



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades  
“Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza”

**“PREVALENCIA DE HIPOFUNCIÓN HORMONAL EN PACIENTES CON  
MACROADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES PREVIO A  
SER SOMETIDOS A CIRUGÍA EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DEL  
2008 A 2013 EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

**ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

*DR. RICARDO ALEJANDRO ORTIZ REYES*

ASESORES DE TESIS:

*DR. ANDRÉS MUÑOZ SOLÍS*

*DRA. LISNDEY ALAMILA LUGO*

MÉXICO D.F. JUNIO 2014





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN:

---

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud UMAE, Hospital de Especialidades  
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

---

Dr. Francisco Javier Velázquez Chávez

Titular del Curso Universitario en Endocrinología, UMAE, Hospital de  
Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

---

Dr. Ricardo Alejandro Ortiz Reyes

Residente de segundo año de Endocrinología, UMAE, Hospital de  
Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de Registro: R – 2014 – 3501 – 39

## ÍNDICE

<b>PORTADA</b>	.....	1
<b>HOJA DE AUTORIZACIÓN</b>	.....	2
<b>ÍNDICE</b>	.....	3
<b>RESUMEN</b>	.....	4
<b>ABSTRACT</b>	.....	5
<b>ANTECEDENTES</b>	.....	6
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	.....	12
<b>RESULTADOS</b>	.....	14
<b>DISCUSIÓN</b>	.....	21
<b>CONCLUSIONES</b>	.....	28
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	.....	29
<b>ANEXOS</b>	.....	31

## **RESÚMEN:**

**Título.** Prevalencia de hipofunción hormonal en pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionantes previo a ser sometidos a cirugía en el período comprendido del 2008 a 2013 en el Servicio de Endocrinología y Neurocirugía del Centro Médico Nacional “La Raza”.

**Introducción.** Los adenomas hipofisarios no funcionantes representan el 60% del total de tumores de hipófisis. El cuadro clínico se caracteriza por el efecto compresivo del tumor, deterioro visual, y afectación de los ejes hormonales. Se desconoce la prevalencia de hipofunción hormonal en el estado prequirúrgico.

**Material y Métodos.** Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, la muestra se conformó por 92 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se recolectaron todos los datos del perfil hormonal basal para evaluar la presencia de hipofunción hormonal prequirúrgica. Análisis estadístico: Estadística descriptiva

**Resultados.** El 88.05% de los pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionantes, presentaron déficit hormonal antes del manejo quirúrgico. El déficit combinado de hormona de crecimiento y de hormonas sexuales es el más frecuente (21%). Seguido de hipotiroidismo central combinado con hipocortisolismo (10.86%), hipogonadismo central aislado (9.6%), hipotiroidismo central aislado (8.69%), así como hiposomatotropismo y panhipopituitarismo (6.5% cada uno).

**Conclusiones:** el 88.05% de pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionantes tuvieron hipofunción hormonal antes de la cirugía. Esto representa un dato importante que tiene relevancia clínica en el manejo preoperatorio de los pacientes.

**Palabras clave:** Adenoma hipofisario, macroadenoma hipofisario, macroadenoma no funcionante, hipofunción hormonal.

## **ABSTRACT:**

**Title.** Prevalence of hormonal hypofunction in patients with pituitary nonfunctioning macroadenomas before undergoing surgery in the period from 2008 to 2013 in the Department of Endocrinology and Neurosurgery, "La Raza" National Medical Center.

**Introduction.** Nonfunctioning pituitary adenomas account for 60% of all pituitary tumors. The clinical picture is characterized by the compressive effect of the tumor, visual impairment, and impairment of hormonal axes. The prevalence of hormonal hypofunction in the preoperative status is unknown.

**Material and Methods.** Observational, retrospective, descriptive, cross-sectional study, the sample consisted of 92 cases that met the inclusion criteria. All basal hormonal profile data were collected to assess the presence of preoperative hormonal hypofunction. The data were processed in SPSS version 21 and measures of central tendency were obtained.

