandes. El 76,2 % de nuestros pacientes tuvieron extensión supraselar con compresión del quiasma en un 61,9 % de los casos e invasión de los senos cavernosos en menor proporción (47,6 %), esto explica los síntomas al momento de presentarse donde predominan las alteraciones visuales y es menor el porcentaje de invasión supraselar en otras series (259).

La curación completa es inusual (ausencia de tumor y ausencia de hipopituitarismo), si bien es cierto que la cirugía ayuda a controlar el tamaño del tumor y mejoras las alteraciones visuales (13), esto coincide con nuestros datos.

El abordaje endoscópico endonasal y microscópico transesfenoidal son los recomendados para el alivio de los síntomas (264). La cirugía endonasal endoscópica permite una mejor visualización de las áreas de difícil acceso y resecciones tumorales de mayor tamaño, y según algunos autores, ofrece mejores resultados quirúrgicos y una menor tasa de complicaciones (138,265). En nuestra serie, la tasa de remisión osciló entre el 50 % para el tratamiento transfrontal, cirugía endoscópica el 38 % y para la cirugía transesfenoidal microscópica un 21 %. Estas diferencias podrían explicarse, al menos en parte, por las características inherentes del adenoma (tamaño e invasividad) en el momento del diagnóstico. En nuestra serie, la cirugía endonasal endoscópica se asoció con una menor probabilidad de persistencia del tumor durante el seguimiento en comparación con otras técnicas quirúrgicas, Estos datos, junto con los reportados en la literatura, apoyarían el uso de técnicas endoscópicas para el manejo quirúrgico de los AHCNF (13).

En cuanto a la recuperación del hipopituitarismo tras la cirugía se observa una discreta disminución de este, 47,6 % de los pacientes, frente al 53,6 %. El hipopituitarismo total fue similar 7,1 % vs. 8,3 % y el parcial disminuyó, pasando del 46,4 % al 39,3 %. Si desglosamos la afectación por ejes mejora el eje gonadal y el somatotropo, pero empeoran muy ligeramente el eje suprarrenal y el tiroideo, lo cual coincide con la serie descrita por Marazuela *et al.* (257). También hubo una relación entre el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico y la función hipofisaria después de la cirugía, aunque no estadísticamente significativa. Pacientes con hipopituitarismo después de la cirugía mostraron un tamaño del tumor significativamente mayor que el encontrado en pacientes sin hipopituitarismo 2,23 cm vs. 2,61 cm con hipopituitarismo. Zhang *et al.* describieron una serie donde predicen el valor de corte para la recuperación del hipopituitarismo tras la cirugía según el tamaño tumoral, siendo este de 2,35 cm (266).

En un total de 8 pacientes (9,5 %) se realiza radioterapia, en el tipo de radioterapia realizada que predomina es la convencional en un 7,1 % (6 pacientes), seguida de cuchillo gamma 1 paciente, de otro paciente se desconoce el tipo de radioterapia que recibe. En 4 pacientes ocurren complicaciones tras la radioterapia siendo en uno de ellos la presencia de hipopituitarismo (1,2 %) que es bastante inferior a las series publicadas (20–30 %) (7), probablemente estas diferencias se puedan explicar por el bajo número de pacientes sometidos a radioterapia en nuestra cohorte. La terapia combinada con cirugía y la radioterapia se asocian con una menor probabilidad de persistencia del tumor en el seguimiento en comparación con la cirugía sola.

El 9,5 % de los pacientes reciben tratamiento médico de ellos en el 8,3 % se inicia el tratamiento por persistencia del macroadenoma y en el 1,2 % restante por alteraciones visuales. Todos los pacientes reciben tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Se ha reportado que los agonistas de la dopamina reducen el volumen de los AHCNF (162) y aquellos usados de forma preventiva han demostrado que pueden reducir el riesgo residual de crecimiento del tumor durante el seguimiento, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos (163,164).

El diámetro del tumor disminuyó de manera estadísticamente significativa de 2,41 cm a 1,18 cm, en la última revisión. Siendo la media de seguimiento de estos pacientes de 75,29 meses, (mínimo 1 mes, máximo 548 meses).

Cuando estudiamos en nuestra serie el tamaño tumoral y lo relacionamos con los valores de Ki-67, observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas en el tamaño tumoral entre el grupo con valores de Ki-67 < 3 (2,76 cm) y el grupo con valores de Ki-67 ≥ 3 (2,66 cm). Sin embargo, existe mayor proporción de adenomas con Ki-67 < 3 mayores de 2,6 cm, esto coincide con lo publicado por Grimm y colaboradores donde no se logra correlacionar el diámetro medio del tumor con índices de proliferación como el Ki-67 y/o p53 (267). Al relacionar el Ki-67 con los grupos de edad vemos como en mayores de 60 años hay mayor proporción de pacientes con Ki-67 ≥ 3 (26 %) y en el grupo de menos de 60 años hay mayor proporción de Ki-67 < 3 (70 %), esto es controvertido (13) ya que algunos estudios (268,269), aunque no todos (270), han encontrado valores de Ki-67 más elevado en pacientes jóvenes (< 30 años) en comparación con pacientes mayores (por encima de los 40 años).

Valoramos también si la presencia de apoplejía hipofisaria se correlacionaba con ser macroadenoma siendo negativa la correlación ($p=0,943$), pero fue positiva con el hecho de ser gigantes ($p=0,821$) y su relación con el uso de anticoagulantes orales y antiagregantes ($p=0,600$). El principal factor asociado con alteraciones de la coagulación, es el uso de anticoagulantes. Se ha demostrado que la terapia antitrombótica multiplica por 3 el riesgo de sangrado hipofisario (189). Este sangrado puede ocurrir muy temprano después del inicio de la terapia o varios días después (101). Aunque hay un aumento significativo en el riesgo de apoplejía hipofisaria en pacientes bajo tratamiento anticoagulante o terapia antitrombótica, no existe una recomendación clara que indique o contraindique su uso en pacientes con enfermedad hipofisaria conocida.

Cuando consideramos como criterios de curación la ausencia de tumor y la normalidad de la función hipofisaria, el porcentaje de pacientes curados fue inferior al 10 %, esto es un hallazgo interesante que muestra que en un alto

porcentaje de pacientes persisten disfunciones hormonales lo que implica un seguimiento de por vida (271). Este seguimiento también debe aplicarse por el riesgo de recurrencia que tiene el tumor, en nuestra serie durante el seguimiento, un 9 % de los pacientes mostraron recurrencia del tumor, aunque algunos estudios la han descrito hasta en un 50 % de los pacientes operados (272). Es importante entender esto ya que estos pacientes tienen una esperanza de vida general reducida debido en gran parte al hipopituitarismo y a la morbilidad relacionada con el tratamiento (272).

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

Podemos concluir en nuestro estudio que la muestra de AHCNF que acuden a consulta de Neuroendocrinología son macroadenomas esporádicos y sintomáticos asociado a cefalea y alteraciones visuales que se diagnostican en su mayoría en hombres en el grupo de edad entre los 40-60 años.

En el momento del diagnóstico el hipopituitarismo ocurre en casi la mitad de los pacientes, pero se recupera tras la cirugía. Ocurre más frecuentemente en hombres y el eje más afectado es el gonadal. El tamaño tumoral es factor predictivo de hipopituitarismo.

Se prefiere la MRI como método de diagnóstico de imagen, al diagnóstico en su mayoría hay extensión supraselar con compresión del quiasma y en menor proporción invasión de los senos cavernosos.

La cirugía endoscópica endonasal parece comportarse como un predictor positivo de ausencia de imágenes del tumor en el seguimiento.

Ocasionalmente se utiliza radioterapia adyuvante. El tratamiento médico se utiliza en casos excepcionales.

El tumor fue un hallazgo incidental en 26,2% de los pacientes.

El índice de proliferación celular Ki-67 es generalmente bajo (< 3 %) y se asocia un valor alto (≥ 3 %) a mayor edad.

Hay muy pocos casos de curación completa (no adenoma y no hipopituitarismo). Existe recurrencia del tumor durante el seguimiento, así como aumento del hipopituitarismo, pero mejoran los síntomas visuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MFR, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):554-61.
2. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol.* noviembre de 2015;173(5):655-64.
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* marzo de 2010;72(3):377-82.
4. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary.* diciembre de 2013;16(4):545-53.
5. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* febrero de 2007;156(2):203-16.
6. Aghi MK, Chen CC, Fleseriu M, Newman SA, Lucas JW, Kuo JS, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Executive Summary. *Neurosurgery.* octubre de 2016;79(4):521-3.
7. Cámara Gómez R. Non-functioning pituitary tumors: 2012 update. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr.* marzo de 2014;61(3):160-70.
8. Greenman Y, Stern N. Optimal management of non-functioning pituitary adenomas. *Endocrine.* septiembre de 2015;50(1):51-5.
9. Lim CT, Korbonits M. UPDATE ON THE CLINICOPATHOLOGY OF PITUITARY ADENOMAS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* mayo de 2018;24(5):473-88.
10. Solari D, Pivonello R, Caggiano C, Guadagno E, Chiaramonte C, Miccoli G, et al. Pituitary Adenomas: What Are the Key Features? What Are the Current Treatments? Where Is the Future Taking Us? *World Neurosurg.* julio de 2019;127:695-709.
11. Lee MH, Lee JH, Seol HJ, Lee JI, Kim JH, Kong DS, et al. Clinical Concerns about Recurrence of Non-Functioning Pituitary Adenoma. *Brain Tumor Res Treat.* abril de 2016;4(1):1-7.
12. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary.* agosto de 2019;22(4):422-34.
13. Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez JJ, Cordido F, et al. Non-functioning pituitary adenoma underwent surgery: A multicenter

retrospective study over the last four decades (1977-2015). *Eur J Intern Med.* junio de 2017;41:62-7.

14. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* septiembre de 2020;49(3):347-55.

15. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol.* octubre de 2014;171(4):519-26.

16. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Panagiotou A, Kita M. Non-functioning pituitary adenomas: a single center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* mayo de 2011;119(5):314-9.

17. Larkin S. Development And Microscopic Anatomy Of The Pituitary Gland. En: *Endotext.* 2000.

18. Toni R. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. *Pituitary.* 3 de octubre de 2000;83-95

19. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician.* 1 de septiembre de 2013;88(5):319-27.