**Results.** The 88.05% of patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas presented hormone deficiency before surgical management. Combined deficiency of growth hormone and sex hormone is the most common (21%). Followed by hypocortisolism combined with central hypothyroidism (10.86%), isolated central hypogonadism (9.6%), isolated central hypothyroidism (8.69%) as well as hyposomatotropism and panhypopituitarism (6.5% each).

**Conclusion.** In our study we found that 88.05% of patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas had hormonal hypofunction before surgery. This represents an important finding that has clinical relevance in the preoperative management of patients.

**Keywords:** pituitary adenoma, pituitary macroadenoma, nonfunctioning macroadenoma, hormonal hypofunction.

## **ANTECEDENTES:**

Dentro de las neoplasias intracraneales los adenomas hipofisarios representan un grupo de interés para las áreas de la neurología, neurocirugía y endocrinología pues tiene alto impacto sobre la salud de la población que los padece. Éste tipo de lesiones comprenden del 15 al 25% de todos los tumores primarios intracraneales <sup>1,2,3</sup>.

Se considera un padecimiento subdiagnosticado, sin embargo en los últimos 30 años debido al uso cada vez más rutinario de estudios de imagen como la Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética se ha incrementado el diagnóstico de los mismos en el contexto de un protocolo de estudio por causa ajena a la región sellar, en cuyo caso se les llama Incidentalomas Hipofisarios <sup>1</sup>.

### **Clasificación de los Adenomas Hipofisarios**

Desde el punto de vista clínico se puede clasificar a los adenomas hipofisarios en dos grandes grupos: 1) Adenomas hipofisarios clínicamente funcionantes y 2) Adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (AHNF) <sup>1,2</sup>. A su vez de acuerdo al tamaño pueden clasificarse en microadenomas cuando su diámetro es <1cm, macroadenomas si es >1cm, y macroadenoma invasor (gigante) si el tamaño es > 4cm <sup>4</sup>. Esta clasificación no toma en cuenta las características histológicas ni inmunohistoquímicas de los mismos, puesto que a través de estas técnicas se puede demostrar que gran cantidad de los AHNF pueden producir una diversidad de hormonas inactivas que no tienen traducción clínica <sup>5, 6</sup>.

Los Adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) son el tipo más frecuente de macroadenomas hipofisarios, representando hasta el 60% del total de tumores de hipófisis <sup>5-7</sup>. Por ello podríamos definirlos como los adenomas originados en la adenohipófisis en los cuales no existe hiperproducción hormonal demostrable mediante mediciones hormonales basales y que no condicionan un cuadro clínico característico por hiperproducción, estos habitualmente pueden condicionar síntomas

relacionados con el efecto de masa del tumor y diversos grados de compromiso de la vía visual y de otros ejes hormonales <sup>7</sup>.

## **Epidemiología**

La prevalencia de los adenomas hipofisarios en nuestro país no se conoce con exactitud, dado los pocos estudios y recursos destinados a esta entidad. De acuerdo a diferentes estudios de corte transversal se cuenta con datos discrepantes reportándose por algunos una prevalencia de 8.2 a 14.7 pacientes por 100, 000 habitantes o de 78 a 94 casos por 100, 000 habitantes <sup>3, 5, 7, 9</sup>. En estudios de autopsia se reporta que hasta el 25% de la población tiene AHCNF <sup>8</sup>. Se considera que cerca del 70% de los adenomas hipofisarios corresponden a macroadenomas <sup>3</sup>, los cuáles habitualmente son diagnosticados una vez que los síntomas compresivos orillan al paciente a solicitar atención médica. No tienen diferencia significativa entre género, mientras que el 3.5 a 8.5 % son diagnosticados antes de los 20 años de edad <sup>10</sup>.