20. Ceylan S, Anik I, Koc K, Kokturk S, Ceyla S, Cina N et al. Microsurgical anatomy of membranous layers of the pituitary gland and the expression of extracellular matrix collagenous proteins. *Acta Neurochir (WIEN).* Diciembre 2011; 153(12):2435-43.

21. El Sayed SA, Fahmy MW, Schwartz J. Physiology, Pituitary Gland. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 22 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459247/>*

22. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Tsai JPY, Couture C, Gauthier Y, Drouin J. Tpit determines alternate fates during pituitary cell differentiation. *Genes Dev.* 15 de marzo de 2003;17(6):738-47.

23. Molitch M, Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA.* 7 de febrero de 2017; 317(5):516-524

24. Ilahi S, Ilahi TB. Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary). En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 22 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519039/>*

25. Lechan RM, Toni R. Functional Anatomy of the Hypothalamus and Pituitary. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. *Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 22 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279126/>*

26. Ooi GT, Tawadros N, Escalona RM. Pituitary cell lines and their endocrine applications. *Mol Cell Endocrinol.* 30 de diciembre de 2004;228(1-2):1-21.

27. Go JL, Rajamohan AG. Imaging of the Sella and Parasellar Region. *Radiol Clin North Am.* enero de 2017;55(1):83-101.

28. Patel H, Jessu R, Tiwari V. Physiology, Posterior Pituitary. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 22 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526130/>
29. Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, Stalla GK, Arzt E. Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. *Physiol Rev.* enero de 2012;92(1):1-38.
30. Jost A, M Das J. Neuroanatomy, Pars Nervosa. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 22 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547746/>
31. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol (Berl).* octubre de 2017;134(4):521-35.
32. Webb KM, Laurent JJ, Okonkwo DO, Lopes MB, Vance ML, Laws ER. Clinical characteristics of silent corticotrophic adenomas and creation of an internet-accessible database to facilitate their multi-institutional study. *Neurosurgery.* noviembre de 2003;53(5):1076-84; discussion 1084-1085.
33. McDonald WC, Banerji N, McDonald KN, Ho B, Macias V, Kajdacsy-Balla A. Steroidogenic Factor 1, Pit-1, and Adrenocorticotrophic Hormone: A Rational Starting Place for the Immunohistochemical Characterization of Pituitary Adenoma. *Arch Pathol Lab Med.* enero de 2017;141(1):104-12.
34. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* febrero de 2016;29(2):131-42.
35. Asa SL, Bamberger AM, Cao B, Wong M, Parker KL, Ezzat S. The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 1996;81(6):2165-70.
36. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell.* 23 de marzo de 2001;104(6):849-59.
37. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. Physiology, Prolactin. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 22 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/>
38. Fujimoto M, Takeuchi K, Sugimoto M, Maruo T. Prevention of postpartum hemorrhage by uterotonic agents: comparison of oxytocin and methylergometrine in the management of the third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1310-4.
39. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat

S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer*. abril de 2017;24(4):C5-8.

40. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 1 de septiembre de 2013;88(5):319-27.

41. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 1 de agosto de 2004;101(3):613-9.

42. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 1 de abril de 2010;362(13):1219-26.

43. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med*. 5 de marzo de 2020;382(10):937-50.

44. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 29 de agosto de 2015;386(9996):913-27.

45. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. junio de 2016;52(3):427-40.

46. De Herdt C, Philipse E, De Block C. ENDOCRINE TUMOURS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol*. 12 de julio de 2021;185(2):R65-74.

47. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 25 de abril de 2023;329(16):1386-98.

48. Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault C, Doucette S, Zwicker D, et al. Sellar Masses: An Epidemiological Study. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. marzo de 2016;43(2):291-7.

49. Fontana E, Gaillard R. [Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study]. *Rev Med Suisse*. 28 de octubre de 2009;5(223):2172-4.

50. N I, H N. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. *Brain Tumor Pathol [Internet]*. abril de 2018 [citado 23 de octubre de 2023];35(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687298/>

51. Zada G, Lin N, Laws ER. Patterns of extrasellar extension in growth hormone-secreting and nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurg Focus*. octubre de 2010;29(4):E4.

52. Larkin S, Ansorge O. Pathology And Pathogenesis Of Pituitary Adenomas And Other Sellar Lesions. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425704/>

53. Bakhtiar Y, Hirano H, Arita K, Yunoue S, Fujio S, Tominaga A, et al. Relationship between cytokeratin staining patterns and clinico-pathological features in somatotropinoma. *Eur J Endocrinol*. octubre de 2010;163(4):531-9.

54. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in

- acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 2005;90(11):6290-5.
55. Naritaka H, Kameya T, Sato Y, Furuhata S, Otani M, Kawase T. Morphological characterization and subtyping of silent somatotroph adenomas. *Pituitary.* mayo de 1999;1(3-4):233-41.
56. Lorenzo-Solar M, Peinó-García R, Casanueva-Freijo F. Etiología y patogenia de la acromegalia. *Endocrinol Nutr.* 2 de octubre de 2005;52:7-10.
57. Aydin S, Comunoglu N, Ahmedov ML, Korkmaz OP, Oz B, Kadioglu P, et al. Clinicopathologic Characteristics and Surgical Treatment of Plurihormonal Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* octubre de 2019;130:e765-74.
58. Thyrotropin-producing pituitary adenomas - PubMed [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8410220/>
59. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease - PubMed [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485838/>
60. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Plurihormonal pituitary adenomas: immunostaining of all pituitary hormones is mandatory for correct classification. *Histopathology.* septiembre de 2001;39(3):310-9.
61. Fleseriu M, Karavitaki N. Non-functioning pituitary adenomas, not all the same and certainly not boring! *Pituitary.* 1 de abril de 2018;21(2):109-10.
62. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* abril de 2018;21(2):111-8.
63. Oh JS, Kim HJ, Hann HJ, Kang TU, Kim DS, Kang MJ, et al. Incidence, mortality, and cardiovascular diseases in pituitary adenoma in Korea: a nationwide population-based study. *Pituitary.* febrero de 2021;24(1):38-47.
64. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2010;95(9):4268-75.
65. Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol.* marzo de 2022;16(1):123-42.
66. Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol.* mayo de 2014;117(3):429-36.
67. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 de julio de 2018;104(7):2473-89.
68. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* Agosto-septiembre 2017;64(7):384-395
69. Ramírez C, Cheng S, Vargas G, Asa SL, Ezzat S, González B, et al. Expression of Ki-67, PTTG1, FGFR4, and SSTR 2, 3, and 5 in nonfunctioning pituitary adenomas: a high throughput TMA, immunohistochemical study. *J Clin*

Endocrinol Metab. mayo de 2012;97(5):1745-51.

70. Burger PC, Shibata T, Kleihues P. The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology. *Am J Surg Pathol.* septiembre de 1986;10(9):611-7.

71. Gomez-Hernandez K, Ezzat S, Asa SL, Mete Ö. Clinical Implications of Accurate Subtyping of Pituitary Adenomas: Perspectives from the Treating Physician. *Turk Patoloji Derg.* 2015;31 Suppl 1:4-17.

72. Balogun JA, Monsalves E, Juraschka K, Parvez K, Kucharczyk W, Mete O, et al. Null cell adenomas of the pituitary gland: an institutional review of their clinical imaging and behavioral characteristics. *Endocr Pathol.* marzo de 2015;26(1):63-70.

73. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary.* abril de 2018;21(2):183-93.

74. Sjöstedt E, Bollerslev J, Mulder J, Lindskog C, Pontén F, Casar-Borota O. A specific antibody to detect transcription factor T-Pit: a reliable marker of corticotroph cell differentiation and a tool to improve the classification of pituitary neuroendocrine tumours. *Acta Neuropathol (Berl).* octubre de 2017;134(4):675-7.

75. Di Ieva A, Davidson JM, Syro LV, Rotondo F, Montoya JF, Horvath E, et al. Crooke's cell tumors of the pituitary. *Neurosurgery.* mayo de 2015;76(5):616-22.

76. Zheng G, Lu L, Zhu H, You H, Feng M, Liu X, et al. Clinical, Laboratory, and Treatment Profiles of Silent Corticotroph Adenomas That Have Transformed to the Functional Type: A Case Series With a Literature Review. *Front Endocrinol.* 2020;11:558593.

77. Tateno T, Izumiyama H, Doi M, Yoshimoto T, Shichiri M, Inoshita N, et al. Differential gene expression in ACTH -secreting and non-functioning pituitary tumors. *Eur J Endocrinol.* diciembre de 2007;157(6):717-24.

78. Raverot G, Wierinckx A, Jouanneau E, Auger C, Borson-Chazot F, Lachuer J, et al. Clinical, hormonal and molecular characterization of pituitary ACTH adenomas without (silent corticotroph adenomas) and with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* julio de 2010;163(1):35-43.

79. Araki T, Tone Y, Yamamoto M, Kameda H, Ben-Shlomo A, Yamada S, et al. Two Distinctive POMC Promoters Modify Gene Expression in Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 de agosto de 2021;106(9):e3346-63.

80. Chinez L, Vasiljevic A, Trouillas J, Lapoirie M, Jouanneau E, Raverot G. Silent somatotroph tumour revisited from a study of 80 patients with and without acromegaly and a review of the literature. *Eur J Endocrinol.* febrero de 2017;176(2):195-201.

81. Sidhaye A, Burger P, Rigamonti D, Salvatori R. Giant somatotrophinoma without acromegalic features: more «quiet» than «silent»: case report. *Neurosurgery.* mayo de 2005;56(5):E1154; discussion E1154.

82. Langlois F, Woltjer R, Cetas JS, Fleseriu M. Silent somatotroph pituitary adenomas: an update. *Pituitary.* abril de 2018;21(2):194-202.

83. Langlois F, Lim DST, Yedinak CG, Cetas I, McCartney S, Cetas J, et al. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence; a large retrospective single center study and systematic literature review. *Pituitary*. febrero de 2018;21(1):32-40.
84. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. septiembre de 2017;28(3):228-43.
85. Kirkman MA, Jaunmuktane Z, Brandner S, Khan AA, Powell M, Baldeweg SE. Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary adenomas: presenting symptoms, treatment, outcomes, and recurrence. *World Neurosurg*. diciembre de 2014;82(6):1224-31.
86. Cyprich J, Donoho DA, Brunswick A, Hurth K, Carmichael JD, Weiss MH, et al. Surgical management of clinically silent thyrotropin pituitary adenomas: A single center series of 20 patients. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. enero de 2020;71:70-5.
87. RV L, RY O, G K, J R. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>
88. Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, et al. Silent subtype 3 pituitary adenoma: a clinicopathologic analysis of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. julio de 2009;71(1):92-9.
89. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab*. enero de 2000;85(1):168-74.
90. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 1 de noviembre de 2007;357(18):1821-8.
91. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. octubre de 2009;23(5):625-38.
92. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. diciembre de 2006;155(6):823-9.
93. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. mayo de 2014;21(5):735-40.
94. Non-Functioning Pituitary Adenomas - Endotext [Internet]. [citado 29 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.endotext.org/chapter/non-functioning-pituitary-adenomas/>
95. Jahangiri A, Lamborn KR, Blevins L, Kunwar S, Aghi MK. Factors associated with delay to pituitary adenoma diagnosis in patients with visual loss. *J Neurosurg*. febrero de 2012;116(2):283-9.
96. Rizzoli P, Iuliano S, Weizenbaum E, Laws E. Headache in Patients

With Pituitary Lesions: A Longitudinal Cohort Study. *Neurosurgery*. marzo de 2016;78(3):316-23.

97. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol*. diciembre de 2013;169(6):735-42.

98. Vargas G, Gonzalez B, Ramirez C, Ferreira A, Espinosa E, Mendoza V, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:756069.

99. Briet C, Salenave S, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. marzo de 2015;44(1):199-209.

100. Oldfield EH, Merrill MJ. Apoplexy of pituitary adenomas: the perfect storm. *J Neurosurg*. junio de 2015;122(6):1444-9.

101. Wildemberg LE, Glezer A, Bronstein MD, Gadelha MR. Apoplexy in nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. abril de 2018;21(2):138-44.

102. Chanson P, Salenave S. Conservative Management of Pituitary Apoplexy. En: Turgut M, Mahapatra AK, Powell M, Muthukumar N, editores. *Pituitary Apoplexy [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [citado 17 de noviembre de 2023]. p. 151-6. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-642-38508-7_17

103. Apoplexy in nonfunctioning pituitary adenomas - PubMed [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383476/>

104. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol*. julio de 2015;76(3):239-47.

105. Kim SH, Lee KC, Kim SH. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. diciembre de 2007;14(12):1158-62.

106. Verhelst J, Berwaerts J, Abs R, Dua G, Van Den Weyngaert D, Mahler C. Obstructive hydrocephalus as complication of a giant nonfunctioning pituitary adenoma: therapeutical approach. *Acta Clin Belg*. febrero de 1998;53(1):47-52.

107. Landeiro JA, Fonseca EO, Monnerat ALC, Taboada GF, Cabral GAPS, Antunes F. Nonfunctioning giant pituitary adenomas: Invasiveness and recurrence. *Surg Neurol Int*. 2015;6:179.

108. Rey-Dios R, Payner TD, Cohen-Gadol AA. Pituitary macroadenoma causing symptomatic internal carotid artery compression: surgical treatment through transsphenoidal tumor resection. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. abril de 2014;21(4):541-6.

109. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*. octubre de 2012;122(10):3791-5.

110. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. octubre de 2006;65(4):524-9.
111. Graillon T, Castinetti F, Chabert-Orsini V, Morange I, Cuny T, Albarel F, et al. Functioning gonadotroph adenoma with severe ovarian hyperstimulation syndrome: A new emergency in pituitary adenoma surgery? Surgical considerations and literature review. *Ann Endocrinol*. abril de 2019;80(2):122-7.
112. Takeda M, Otsuka F, Suzuki J, Kishida M, Ogura T, Tamiya T, et al. Involvement of activin/BMP system in development of human pituitary gonadotropinomas and nonfunctioning adenomas. *Biochem Biophys Res Commun*. 11 de julio de 2003;306(4):812-8.
113. Broughton C, Mears J, Williams A, Lonnen K. A clinically functioning gonadotroph adenoma presenting with abdominal pain, ovarian hyperstimulation and fibromatosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:18-0123, EDM180123.
114. Pernik M, Montgomery E, Isa S, Sundarrajn C, Caruso J, Traylor J et al. The natural history of non-functioning pituitary adenomas: A meta-analysis of conservatively managed tumors. *J Clin Neurosci*. Enero 2022;95:134-141
115. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, Ansorge O, Asioli S, Barresi V, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch Int J Pathol*. diciembre de 2019;475(6):687-92.
116. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2011;96(4):894-904.
117. Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, et al. Identification of gonadotroph adenomas in men with clinically nonfunctioning adenomas by the luteinizing hormone beta subunit response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. noviembre de 1993;77(5):1352-5.
118. Chanson P, Brochier S. Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11 Suppl International):93-9.
119. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. Julio 2015; 76(3):239-47.
120. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de julio de 2019;104(7):2473-89.
121. Raverot G, Assié G, Cotton F, Cogne M, Boulin A, Dherbomez M, et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol*. julio de 2015;76(3):201-9.

122. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. octubre de 2016;79(4):E527-529.
123. Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF, Potorac I, Zacharieva S, Bonneville JF, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pituitary «incidentaloma»: neuroradiological assessment and differential diagnosis. *Eur J Endocrinol*. octubre de 2016;175(4):R171-184.
124. Vézina JL, Hardy J, Yamashita M. [Microadenomas and hypersecreting pituitary adenomas]. *Arq Neuropsiquiatr*. junio de 1975;33(2):119-27.
125. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. octubre de 1993;33(4):610-7; discussion 617-618.
126. Castinetti F, Dufour H, Gaillard S, Jouanneau E, Vasiljevic A, Villa C et al. Non-functioning pituitary adenoma: when and how to operate? What pathologic criteria for typing? *Ann Endocrinol (Paris)* Julio 2015; 76(3):220-7
127. Kanner AA, Corn BW, Greenman Y. Radiotherapy of nonfunctioning and gonadotroph adenomas. *Pituitary*. 2009;12(1):15-22.
128. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol*. julio de 2015;76(3):210-9.
129. 68Ga-DOTATATE PET imaging in clinically non-functioning pituitary macroadenomas - PubMed [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191241/>
130. Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. octubre de 2016;79(4):E533-535.
131. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. abril de 2018;21(2):162-7.
132. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg*. marzo de 2008;108(3):525-32.
133. Messerer M, Dubourg J, Raverot G, Bervini D, Berhouma M, George I, et al. Non-functioning pituitary macro-incidentalomas benefit from early surgery before becoming symptomatic. *Clin Neurol Neurosurg*. diciembre de 2013;115(12):2514-20.
134. Tabaei A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al. Predictors of short-term outcomes following endoscopic pituitary surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. febrero de 2009;111(2):119-22.

135. Tabae A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* septiembre de 2009;111(3):545-54.
136. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* diciembre de 2010;73(6):777-91.
137. Comtois R, Beauregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J. The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer.* 15 de agosto de 1991;68(4):860-6.
138. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary.* marzo de 2012;15(1):71-83.
139. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 1994;79(2):348-54.
140. Bastos RVS, Silva CMDM, Tagliarini JV, Zanini MA, Romero FR, Boguszewski CL, et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary tumors: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Arch Endocrinol Metab.* octubre de 2016;60(5):411-9.
141. Magro E, Graillon T, Lassave J, Castinetti F, Boissonneau S, Tabouret E, et al. Complications Related to the Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas in 300 Consecutive Patients. *World Neurosurg.* mayo de 2016;89:442-53.
142. Castinetti F, Dufour H, Gaillard S, Jouanneau E, Vasiljevic A, Villa C et al. Non-functioning pituitary adenoma: when and how to operate? What pathologic criteria for typing? *Ann Endocrinol (Paris)* Julio 2015; 76(3):220-7
143. Colao A, Cerbone G, Cappabianca P, Ferone D, Alfieri A, Di Salle F, et al. Effect of surgery and radiotherapy on visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest.* mayo de 1998;21(5):284-90.
144. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* junio de 1993;38(6):571-8.
145. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MWJ, Statham PFX, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* diciembre de 2009;93(3):597-601.
146. Bir SC, Murray RD, Ambekar S, Bollam P, Nanda A. Clinical and Radiologic Outcome of Gamma Knife Radiosurgery on Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *J Neurol Surg Part B Skull Base.* septiembre de 2015;76(5):351-7.
147. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Rep*

Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol. 2016;21(4):370-8.

148. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev.* 1 de junio de 2010;31(3):301-42.

149. Vieira L, Boguszewski CL, Araújo LA de, Bronstein MD, Miranda PAC, Musolino NR de C, et al. A review on the diagnosis and treatment of patients with clinically nonfunctioning pituitary adenoma by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* agosto de 2016;60(4):374-90.

150. Chanson P, Dormoy A, Dekkers OM. Use of radiotherapy after pituitary surgery for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* julio de 2019;181(1):D1-13.

151. Recurrence in silent corticotroph adenomas after primary treatment: A systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590584/>

152. Minniti G, Osti MF, Niyazi M. Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiat Oncol Lond Engl.* 11 de octubre de 2016;11(1):135.

153. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, Paolini S. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary.* abril de 2018;21(2):154-61.

154. al-Mefty O, Kersh JE, Routh A, Smith RR. The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J Neurosurg.* octubre de 1990;73(4):502-12.

155. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB, Rhoton AL, et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de septiembre de 1997;39(2):437-44.

156. Peace KA, Orme SM, Padayatty SJ, Godfrey HP, Belchetz PE. Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transsphenoidal surgery or medication. *Clin Endocrinol (Oxf).* septiembre de 1998;49(3):391-6.

157. van Varsseveld NC, van Bunderen CC, Ubachs DHH, Franken A a. M, Koppeschaar HPF, van der Lely AJ, et al. Cerebrovascular events, secondary intracranial tumors, and mortality after radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: a subanalysis from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 2015;100(3):1104-12.

158. Garcia EC, Naves LA, Silva AO, de Castro LF, Casulari LA, Azevedo MF. Short-term treatment with cabergoline can lead to tumor shrinkage in patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary.* junio de 2013;16(2):189-94.

159. Nobels FR, de Herder WW, van den Brink WM, Kwekkeboom DJ, Hofland LJ, Zuyderwijk J, et al. Long-term treatment with the dopamine agonist quinagolide of patients with clinically non-functioning pituitary adenoma. *Eur J*

Endocrinol. noviembre de 2000;143(5):615-21.

160. Greenman Y. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Present and future perspectives for medical therapy of nonfunctioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* septiembre de 2017;177(3):R113-24.