## **Etiopatogenia**

Desde el punto de vista oncológico los AHCNF son neoplasias monoclonales y en su origen participan varios factores de transcripción relacionados con la formación de la adenohipófisis, que al encontrarse alterados favorecen los procesos de tumorigénesis. El desarrollo de la adenohipofisis está determinado por diversos factores de transcripción, si bien el origen de todas las líneas celulares adenohipofisarias es a partir de una célula madre común de origen ectodérmico, la participación estos factores determina la diferenciación de las diferentes células que integran el microambiente hipofisario (somatotropo, lactotropo, tirotrópico, gonadotropo, corticotropo). Los factores Prop-1, Pit-1, GATA2 son los más importantes y esenciales para la diferenciación del somatotropo, el lactotropo y tirotrópico. NeuroD1 y Tpit determinan la diferenciación del corticotropo hipofisario, mientras que el FS-1 (Factor Esteroidogénico 1) es esencial para la determinación del gonadotropo <sup>11</sup> (anexo 1). Los mecanismos de la



tumorigénesis que condicionan la aparición de los AHNF no están bien establecidos y se han propuesto de manera fundamental dos teorías respecto a su origen: 1) la teoría extrínseca que se refiere a factores hormonales y 2) la teoría intrínseca que involucra a determinados genes para su aparición <sup>12-14</sup>. De ambas teorías, en los últimos años la teoría intrínseca ha adquirido mayor peso, se le considera un proceso de múltiples pasos que involucra defectos moleculares pero que a su vez se fusiona con la teoría extrínseca donde la estimulación por factores de crecimiento y hormonas tienen un papel preponderante <sup>15</sup>. De acuerdo a algunos investigadores hasta un 30% de los adenomas hipofisarios pueden ser policlonales e incluso se considera que hasta el 60% de los adenomas hipofisarios recurrentes son clonalmente distintos al tumor original <sup>16, 17</sup>. A nivel histológico los AHNF han mostrado estar relacionados con células derivadas del gonadotropo. Los tumores son en su mayoría de tipo cromóforo y están compuestos de células pituitarias pequeñas que pueden formar un patrón en rosetas, en caso de que no lo formen es altamente sugestivo de producción de gonadotropinas o subunidades de las mismas. Mediante inmunohistoquímica el 40% de los tumores son positivos para subunidades beta o alfa de FSH y en un 15% de LH, sin embargo esta expresión no determina funcionalidad <sup>18</sup> (anexo 2). Algunas variedades de estos tumores tienen de manera característica un incremento en el número de mitocondrias en el citoplasma, a este pequeño grupo se les conoce como oncocitomas. En otro grupo de adenomas no se puede demostrar la producción de ningún tipo hormonal mediante inmunohistoquímica, estos se conocen como “adenomas de células nulas” o silente, este tipo de adenomas las células son parcialmente cromóforas, también tienen un citoplasma elongado, con un retículo endoplásmico y aparato de Golgi rudimentario con granulos secretorios de alrededor de 250 nm y forman pseudorrosetas alrededor de los capilares que irrigan al tumor <sup>18</sup>.

### **Cuadro Clínico y Diagnóstico**

El cuadro clínico de los AHNF está dominado por los efectos de masa del tumor <sup>1, 3, 4, 7</sup>, y en menor grado por el compromiso hormonal que condicionan los mismos. Respecto a las manifestaciones clínicas de los AHNF