161. Greenman Y, Bronstein MD. Cabergoline should be attempted in progressing non-functioning pituitary macroadenoma. *Eur J Endocrinol.* 27 de agosto de 2021;185(4):D11-20.

162. Greenman Y, Tordjman K, Osher E, Veshchev I, Shenkerman G, Reider-Groswasser II, et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* julio de 2005;63(1):39-44.

163. Batista RL, Musolino NRC, Cescato VAS, da Silva GO, Medeiros RSS, Herkenhoff CGB, et al. Cabergoline in the Management of Residual Nonfunctioning Pituitary Adenoma: A Single-Center, Open-Label, 2-Year Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Oncol.* febrero de 2019;42(2):221-7.

164. Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas-Kimchi T, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *Eur J Endocrinol.* julio de 2016;175(1):63-72.

165. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer.* diciembre de 2008;15(4):905-15.

166. Verde G, Oppizzi G, Chiadini PG, Dallabonzana D, Luccarelli G, Liuzzi A. Effect of chronic bromocriptine administration on tumor size in patients with «nonsecreting» pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest.* abril de 1985;8(2):113-5.

167. Even-Zohar N, Greenman Y. Management of NFAs: medical treatment. *Pituitary.* abril de 2018;21(2):168-75.

168. Lee M, Lupp A, Mendoza N, Martin N, Beschorner R, Honegger J, et al. SSTR3 is a putative target for the medical treatment of gonadotroph adenomas of the pituitary. *Endocr Relat Cancer.* febrero de 2015;22(1):111-9.

169. Taboada GF, Luque RM, Bastos W, Guimarães RFC, Marcondes JB, Chimelli LMC, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* enero de 2007;156(1):65-74.

170. Gasperi M, Petrini L, Pilosu R, Nardi M, Marcello A, Mastio F, et al. Octreotide treatment does not affect the size of most non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(7):541-3.

171. Boertien TM, Drent ML, Booij J, Majoie CBLM, Stokkel MPM, Hoogmoed J, et al. The GALANT trial: study protocol of a randomised placebo-controlled trial in patients with a 68Ga -DOTATATE PET-positive, clinically non-functioning pituitary macroadenoma on the effect of lanreotide on tumour size. *BMJ Open.* 13 de agosto de 2020;10(8):e038250.

172. Gulde S, Wiedemann T, Schillmaier M, Valença I, Lupp A, Steiger K, et al. Gender-Specific Efficacy Revealed by Head-to-Head Comparison of

Pasireotide and Octreotide in a Representative In Vivo Model of Nonfunctioning Pituitary Tumors. *Cancers*. 21 de junio de 2021;13(12):3097.

173. Florio T, Barbieri F, Spaziante R, Zona G, Hofland LJ, van Koetsveld PM, et al. Efficacy of a dopamine-somatostatin chimeric molecule, BIM-23A760, in the control of cell growth from primary cultures of human non-functioning pituitary adenomas: a multi-center study. *Endocr Relat Cancer*. junio de 2008;15(2):583-96.

174. Halem HA, Hochgeschwender U, Rih JK, Nelson R, Johnson GA, Thiagalingam A, et al. TBR-760, a Dopamine-Somatostatin Compound, Arrests Growth of Aggressive Nonfunctioning Pituitary Adenomas in Mice. *Endocrinology*. 1 de agosto de 2020;161(8):bqaa101.

175. McCormack AI, Wass JAH, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *Eur J Clin Invest*. octubre de 2011;41(10):1133-48.

176. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*. marzo de 2018;178(3):265-76.

177. Wang PF, Wang TJ, Yang YK, Yao K, Li Z, Li YM, et al. The expression profile of PD-L1 and CD8+ lymphocyte in pituitary adenomas indicating for immunotherapy. *J Neurooncol*. agosto de 2018;139(1):89-95.

178. Mei Y, Bi WL, Greenwald NF, Du Z, Agar NYR, Kaiser UB, et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors. *Oncotarget*. 22 de noviembre de 2016;7(47):76565-76.

179. Fusco A, Giampietro A, Bianchi A, Cimino V, Lugli F, Piacentini S, et al. Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitary adenoma: results from a case-control study. *Pituitary*. diciembre de 2012;15(4):571-8.

180. Tm B, J B, Cblm M, MI D, Am P, Nr B, et al. 68Ga-DOTATATE PET imaging in clinically non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Hybrid Imaging [Internet]*. 27 de febrero de 2020 [citado 9 de noviembre de 2023];4(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191241/>

181. Ilie MD, Lasolle H, Raverot G. Emerging and Novel Treatments for Pituitary Tumors. *J Clin Med*. 25 de julio de 2019;8(8):1107.

182. Maclean J, Aldridge M, Bomanji J, Short S, Fersht N. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive atypical pituitary adenoma/carcinoma: variable clinical response in preliminary evaluation. *Pituitary*. diciembre de 2014;17(6):530-8.

183. Giuffrida G, Ferraù F, Laudicella R, Cotta OR, Messina E, Granata F, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive pituitary tumors: a monocentric experience. *Endocr Connect*. 1 de mayo de 2019;8(5):528-35.

184. Bengtsson D, Schrøder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given

treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2015;100(4):1689-98.

185. Ledermann JA, Canevari S, Thigpen T. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* octubre de 2015;26(10):2034-43.

186. Lelle M, Kaloyanova S, Freidel C, Theodoropoulou M, Musheev M, Niehrs C, et al. Octreotide-Mediated Tumor-Targeted Drug Delivery via a Cleavable Doxorubicin-Peptide Conjugate. *Mol Pharm.* 7 de diciembre de 2015;12(12):4290-300.

187. Evans CO, Reddy P, Brat DJ, O'Neill EB, Craige B, Stevens VL, et al. Differential expression of folate receptor in pituitary adenomas. *Cancer Res.* 15 de julio de 2003;63(14):4218-24.

188. Liu X, Ma S, Yao Y, Li G, Feng M, Deng K, et al. Differential expression of folate receptor alpha in pituitary adenomas and its relationship to tumor behavior. *Neurosurgery.* mayo de 2012;70(5):1274-80; discussion 1280.

189. Möller-Goede DL, Brändle M, Landau K, Bernays RL, Schmid C. Pituitary apoplexy: re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. *Eur J Endocrinol.* enero de 2011;164(1):37-43.

190. Galt JR, Halkar RK, Evans CO, Osman NA, LaBorde D, Fox TH, et al. In vivo assay of folate receptors in nonfunctional pituitary adenomas with 99mTc-folate SPECT/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* noviembre de 2010;51(11):1716-23.

191. Zatelli MC, Minoia M, Filieri C, Tagliati F, Buratto M, Ambrosio MR, et al. Effect of everolimus on cell viability in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2010;95(2):968-76.

192. Dworakowska D, Wlodek E, Leontiou CA, Igreja S, Cakir M, Teng M, et al. Activation of RAF/MEK/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways in pituitary adenomas and their effects on downstream effectors. *Endocr Relat Cancer.* diciembre de 2009;16(4):1329-38.

193. Jia W, Sanders AJ, Jia G, Liu X, Lu R, Jiang WG. Expression of the mTOR pathway regulators in human pituitary adenomas indicates the clinical course. *Anticancer Res.* agosto de 2013;33(8):3123-31.

194. Lee M, Wiedemann T, Gross C, Leinhäuser I, Roncaroli F, Braren R, et al. Targeting PI3K/mTOR Signaling Displays Potent Antitumor Efficacy against Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de julio de 2015;21(14):3204-15.

195. Cerovac V, Monteserin-Garcia J, Rubinfeld H, Buchfelder M, Losa M, Florio T, et al. The somatostatin analogue octreotide confers sensitivity to rapamycin treatment on pituitary tumor cells. *Cancer Res.* 15 de enero de 2010;70(2):666-74.

196. Jouanneau E, Wierinckx A, Ducray F, Favrel V, Borson-Chazot F, Honnorat J, et al. New targeted therapies in pituitary carcinoma resistant to

temozolomide. *Pituitary*. marzo de 2012;15(1):37-43.

197. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, Clavier L, Coche Dequéant B, Desailoud R, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol*. julio de 2015;76(3):228-38.

198. Gasco V, Caputo M, Lanfranco F, Ghigo E, Grottoli S. Management of GH treatment in adult GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. febrero de 2017;31(1):13-24.

199. Arnold JR, Arnold DF, Marland A, Karavitaki N, Wass J a. H. GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. marzo de 2009;70(3):435-8.

200. Maletkovic J, Dabbagh A, Zhang D, Zahid A, Bergsneider M, Wang MB, et al. Residual Tumor Confers a 10-Fold Increased Risk of Regrowth in Clinically Nonfunctioning Pituitary Tumors. *J Endocr Soc*. 1 de octubre de 2019;3(10):1931-41.

201. Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, et al. Natural History of Postoperative Nonfunctioning Pituitary Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology*. 28 de agosto de 2012;96(4):333-42.

202. Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg*. abril de 2015;122(4):803-11.

203. Righi A, Agati P, Sisto A, Frank G, Faustini-Fustini M, Agati R, et al. A classification tree approach for pituitary adenomas. *Hum Pathol*. octubre de 2012;43(10):1627-37.

204. Galland F, Vantyghem MC, Cazabat L, Boulin A, Cotton F, Bonneville JF, et al. Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Ann Endocrinol*. julio de 2015;76(3):191-200.

205. Scangas GA, Laws ER. Pituitary incidentalomas. *Pituitary*. octubre de 2014;17(5):486-91.

206. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2011;96(4):905-12.

207. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. febrero de 2012;26(1):47-68.

208. Lenders N, Ikeuchi S, Russell AW, Ho KK, Prins JB, Inder WJ. Longitudinal evaluation of the natural history of conservatively managed nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. febrero de 2016;84(2):222-8.

209. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas - a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. enero de 2004;146(1):27-35.

210. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 1986;62(6):1173-9.
211. Gsponer J, De Tribolet N, Déruaz JP, Janzer R, Uské A, Mirimanoff RO, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore).* julio de 1999;78(4):236-69.
212. Ambrosi B, Barbetta L, Dall'Asta C, Libé R. Metamorphosis of a non-functioning pituitary adenoma to Cushing's disease. *Pituitary.* agosto de 2001;4(3):127-8.
213. Vaughan NJ, Laroche CM, Goodman I, Davies MJ, Jenkins JS. Pituitary Cushing's disease arising from a previously non-functional corticotrophic chromophobe adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* febrero de 1985;22(2):147-53.
214. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* abril de 2018;21(2):203-7.
215. Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quinones-Hinojosa A, Tyrrell JB, et al. Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J Neurosurg.* abril de 2008;108(4):736-45.
216. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, Byrne JV, Cudlip S, Grossman AB, et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *Eur J Endocrinol.* febrero de 2016;174(2):137-45.
217. Hammarstrand C, Ragnarsson O, Hallén T, Andersson E, Skoglund T, Nilsson AG, et al. Higher glucocorticoid replacement doses are associated with increased mortality in patients with pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* septiembre de 2017;177(3):251-6.
218. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein AA, Biermasz NR. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary.* octubre de 2015;18(5):752-76.
219. Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, Biermasz NR, Honkoop PJ, Roelfsema F, et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2006;91(9):3364-9.
220. Biermasz NR, Joustra SD, Donga E, Pereira AM, van Duinen N, van Dijk M, et al. Patients previously treated for nonfunctioning pituitary macroadenomas have disturbed sleep characteristics, circadian movement rhythm, and subjective sleep quality. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2011;96(5):1524-32.
221. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, et al. Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary.* 2007;10(1):67-73.
222. Capatina C, Christodoulides C, Fernandez A, Cudlip S, Grossman

AB, Wass JAH, et al. Current treatment protocols can offer a normal or near-normal quality of life in the majority of patients with non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. enero de 2013;78(1):86-93.

223. Karppinen A, Ritvonen E, Roine R, Sintonen H, Vehkavaara S, Kivipelto L, et al. Health-related quality of life in patients treated for nonfunctioning pituitary adenomas during the years 2000-2010. *Clin Endocrinol (Oxf)*. abril de 2016;84(4):532-9.

224. Spina A, Losa M, Mortini P. Pituitary adenomas in elderly patients: clinical and surgical outcome analysis in a large series. *Endocrine*. septiembre de 2019;65(3):637-45.

225. Ratnasingam J, Lenders N, Ong B, Boros S, Russell AW, Inder WJ, et al. Predictors for secondary therapy after surgical resection of nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. diciembre de 2017;87(6):717-24.

226. Øystese KA, Casar-Borota O, Normann KR, Zucknick M, Berg JP, Bollerslev J. Estrogen Receptor α , a Sex-Dependent Predictor of Aggressiveness in Nonfunctioning Pituitary Adenomas: SSTR and Sex Hormone Receptor Distribution in NFPA. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de septiembre de 2017;102(9):3581-90.

227. Noh TW, Jeong HJ, Lee MK, Kim TS, Kim SH, Lee EJ. Predicting recurrence of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. noviembre de 2009;94(11):4406-13.

228. Hasanov R, Aydoğan Bİ, Kiremitçi S, Erden E, Güllü S. The Prognostic Roles of the Ki-67 Proliferation Index, P53 Expression, Mitotic Index, and Radiological Tumor Invasion in Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*. marzo de 2019;30(1):49-55.

229. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol (Berl)*. julio de 2013;126(1):123-35.

230. Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, Michotte A, Raftopoulos C, Maiter D. Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. *Eur J Endocrinol*. marzo de 2018;178(3):237-46.

231. Olsson DS, Hammarstrand C, Bryngelsson IL, Nilsson AG, Andersson E, Johannsson G, et al. Incidence of malignant tumours in patients with a non-functioning pituitary adenoma. *Endocr Relat Cancer*. mayo de 2017;24(5):227-35.

232. Dai C, Sun B, Liu X, Bao X, Feng M, Yao Y, et al. O-6-Methylguanine-DNA methyltransferase expression is associated with pituitary adenoma tumor recurrence: a systematic meta-analysis. *Oncotarget*. 21 de marzo de 2017;8(12):19674-83.

233. Lenders N, McCormack A. Malignant transformation in non-functioning pituitary adenomas (pituitary carcinoma). *Pituitary*. abril de

2018;21(2):217-29.

234. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF, et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 15 de febrero de 1997;79(4):804-12.

235. Hansen TM, Batra S, Lim M, Gallia GL, Burger PC, Salvatori R, et al. Invasive adenoma and pituitary carcinoma: a SEER database analysis. *Neurosurg Rev*. abril de 2014;37(2):279-85; discussion 285-286.

236. Perez-Rivas LG, Theodoropoulou M, Ferraù F, Nusser C, Kawaguchi K, Stratakis CA, et al. The Gene of the Ubiquitin-Specific Protease 8 Is Frequently Mutated in Adenomas Causing Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. julio de 2015;100(7):E997-1004.

237. Pei L, Melmed S, Scheithauer B, Kovacs K, Prager D. H-ras mutations in human pituitary carcinoma metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 1994;78(4):842-6.

238. Rickert CH, Scheithauer BW, Paulus W. Chromosomal aberrations in pituitary carcinoma metastases. *Acta Neuropathol (Berl)*. agosto de 2001;102(2):117-20.

239. Vandeva S, Tichomirowa MA, Zachariewa S, Daly AF, Beckers A. Genetic factors in the development of pituitary adenomas. *Endocr Dev*. 2010;17:121-33.

240. Wei Z, Zhou C, Liu M, Yao Y, Sun J, Xiao J, et al. MicroRNA involvement in a metastatic non-functioning pituitary carcinoma. *Pituitary*. octubre de 2015;18(5):710-21.

241. Kaltsas GA, Grossman AB. Malignant pituitary tumours. *Pituitary*. abril de 1998;1(1):69-81.

242. Boguszewski C, Castro N, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Abril 2019;33(2):101268

243. Zhang F, Huang Y, Ding C, Huang G, Wang S. The prevalence of hyperprolactinemia in non-functioning pituitary macroadenomas. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18990-7.

244. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncol*. noviembre de 2013;15 Suppl 2(Suppl 2):ii1-56.

245. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 1 de agosto de 2004;101(3):613-9.

246. Furtado SV, Venkatesh PK, Ghosal N, Hegde AS. Coexisting intracranial tumors with pituitary adenomas: genetic association or coincidence? *J Cancer Res Ther*. 2010;6(2):221-3.

247. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the «complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas» (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab*. octubre de

2000;85(10):3860-5.

248. Courcoutsakis NA, Tatsi C, Patronas NJ, Lee CCR, Prassopoulos PK, Stratakis CA. The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (Carney complex): imaging findings with clinical and pathological correlation. *Insights Imaging*. febrero de 2013;4(1):119-33.

249. Gadelha MR, Trivellin G, Hernández Ramírez LC, Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas. *Front Horm Res*. 2013;41:111-40.

250. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 7 de febrero de 2017;317(5):516-24.

251. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. marzo de 2008;37(1):151-71, xi.

252. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. octubre de 2009;23(5):667-75.

253. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. 2006;9(4):317-21.

254. Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. marzo de 2000;7(1):29-36.

255. Kovacs K, Horvath E, Van Loon GR, Rewcastle NB, Ezrin C, Rosenbloom AA. Pituitary adenomas associated with elevated blood follicle-stimulating hormone levels: a histologic, immunocytologic, and electron microscopic study of two cases. *Fertil Steril*. junio de 1978;29(6):622-8.

256. Snyder PJ, Sterling FH. Hypersecretion of LH and FSH by a pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. marzo de 1976;42(3):544-50.

257. Marazuela M, Astigarraga B, Vicente A, Estrada J, Cuerda C, García-Uría J, et al. Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. octubre de 1994;17(9):703-7.

258. Civantos Modino S, Montaña Martínez J, López Serrano R, Díaz Guardiola P, Guijarro De Armas G, Gómez Angulo JC, et al. [Casuistry review of patients undergoing surgery for pituitary adenomas in Getafe University Hospital (Spain)]. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2010;57(7):306-10.

259. Alameda C, Lucas T, Pineda E, Brito M, Uría JG, Magallón R, et al. Experience in management of 51 non-functioning pituitary adenomas: indications for post-operative radiotherapy. *J Endocrinol Invest*. enero de 2005;28(1):18-22.

260. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. septiembre de 1994;41(3):359-64.

261. Di Somma C, Scarano E, de Alteriis G, Barrea L, Riccio E, Arianna R, et al. Is there any gender difference in epidemiology, clinical presentation and co-morbidities of non-functioning pituitary adenomas? A prospective survey of a National Referral Center and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 1 de mayo de 2021;44(5):957-68.

262. Øystese KA, Evang JA, Bollerslev J. Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness. *Endocrine*. julio de 2016;53(1):28-34.

263. Di Somma C, Scarano E, de Alteriis G, Barrea L, Riccio E, Arianna R, et al. Is there any gender difference in epidemiology, clinical presentation and co-morbidities of non-functioning pituitary adenomas? A prospective survey of a National Referral Center and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. mayo de 2021;44(5):957-68.

264. Kuo JS, Barkhoudarian G, Farrell CJ, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Surgical Techniques and Technologies for the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. octubre de 2016;79(4):E536-538.

265. Jang JH, Kim KH, Lee YM, Kim JS, Kim YZ. Surgical Results of Pure Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for 331 Pituitary Adenomas: A 15-Year Experience from a Single Institution. *World Neurosurg*. diciembre de 2016;96:545-55.

266. Zhang R, Wang Z, Gao L, Guo X, Feng C, Deng K, et al. Clinical Characteristics and Postoperative Recovery of Hypopituitarism in Patients with Nonfunctional Pituitary Adenoma. *World Neurosurg*. 1 de junio de 2019;126:e1183-9.

267. Grimm F, Maurus R, Beschorner R, Naros G, Stanojevic M, Gugel I, et al. Ki-67 labeling index and expression of p53 are non-predictive for invasiveness and tumor size in functional and nonfunctional pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. junio de 2019;161(6):1149-56.

268. Yonezawa K, Tamaki N, Kokunai T. Clinical features and growth fractions of pituitary adenomas. *Surg Neurol*. noviembre de 1997;48(5):494-500.

269. Jaffrain-Rea ML, Di Stefano D, Minniti G, Esposito V, Bultrini A, Ferretti E, et al. A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. *Endocr Relat Cancer*. junio de 2002;9(2):103-13.

270. Mastronardi L, Guiducci A, Puzzilli F, Maira G. Anterior pituitary adenomas in patients aged more than 65 years: analysis of growth fraction (using the MIB-1 monoclonal antibody) and of clinical features in comparison to younger patients. *Clin Neurol Neurosurg*. enero de 2002;104(1):44-8.

271. Melmed s, Kaiser U, Lopes M, Bertherat J, Syro L, Raverot G, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Re*. 2022 Noviembre 25;43(6):1003-1037

272. Delgado-López PD, Pi-Barrio J, Dueñas-Polo MT, Pascual-Llorente M, Gordón-Bolaños MC. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. octubre de 2018;20(10):1233-45.