en un estudio realizado en nuestro país por Guinto Balanzar y Cols en el 2003 donde se evaluó la mejor opción terapéutica para el manejo de macroadenomas hipofisarios se reportó que el síntoma más frecuente hasta en el 95% de pacientes era la cefalea, seguido por el déficit visual en un 78%, cráneo hipertensivo en un 63% y el menos frecuente las alteraciones en la conciencia que se presentó en sólo el 4% de sujetos <sup>9</sup>. De acuerdo a otro estudio que incluyó a 295 pacientes con microadenomas y macroadenomas no funcionantes el síntoma más común lo representó el déficit visual presentándose en el 67.8%, seguido de la cefalea 41.4%, astenia en 26.4%, pérdida de la libido 30%, alteraciones menstruales 32.8 %, galactorrea 7.8% e impotencia en 9.9% <sup>5</sup>. En un estudio de Schmalisch y Cols (2012) realizado en 98 sujetos con AHCNF mediante la evaluación radiológica con RMN (Resonancia Magnética Nuclear) en cortes coronales y sagitales acompañado de evaluación oftalmológica encontraron que existía correlación estadística y con significancia entre el tamaño del tumor y el grado de afección visual. En concreto se encontró que el 70% de pacientes cursaban con defectos del campo visual. En su mayoría era hemianopsia temporal, que en el 81.2% era bilateral y 10.1% unilateral. En el corte coronal se encontró que una extensión supraselar >12mm fue el nivel de corte para presentar afecciones del campo visual con un 87% de sensibilidad y un 72.4% de especificidad <sup>19</sup>. Para el corte sagital la extensión supraselar >8mm fue el valor que con un 87% de sensibilidad y 75.9% de especificidad predecía la aparición de síndrome quiasmático. Sólo se encontraron 7 casos de pacientes que a pesar de tener una extensión >12mm en el corte coronal y >8mm en el sagital no cursaron con afección visual por tener el quiasma en una localización anterosuperior. A este respecto no se encontró correlación entre la posición del quiasma y el tipo de compromiso del campo visual ( $p= 0.647$ ). La correlación estadísticamente significativa se encontró entre la extensión supraselar >12mm y la presencia de compromiso visual para cualquier grado ( $p= <0.0001$ ).

### **Afección Hormonal**

Respecto al compromiso hormonal también se cuenta con datos discordantes. De acuerdo a Ferrante y Cols en el 2006, el compromiso

hormonal más frecuente es el hipogonadismo que se observa en el 43.3% de los pacientes, el déficit de hormona de crecimiento (HC) en el 35.8%, seguido de hiperprolactinemia en 27.6%, hipocortisolismo en el 26.2%, hipotiroidismo en el 24.5% y diabetes insípida (DI) en el 1.9% <sup>5</sup>, en este estudio se clasificó el tipo de adenoma de acuerdo a una clasificación arbitraria en grados I al IV, siendo el grado I un microadenoma, el grado II un macroadenoma no invasivo, el grado III macroadenoma invasor a alguna estructura circundante, el grado IV la invasión a dos estructuras circundantes y encontrándose en los siguientes porcentajes 3.4%, 33.9%, 30.8%, 31.9%, respectivamente. Sin lograr especificar la existencia de correlación entre el tamaño del tumor y el tipo de afección hormonal. En el metanálisis hecho por Mercé en el 2011 la afección hormonal más frecuente fue el hipogonadismo en un 40%, seguido de hipotiroidismo en el 13%, no documentándose déficit de HC ni otras alteraciones hormonales y únicamente se les agrupo como microadenomas y macroadenomas. En una tercera referencia obtenida de 385 pacientes de un estudio prospectivo realizado por Chen y Cols en el 2011 se encontró que el déficit más frecuente fue el de hormona de crecimiento en 61%, seguido de hipogonadismo con 41.3%, hipotiroidismo 35.8%, hipocortisolismo 32.7% e hipoprolactinemia en el 17.9% <sup>20</sup>. En este estudio se clasificaron los AHCNF en tres grupos: microadenoma (<1cm), macroadenoma (1-3cm) y macroadenoma invasor (>3cm). Por lo que no existe un consenso que permita entablar un mismo lenguaje respecto a la clasificación radiológica de los adenomas hipofisarios y poder ligarlo al grado de afección o compromiso hormonal.

### **Clasificación de Hardy-Vezzina**

La clasificación radiológica de Hardy-Vezzina (descrita en 1976) permite evaluar el grado de extensión del adenoma hacia el seno esfenoidal, su confinamiento o no a la silla turca, la invasión a las estructuras vecinas y el compromiso del quiasma óptico. De manera general esta clasificación utiliza dos cortes de la resonancia magnética, el sagital y el coronal. Los datos evaluados en el corte sagital son: El Grado 0 (G0) para los microadenomas intrahipofisarios con aspecto normal de la silla turca. El Grado 1 (G1) microadenomas hipofisarios con una silla de tamaño normal (10x6mm) y

asimetría del piso. El Grado 2 (G2) al crecimiento de la silla con un piso intacto. El Grado 3 (G3) al adenoma que erosiona el piso selar. El Grado 4 (G4) al adenoma hipofisario que invade el seno esfenoidal. De igual manera la evaluación del corte coronal permite subclasificarlo de la A a la E de acuerdo al compromiso que causa del quiasma óptico o la extensión hacia el seno esfenoidal y la fosa frontal o temporal <sup>18</sup> (anexo 3).