ANEXOS

Anexo I

Hoja de Información al Paciente en español

Título del estudio: Características clínicas, analíticas, radiológicas y manejo terapéutico de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes en el Área Sanitaria de A Coruña

Investigadora: Vanessa A. Triviño Yannuzzi

Centro: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Información general

Este documento tiene como objetivo brindarle información sobre un estudio de investigación en el que está invitado a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Investigación de Galicia.

Si decides participar en él deberás recibir información personalizada por parte del investigador, lee primero este documento y haz todas las preguntas que necesites para entender los detalles al respecto. Si lo deseas, puedes llevarte el documento, consultarlo con otras personas y tomarte el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de opinión retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Te aseguramos que esta decisión no afectará la relación con los profesionales sanitarios que te atienden ni la atención sanitaria que recibes a la cual tiene el derecho

¿Cuál es el propósito del estudio?

Nuestro objetivo principal es describir las características clínicas generales y el tratamiento de los adenomas hipofisarios no funcionantes en el área sanitaria de A Coruña, para realizar una descripción completa y detallada de esta rara enfermedad.

¿Por qué me ofrecen participar?

Está invitado a participar porque le han diagnosticado un adenoma hipofisario clínicamente no funcionante.

¿En qué consiste mi participación?

Su participación consiste en permitirnos acceder a su historia clínica y consultar sus datos clínicos, así como los resultados de las pruebas realizadas.

Es posible que nos comuniquemos con usted en una fecha posterior para obtener nueva información.

Su participación en el estudio no variará de la práctica clínica habitual.

Su participación tendrá una duración total estimada de 20 minutos aproximadamente mientras se recopilan los datos de su historia clínica.

¿Qué inconvenientes o inconvenientes tienes?

Su participación no supone ninguna molestia adicional a la práctica clínica habitual.

¿Recibiré algún beneficio por participar?

No se espera que usted obtenga ganancias directas por participar en el estudio. La investigación tiene como objetivo descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes, información que puede ser útil en el futuro para otras personas.

¿Recibiré información del estudio?

Si usted lo desea, se le proporcionará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio se enviarán a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirán datos que puedan conducir a la identificación de los participantes.

Información sobre sus datos:

La recogida, tratamiento, conservación, comunicación y transferencia de sus datos se realizará de conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), la normativa española sobre Protección de datos de carácter personal vigente, Ley 14/2007 de investigación biomédica y RD 1716/2011.

La institución en la que se realiza esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado de Protección de Datos a través de los siguientes medios: dirección electrónica: delegado.proteccion.datos@sergas.es / Teléfono: 881 543 663.

Los datos necesarios para la realización de este estudio serán recogidos y almacenados de la siguiente forma:

- Seudonimizados (Codificados), la seudonimización es el tratamiento de datos personales de tal forma que no puedan ser atribuidos a un interesado sin que se utilice información adicional. En este estudio sólo el equipo de investigación conocerá el código que les permitirá conocer su identidad.

La normativa que regula el tratamiento de datos personales le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, rectificar, cancelar, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de sus datos. También podrás solicitar una copia de los mismos o que esta sea enviada a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede dirigirse al Delegado de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto indicados anteriormente o al investigador principal de este estudio en la dirección de correo electrónico: vtrivinoy@gmail.com / Teléfono: 981178127

Asimismo, tiene derecho a presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que no se ha respetado alguno de sus derechos.

Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos en el estudio. La información que no pueda identificarse podrá transmitirse a terceros. En el caso de que cualquier información sea transmitida a otros países, se hará con un nivel de protección de datos equivalente, al menos, al exigido por la normativa española y europea.

Al finalizar el estudio, o transcurrido el plazo legal establecido, los datos recopilados serán eliminados o guardados de forma anónima para su uso en futuras investigaciones, según usted puede elegir en la hoja de firma de consentimiento.

¿Hay intereses financieros en este estudio?

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio. Usted no será remunerado por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes; en este caso, usted no participará de los beneficios económicos generados.

¿Cómo contactar con el equipo de investigación de este estudio?

Usted puede contactar con Vanessa Triviño Yannuzzi en el teléfono 981178127 y/o en la dirección de correo electrónico vtrivinoy@gmail.com

Muchas gracias por su colaboración.

Anexo II

Consentimiento Informado general en español

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS, RADIOLÓGICAS Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS CLÍNICAMENTE NO FUNCIONANTES EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA

Yo, _____

- He leído la hoja de información para participantes del estudio mencionada anteriormente, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas necesarias sobre el estudio.
- Entiendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto afecte mi atención médica.
- Consiento el uso de mis datos en las condiciones detalladas en la ficha de información del participante.
- Doy libremente mi consentimiento para participar en este estudio.

Al finalizar el estudio, acepto que mis DATOS sean:

- Eliminado.
- Conservado de forma anónima para uso futuro en otras investigaciones.

Fdo.: El participante,

Fdo.: El investigador que solicita el consentimiento

Nombre y apellido:
Fecha:

Nombre y apellido:
Fecha:

Anexo III

Consentimiento informado para testigos en español

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (para casos donde el participante no sepa leer/escribir)

El testigo imparcial tendrá que identificarse y ser una persona ajena al equipo investigador.

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS, RADIOLÓGICAS Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS CLÍNICAMENTE NO FUNCIONANTES EN EL ÁREA SANITARIA A CORUÑA

Yo _____, como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

- _____ ha leído la hoja de información para participantes del estudio antes mencionada que le fue entregada y ha podido hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Entiende que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones y sin que ello afecte a tu atención médica.
- Consiente el uso de sus datos en las condiciones detalladas en la ficha informativa del participante.
- Da libremente su consentimiento para participar en este estudio.

Al finalizar el estudio, sus DATOS se comprometen a ser:

- Eliminado.
- Conservado de forma anónima para uso futuro en otras investigaciones.

Fdo.: El testigo

Fdo.: El investigador que solicita el consentimiento

Nombre y apellido:

Fecha:

Nombre y apellido:

Fecha:

Anexo IV

Consentimiento informado para representante legal en español

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL PARA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS, RADIOLÓGICAS Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS CLÍNICAMENTE NO FUNCIONANTES EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA

Yo, _____,
representante legal de _____:

- He leído la hoja de información para participantes del estudio antes mencionada que me entregaron, pude conversar con: _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Entiendo que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto afecte su atención médica.
- Consiento el uso de mis datos en las condiciones detalladas en la ficha informativa para el participante.
- Doy libremente mi consentimiento para participar en este estudio.

Al finalizar el estudio, acepto que tus DATOS sean:

- Eliminado.
- Conservado de forma anónima para uso futuro en otras investigaciones.

Fdo.: El representante legal, Fdo.: El investigador que solicita consentimiento

Nombre y apellido:
Fecha:

Nombre y apellido:
Fecha:

Hoja de Información al paciente en gallego

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DO ESTUDO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS, RADIOLÓXICAS E XESTIÓN TERAPÉUTICA DAS ADENOMAS HIPOFISARIOS CLINICAMENTE NON FUNCIONABLES NA SAÚDE DE A CORUÑA

INVESTIGADORA *Vanessa Triviño Yannuzzi*

CENTRO: Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo foi aprobado polo Comité de Ética da Investigación de Galicia.

Se decide participar no mesmo debe recibir información personalizada do investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa pode levar o documento, consúltalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente **voluntaria**. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación cós profesionais sanitarios que lle atenden nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é a finalidade do estudo?

O noso propósito principal é describir as características clínicas xerais e o tratamento de adenomas hipofisários non funcionais no área de saúde da Coruña, para facer unha descrición completa e detallada desta enfermidade rara

Por que me ofrecen participar a min?

Vostede é convidado a participar porque está diagnosticado de un adenoma hipofisario clínicamente non funcional

En que consiste a miña participación?

A súa participación consiste en permitirnos acceder á súa historia clínica e consultar os seus datos clínicos así como os resultados das probas realizadas .

Cabe a posibilidade de que contactemos con vostede máis adiante para obter novos datos.

A súa participación no estudo non variará da práctica clínica habitual

A súa participación terá unha duración total estimada de aproximadamente 20 minutos mentas se recollen os datos do seu historial clínico.

Que molestias ou inconvenientes ten?

A súa participación non implica molestias adicionais as da practica asistencial habitual.

Obtereire algún beneficio por participar?

Non se espera que Vd. obteña beneficio directo por participar no estudo. A investigación pretende descubrir aspectos descoñecidos ou pouco claros sobre los adenomas hipofisarios clínicamente non funcionables Esta información poderá ser de utilidade nun futuro para outras persoas.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Se Vd. o desexa, facilitaráselle un resumo dos resultados do estudo.

Publicaranse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán remitidos a publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Información referente aos seus datos:

A obtención, tratamento, conservación, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto Regulamento Xeral de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), a normativa española sobre protección de datos de carácter persoal vixente, a Lei 14/2007 de investigación biomédica e o RD 1716/2011.

A institución na que se desenvolve esta investigación é a responsable do tratamento dos seus datos, podendo contactar co Delegado/a de Protección de datos a través dos seguintes medios: enderezo electrónico: delegado.proteccion.datos@sergas.es / Tfno.: 881 543 663.

Os datos necesarios para levar a cabo este estudo serán recollidos e conservados de modo:

1. **Seudonimizados (Codificados)**, a seudonimización é o tratamento de datos persoais de maneira tal que non poden atribuírse a un/a interesado/a sen que se empregue información adicional. Neste estudo só o equipo investigador coñecerá o código que permitirá saber a súa identidade.

A normativa que rixe o tratamento de datos de persoas, otórgalle dereito a acceder aos seus datos, opoñerse, corrixilos, cancelalos, limitar o seu

tratamento, restrinxir ou solicitar a supresión dos seus datos. Tamén pode solicitar unha copia dos mesmos ou que ésta sexa remitida a un terceiro (dereito de portabilidade).

Para exercer estes dereitos pode vostede dirixirse ao Delegado/a de Protección de Datos do centro a través dos medios de contacto antes indicados ou ao investigador/a principal deste estudo no enderezo electrónico: vtrivinoy@gmail.com / Tfno.: 981178127

Así mesmo, vostede ten dereito a interpoñer unha reclamación ante a Axencia Española de Protección de Datos, cando considere que algún dos seus dereitos non foi respetado.

So o equipo investigador e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos no estudo. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa española e europea.