## **Tratamiento**

El tratamiento de elección en los AHNF es la cirugía, bien mediante resección transesfenoidal o abordaje transcraneal <sup>19</sup>. Para los AHCNF con extensión supraselar se debe de considerar el abordaje transcraneal <sup>18, 19</sup>. La morbilidad y mortalidad es alta en los AHCNF, alcanzando de acuerdo a algunas series una mortalidad del 10% <sup>19</sup> mientras que la mortalidad perioperatoria es de tan solo el 0.6%. En los pacientes con invasión al seno cavernoso se debe contemplar de manera personalizada la necesidad de sesiones de radioterapia <sup>11, 15, 20</sup>. Posterior a la cirugía de los AHCNF el 83% de los pacientes presentan deficiencia de HC, 60% deficiencia de FSH/LH y la deficiencia de TSH y ACTH en un 30%. En estos casos se prefiere preservar la función visual sobre la función hormonal <sup>18, 20</sup>.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Diseño**

Se realizó un estudio clínico, de tipo observacional, transversal, de ceguedad abierta, descriptivo y retrospectivo. Se buscó en los registros de la consulta de la Clínica de Hipófisis del servicio de Endocrinología y de la Clínica de Gliomas del servicio de Neurocirugía a todos los pacientes que del 2008 al 2013 tuvieran el diagnóstico de adenoma hipofisario no funcional y que hubiesen sido operados en ese mismo periodo de tiempo, con el objetivo de evaluar la presencia de hipofunción hormonal previo a ser sometidos a tratamiento quirúrgico.

### **Población de Estudio y Selección de Pacientes**

Se incluyeron para el estudio a todos los pacientes mayores de 16 años, hombres o mujeres, con derechohabencia vigente a nuestra institución, que contaran con el diagnóstico de macroadenoma hipofisario no funcionante y que fueron sometidos a cirugía durante el periodo comprendido del 2008 al 2013 en el Hospital de Especialidades del CMNR, sin importar si la cirugía se realizó por abordaje transesfenoidal o transcraneal. Se verificó que los expedientes tuvieran un perfil hormonal basal prequirúrgico completo, con medición de las hormonas tras ocho horas de ayuno y antes de las 09:00 hrs para evitar interrupciones circadianas, mismo que debía ser de un lapso menor a 3 meses de la fecha en que se realizó la cirugía. Este perfil hormonal debía incluir las determinaciones de las siguientes hormonas: Hormona de crecimiento (HC), factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1), Prolactina (PRL), Hormona estimulante de tiroides (TSH), Triyodotironina total (T3t), tetrayodotironina libre (T4l), Cortisol, Hormona adrenocorticotropa (ACTH), Hormona Foliculoestimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), así como estrógenos y progesterona en caso de mujeres y testosterona total en caso de hombres. De igual manera los pacientes debían tener un reporte de RMN de cráneo con cortes Sagital y Coronal en T1 como parte de su evaluación prequirúrgica.

No se incluyeron en el estudio a pacientes que cursaran con hipersecreción hormonal (excepto hiperprolactinemia) de origen hipofisario o ectópico. Tampoco a los pacientes que previamente ya cursaban con un estado de hipofunción hormonal primario, con manejo quirúrgico previo, radioterapia y que estuvieran en espera de una segunda cirugía por recidiva o persistencia tumoral . Los pacientes que se encontraban con ingesta de fármacos que alteran la medición hormonal al actuar directamente sobre el eje o mediante modificación de la síntesis de globulinas de transporte hormonal como los corticoides, retinoides, danazol, tamoxifeno, raloxifeno, ciclosporina y azatioprina, no fueron incluidos. Los pacientes con Depuración Renal calculada  $<60$  ml/min o creatinina sérica  $>1.2$  para ambos sexos fueron excluidos del estudio, así como aquellos pacientes que no contaran con los criterios de inclusión.