Ao rematar o estudo, ou o prazo legal establecido, os datos recollidos serán eliminados ou gardados anónimos para o seu uso en futuras investigacións segundo o que Vd. escolla na folla de firma do consentimento.

Existen intereses económicos neste estudo?

O investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ao estudo.

Ud. no será retribuído por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes; en este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados.

Como contactar có equipo investigador deste estudo?

Vd. pode contactar con Vanessa Triviño Yannuzzi no teléfono 981178127 e/ou enderezo electrónico vtrivinoy@gmail.com

Moitas grazas pola súa colaboración.

Anexo VI

Consentimiento informado general en gallego

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS, RADIOLÓXICAS E XESTIÓN TERAPÉUTICA DAS ADENOMAS HIPOFISARIOS CLINICAMENTE NON FUNCIONABLES NA SAÚDE DE A CORUÑA

Eu,

- *Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con _____ e facer todas as preguntas sobre o estudo necesarias.*
- *Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podoo retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.*
- *Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.*
- *Presto libremente a miña conformidade para participar neste estudo.*

Ao rematar o estudo, os meus DATOS acepto que sexan:

- Eliminados.
- Conservados anonimizados para usos futuros noutras investigacións.

Asinado.: O/a participante,

Asinado.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos: _____ Nome e apelidos: _____

Data:

Data:

Anexo VII

Consentimiento informado para testigos en gallego

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTEMUÑAS PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN *(para os casos no que o participante non pode lee/escribir)*

A testemuña imparcial terá que identificarse e ser una persoa allea ao equipo investigador

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS, RADIOLÓXICAS E XESTIÓN TERAPÉUTICA DAS ADENOMAS HIPOFISARIOS CLINICAMENTE NON FUNCIONABLES NA SAÚDE DE A CORUÑA

Eu _____, como testemuña imparcial, afirmo que na miña presenza:

- Se lle leu a _____ a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se lle entregou, e puido facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprende que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Accede a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presta libremente a súa conformidade para participar neste estudo.

Ao rematar o estudo, os seus DATOS acepta que sexan:

- Eliminados.
- Conservados anonimizados para usos futuros noutras investigacións.

Asinado.: O/a testemuña

Asinado.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:_____

Nome e apelidos:_____

Data:

Data:

Anexo VIII

Consentimiento informado para representante legal en gallego

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS, RADIOLÓXICAS E XESTIÓN TERAPÉUTICA DAS ADENOMAS HIPOFISARIOS CLINICAMENTE NON FUNCIONABLES NA SAÚDE DE A CORUÑA

Eu,

_____ de
representante legal :

- *Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con: _____ e facer todas as preguntas sobre o estudo.*
- *Comprendo que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.*
- *Accedo a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.*
- *Presto libremente a miña conformidade para que participe neste estudo.*

Ao rematar o estudo, os seus DATOS acepto que sexan:

- Eliminados.
- Conservados anonimizados para usos futuros noutras investigacións.

Asinado.: O/a representante legal,

Asinado.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos: _____

Nome e apelidos: _____

Data:

Data:

Anexo IX

Dictamen del comité autonómico de ética de la investigación de Galicia



Secretaría Técnica
Comités de Ética de Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881546425. Correo-e: ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA - FERROL

Natalia Cal Purriños, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 27/05/19 el estudio:

Título: Características clínicas, analíticas, radiológicas y manejo terapéutico de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes en el área sanitaria de A Coruña

Versión: v3 mayo 2019

Promotor/a: Vanessa A. Triviño Yannuzzi

Investigador/a: Fernando Cordido Carballido

Código de Registro: 2019/141

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE*** para la realización del citado estudio.

***NOTA:** Es necesario que presenten el compromiso de investigador colaborador original firmado, de D. Fernando Cordido Carballido.

Documento signed digitally by:
Natalia Cal Purriños (05/06/2019 18:15)
<https://sede.xunta.gal/ceic/index.html?code=SAOC-RIC4-BDAH-OF40-TKD4-CE155-9751-3567-80>



Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol cumple los requisitos legales vigentes
2. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol es:

Carmen Mella Pérez (Presidenta). Médica especialista en Medicina Interna. Área de Gestión Integrada Ferrol.

Angel Lopez-Silvarrey Varela. (Vicepresidente). Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Natalia Cal Purriños. (Secretaria). Licenciada en Derecho. Fundación "Profesor Novoa Santos". A Coruña.

Sonia Pértega Díaz. (Vicesecretaria). Matemática. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora social. Consellería de Sanidad.

Portal González Lorenzo. Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada Ferrol.

Begoña Graña Suárez. Médica especialista en Oncología Médica. Área de Gestión Integrada A Coruña.

María Otero Santiago. Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Alejandro Pazos Sierra. Médico. Universidad de A Coruña.

Gonzalo Peña Pérez. Médico especialista en Cardiología. Hospital de San Rafael. A Coruña.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada Santiago.

José Mª Rumbo Prieto. Diplomado en Enfermería. Área de Gestión Integrada Ferrol.

María Isabel Sastre Gervás. Farmacéutica Atención Primaria. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien corresponda, en A Coruña.

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña – Ferrol,

Natalia Cal Purriños

Documento asinado dixitalmente por:
Natalia Cal Purriños (05/06/2019 18:15)
<https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-R464-80AH-OFHO-TKD4-C155-0751-3567-80>



Anexo X

Cuestionario de recogida de datos

AHCNF

Hoja de recogida de datos

Fecha de recogida de datos:

Fecha de diagnóstico:

Fecha primera visita:

Fecha última revisión:

Fecha de nacimiento:

Identificación y situación en última revisión

Nombres y apellidos (iniciales):

NHC:

Telf:

Hospital HUAC

HPC

Sexo: Mujer Varón

Edad en el momento del diagnóstico:

Grupo de edad al diagnóstico: <40 40≥ años 60≤ >60 años

Edad de última revisión:

Tiempo de evolución (edad última revisión-edad al dx en años):

Antecedentes (en el momento del diagnóstico del Adenoma)

Antecedentes familiares

Diabetes

Patología tiroidea

Patología hipofisaria Especificar:

Otros: Especificar:

Antecedentes personales

Fumador activo Exfumador No fumador

DM

Tipo1

Tipo2

Hiperlipemia

HTA

Cardiop. Isquémica

Otras enf

Cáncer

Pat. Tiroidea

Hepatopatía

Insuf. Renal

MEN tipo 1

Especificar:

Tipo tumor/es (especificar):

Tipo tumores (especificar):

Edad menarquia:

G/A/V:

Menopausia:

Edad menopausia:

Fármacos en el momento del diagnóstico

IECAs Antiarrítmicos Morfina Insulina Ant Tricíclicos

ARA II Digitálicos Isoniazida Salicilatos Paroxetina

Antag del calcio Anticog orales Cocaína Antiagregantes Sertralina

BB Neurolépticos Estatinas Nitratos Metadona

Diuréticos Fluoxetina Fibratos Estrógenos
 Ciproheptadina
 Alfa-bloq Fluvoxamina ADOs Andrógenos Omeprazol
 DPH Fenobarbital Yoduro Amiodarona Interferón
 Litio Tiroxina Metildopa Anti H2 Citalopram
 Vanlafaxina Metoclopramida Opiáceos Otros (especificar):

Datos clínicos al diagnóstico

Motivo de consulta (especificar síntoma principal):

Incidentaloma

Sintomático

Sintomatología:

Síntomas neuro-oftalmológicos

Trastornos visuales

Alteraciones campimétricas Especificar:

Disminución de la agudeza visual

Diplopía

Cefaleas

Rinorrea (fístula LCR)

Apoplejía hipofisaria

Síntomas endocrinológicos

Disminución de libido Disfunción eréctil Infertilidad

Ginecomastia Galactorrea Pubertad

retrasada

Pubertad precoz Trast. Menstruales Amenorrea

Diabetes Insípida Talla baja Astenia

Hipotensión Intolerancia al frío Piel seca

Estreñimiento Crisis adisoniana

Otros síntomas

Depresión Osteoporosis

Otros (especificar):

Exploración física al diagnóstico

Disponible

No disponible

Peso (Kg): Talla (cm): PAS (mmHg): PAD (mmHg): FC

(lpm):

Bocio no sí

Tipo de bocio Difuso Multinodular

Ginecomastia Galactorrea Fenotipo hipogonádico

Otros (especificar):

Analítica al diagnóstico:Disponible No disponible

Fecha:

Glu(mg/dl)		TSH		ACTH (pg/ml)	
Cr (mg/dl)		T4L		Cortisol (mcg/dL)	
Col (mg/dl)		T3L		GH (ng/ml)	
Tg (mg/dl)		FSH/LH		IGF-1 (ng/ml)	
Hb (g/dl)		Testosterona		CLU (mcg/24h)	
Hcto (%)		SHBG		PRL (ng/ml)	

Hipopituitarismo si no Hipopituitarismo Total Parcial Anterior total Nº Ejes afectados 1 2 3 4
Gonadal Suprarrenal Tiroideo SomatotropoDiabetes insípida si no Hiperprolactinemia si no Hipergonadotropismo si no **Estudio morfológico al diagnóstico**TAC RM Microadenoma (<1cm) no si Macroadenoma (≥1cm) no si Adenoma gigante (≥4cm)* no si Extensión supraselar no si Compresión quiasmática no si Invasión senos cavernosos no si Hidrocefalia no si *Adenoma gigante (≥40mm ó ≥20mm de extensión supraselar)

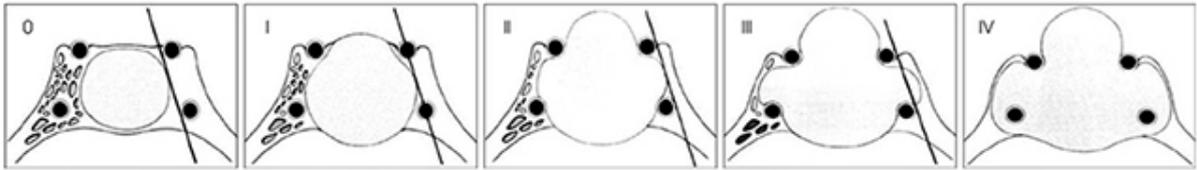
Diámetro mayor (cm):

Diámetro en cm (axbxc):

Grupo según extensión 1) Intraselar 2) Extraselar Supraselar Paraselar Invasión seno cavernoso izquierdo Invasión seno cavernoso derecho Invasión ambos senos cavernosos