### **Recolección de Datos**

Una vez verificados los criterios de inclusión y exclusión, se realizó la captura individual de datos correspondientes a la historia clínica para obtener datos demográficos de importancia para nuestro estudio. Se analizó el padecimiento actual de cada paciente para evaluar el motivo inicial de consulta y el tiempo de retraso para el diagnóstico. Se capturaron todos los parámetros del perfil hormonal para ser posteriormente procesados, todo se realizó en una hoja de captura hecha de manera expresa para el estudio (ver anexo 4).

### **Análisis Estadístico**

#### **Estadística descriptiva.**

Se realizó procesamiento de los datos con el paquete estadístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versión 21,

## RESULTADOS:

### Características Generales

Se revisaron un total de doscientos cincuenta (250) expedientes (180 físicos y 70 electrónicos) de pacientes con el diagnóstico de Macroadenoma de Hipófisis No Funcional del 2008 al 2013 que fueron sometidos a cirugía, de los cuáles únicamente 120 se encontraban completos, cumpliendo los criterios de inclusión. Durante la revisión de los mismos se eliminaron veintiocho (28) expedientes más pues se trato de pacientes que cursaban con Macroadenomas Funcionales (26 macroprolactinomas y 2 productores de hormona de crecimiento). Por lo tanto la población final de nuestro estudio estuvo conformada por un total de 92 expedientes clínicos. Ver Figura 1.

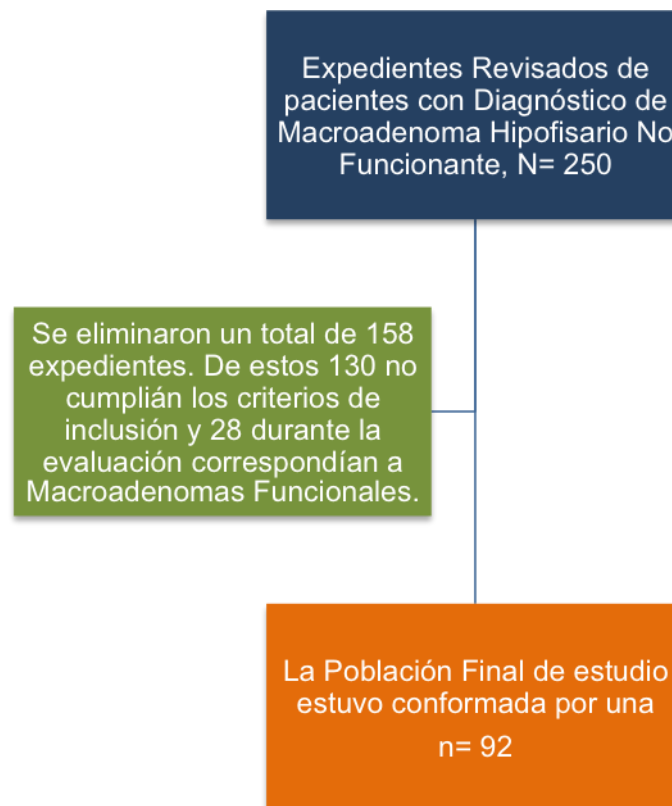


Figura 1. Tamaño de la muestra. Se revisaron un total de 250 expedientes, de los cuales sólo 92 cumplieron con los criterios de inclusión.

Nuestra población final (n=92) estuvo conformada por 49 pacientes del sexo masculino y 43 del sexo femenino. La edad promedio al diagnóstico fue de 52.6 años para varones y 50.5 años para mujeres. El tiempo de retraso para el diagnóstico de la tumoración (definido como el tiempo para el primer estudio de imagen que demostrara la lesión después de la primer manifestación clínica) fue en promedio de 6.5 (+/-) 1 año para los hombres y 4.4 (+/-) 1 año para las mujeres. Esta y otras características demográficas de relevancia se muestran en la Tabla 1.