Clasificación de Knosp

Grado 0 (intraselar) Grado 1 (sobrepasa tangente medial) Grado 2 (sobrepasa tangente media) Grado 3 (sobrepasa tangente lateral) Grado 4 (engloba carótidas)



Fondo de ojo

Normal

Patológico

Secundario a macroadenoma no

si

No realizado

Campimetría

Normal

Patológico

Hemianopsia temporal unilateral

Hemianopsia temporal bilateral

Cuadrantanopsia temporal unilateral

Cuadrantonopsia temporal bilateral

Otros (especificar)

No realizada

Otras exploraciones

Octreoscan no si

Captación positiva no si

PET/TAC no si

Captación positiva no si

Tratamiento quirúrgico (1ª cirugía)

no si

Indicación/es tratamiento quirúrgico

Cefaleas

Alteraciones visuales

Hipopituitarismo

Crecimiento del tumor

Apoplejía hipofisaria

Compresión quiasma

Deseo del paciente

Hidrocefalia

Biopsia

Otras (especificar):

Tipo de intervención

Cirugía transesfenoidal microscópica

Cirugía transesfenoidal endonasal endoscópica

Cirugía transfrontal

Craneotomía pterional

Mejoría de la clínica inicial no si

Complicaciones no si

Tipo de complicaciones

Fístula LCR Meningitis Neumoencéfalo

DI transitoria DI permanente Rotura carótida

Lesión pares craneales Hemorragia Intracereb Exitus

Otras (especificar):

Resultado histopatológico

Corticotropinoma silente

- Gonadotropinoma silente
- Gonadotropinoma funcionante
- Plurihormonal silente
- Null-cell adenoma
- Adenoma oncocítico
- Tejido hipofisario normal
- Adenoma hipofisario
- Otros (especificar):

Tinción Hematoxilina Eosina

- Acidófilo
- Basófilo
- Cromóforo

Inmunohistoquímica

- FSH LH TSH
- ACTH PRL GH
- Negativa

Índice de proliferación Ki67:

Análisis postquirúrgico (1ª Cirugía)

Fecha:

Glu(mg/dl)		TSH		ACTH (pg/ml)	
Cr (mg/dl)		T4L		Cortisol (mcg/dL)	
Col (mg/dl)		T3L		GH (ng/ml)	
Tg (mg/dl)		FSH/LH		IGF-1 (ng/ml)	
Hb (g/dl)		Testosterona		CLU (mcg/24h)	
Hcto (%)		SHBG		PRL (ng/ml)	

Hipopituitarismo si no

Hipopituitarismo Total Parcial Anterior total

Nº Ejes afectados 1 2 3 4

Gonadal Suprarrenal Tiroideo Somatotropo

Diabetes insípida si no

Hiperprolactinemia si no

Hipergonadotropismo si no

Tratamiento quirúrgico (2ª cirugía) no si

Indicación/es tratamiento quirúrgico

- Cefaleas Alteraciones visuales Hipopituitarismo
- Crecimiento del tumor Apoplejía hipofisaria Compresión quiasma
- Deseo del paciente Hidrocefalia Biopsia
- Otras (especificar):

Tipo de intervención

Cirugía transesfenoidal microscópica

Cirugía transesfenoidal endonasal endoscópica
 Cirugía transfrontal
 Craneotomía pterional

Mejoría clínica post primera cirugía no si
 Complicaciones no si

Tipo de complicaciones

Fístula LCR Meningitis Neumoencéfalo
 DI transitoria DI permanente Rotura carótida
 Lesión pares craneales Hemorragia Intracereb Exitus
 Otras (especificar):

Resultado histopatológico

Corticotropinoma silente
 Gonadotropinoma silente
 Gonadotropinoma funcionante
 Plurihormonal silente
 Null-cell adenoma
 Adenoma oncocítico
 Tejido hipofisario normal
 Adenoma hipofisario
 Otros (especificar):

Tinción Hematoxilina Eosina

Acidófilo
 Basófilo
 Cromóforo

Inmunohistoquímica

FSH LH TSH
 ACTH PRL GH
 Negativa

Índice de proliferación Ki67:

Analítica postcirugía (2ª Cirugía)

Fecha:

Glu(mg/dl)		TSH		ACTH (pg/ml)	
Cr (mg/dl)		T4L		Cortisol (mcg/dL)	
Col (mg/dl)		T3L		GH (ng/ml)	
Tg (mg/dl)		FSH/LH		IGF-1 (ng/ml)	
Hb (g/dl)		Testosterona		CLU (mcg/24h)	
Hcto (%)		SHBG		PRL (ng/ml)	

Hipopituitarismo si no

Hipopituitarismo Total Parcial Anterior total

Nº Ejes afectados 1 2 3 4

Gonadal Suprarrenal Tiroideo Somatotropo

Diabetes insípida si no

Hiperprolactinemia si no

Hipergonadotropismo si no

Tratamiento con radioterapia no si

Fecha:

Dosis total (Gy):

Tipo de radioterapia:

Convencional Radioterapia estereotáxica fraccionada
 Radiocirugía con cuchillo gamma

Complicaciones no si

Complicaciones precoces no si

Tipo de complicaciones precoces

Cefaleas Náuseas Vómitos

Somnolencia Anorexia Fiebre

Neumoencéfalo Otras (especificar):

Complicaciones tardías no si

Tipo de complicaciones tardías

Lesión vías ópticas Hipopituitarismo Diabetes insípida

Pérdida de memoria Segunda neoplasia Disf neurocognitiva

Otras (especificar):

Tratamiento médico no si

Indicaciones para tratamiento médico

Persistencia macroadenoma Crecimiento

Cefaleas Alteraciones visuales

Número de fármacos empleados en el seguimiento 1 2 3 4 5 ó más

	Fecha inicio	Fecha terminación ó última revisión	Dosis (mg/día,mg/semana,mg/mes)	Dosis acumulada total (mg)
Bromocriptina				
Cabergolina				
Octeotide LAR				
Lanreotide Autogel				
Temozolomida				
Otros				

Retirada del tratamiento no si

Fecha de retirada:

Motivo de retirada

Ineficacia* Intolerancia Curación**

Tolerancia

Buena

Mala

*Fracaso para reducir o estabilizar el tamaño tumoral

**Ausencia de tumor en 2 RM consecutivas

Situación última revisión

Fecha última revisión

Exploración física (última revisión)

Peso (Kg): PAS (mmHg): PAD (mmHg): FC (lpm):

Analítica (última revisión)

Fecha:

Glu(mg/dl)		TSH		ACTH (pg/ml)	
Cr (mg/dl)		T4L		Cortisol (mcg/dL)	
Col (mg/dl)		T3L		GH (ng/ml)	
Tg (mg/dl)		FSH/LH		IGF-1 (ng/ml)	
Hb (g/dl)		Testosterona		CLU (mcg/24h)	
Hcto (%)		SHBG		PRL (ng/ml)	

Hipopituitarismo si no

Hipopituitarismo Total Parcial Anterior total

Nº Ejes afectados 1 2 3 4
Gonadal Suprarrenal Tiroideo Somatotropo

Diabetes insípida si no

Hiperprolactinemia si no

Hipergonadotropismo si no

Estudio morfológico (última revisión)

Fecha última RM:

Tipo de hallazgo

Microadenoma (<1cm) no si

Macroadenoma (≥1cm) no si

Adenoma gigante (≥4cm)* no si

Extensión supraselar no si

Compresión quiasmática no si

Invasión senos cavernosos no si

Hidrocefalia no si

*Adenoma gigante (≥40mm ó ≥20mm de extensión supraselar)

Diámetro mayor (cm):

Diámetro en cm (axbxc):

Grupo según extensión 1) Intraselar

2) Extraselar

Supraselar

Paraselar

Invasión seno cavernoso izquierdo

Invasión seno cavernoso derecho

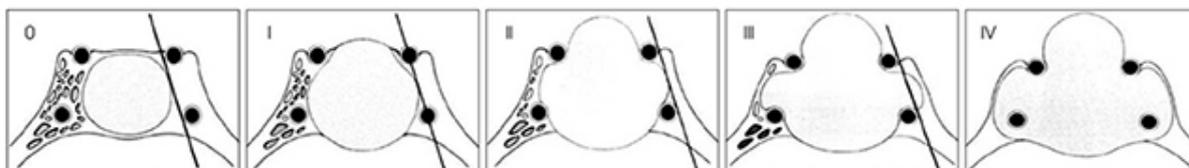
Invasión ambos senos cavernosos

Clasificación de Knosp

Grado 0 (intraselar)

Grado 1 (sobrepasa tangente medial)

- Grado 2 (sobrepasa tangente media)
- Grado 3 (sobrepasa tangente lateral)
- Grado 4 (engloba carótidas)



Tratamiento farmacológico (última revisión)

Fondo de ojo

Normal

Patológico

Secundario a macroadenoma no si

No realizado

Campimetría

Normal

Patológico

Hemianopsia temporal unilateral

Hemianopsia temporal bilateral

Cuadrantanopsia temporal unilateral

Cuadrantonopsia temporal bilateral

Otros (especificar)

No realizada

Comorbilidad incidente (última revisión)

Enfermedad cardiovascular (ECV) no si

Tipo ECV (especificar):

Cáncer no si

Tipo de cáncer (especificar):

Diabetes Mellitus no si

Tipo diabetes (especificar):

Situación vital (última revisión)

Exitus no si

Fecha de exitus:

Causa de exitus (especificar):

Observaciones:

Anexo XI

Publicaciones en Revistas

- Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez J, Villabona C, Cordido F. Prevalence, Clinical Features, and Natural History of Incidental Clinically Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res*. 2017 doi 10.1055/s-0043-115645
- Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez J, Cordido F, Villabona C. Non-functioning pituitary adenoma underwent surgery: A multicenter retrospective study over the last four decades (1977–2015). *Eur J Intern Med*. 2017.DOI: 10.1016/j.ejim.2017.03.023
- Triviño V, Fidalgo O, Juane A, Pombo J, Cordido F. Gonadotrophin-releasing hormone agonist-induced pituitary adenoma apoplexy and casual finding of a parathyroid carcinoma: A case report and review of literatura. *World J Clin Cases*. 2019. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i20.325
- Iglesias P, Arcano K, Triviño V, Guerrero-Pérez F, Rodríguez V, et al. Giant Non-Functioning Pituitary Adenoma: Clinical Characteristics and Therapeutic Outcomes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021. DOI: 10.1055/a-1017-3288