	Número (%)	Edad (años) promedio al Diagnóstico	Tiempo (años) de retraso para el diagnóstico	Antecedente de ADH en familiares	Antecedente de Radiaciones
Hombres	49 (53.26 %)	52.6	6.5	0	0
Mujeres	43 (46.74 %)	50.5	4.4	4	0

Para nuestra población, prácticamente el 100% de los pacientes presentó como primer manifestación clínica cefalea, el 100% recibieron manejo de primer contacto en su Unidad de Medicina Familiar catalogándose dentro de diversos diagnósticos presuntivos, así se muestra en la tabla 2.

	Migraña	Racimos	Tensional	Vascular	Psicógena	Pb. Tumor	Otras:
Hombres	18	2	22	1	1	3	2
Mujeres	11	1	16	0	5	6	4
Total:	29 (31.5%)	3 (3.26%)	38 (41.3%)	1 (1.086%)	6 (6.52%)	9 (9.78%)	6 (6.52%)



## Diagnóstico de la Enfermedad y Forma de Presentación

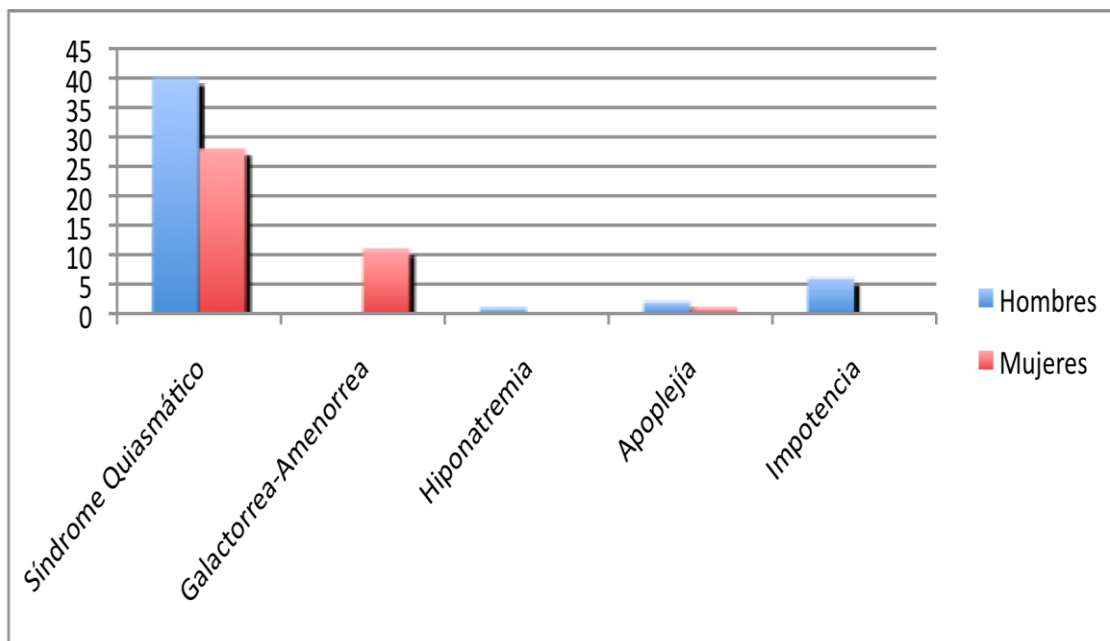
En la tabla número 3 se muestra el sitio donde se hizo el diagnóstico de la enfermedad, tanto por distribución de género como dentro y fuera del instituto.

	Diagnóstico en IMSS	Diagnóstico Fuera del Instituto
Hombres	33 (35.8%)	16 (17.39%)
Mujeres	11 (11.9%)	32 (34.7%)
Total:	44 (48%)	48 (52%)

Los síntomas que presentaron los pacientes posterior a la cefalea (que se presentó en el 100%) y que motivaron el escrutinio fueron por orden de frecuencia síndrome quiasmático en 68 sujetos, amenorrea y galactorrea en 14 pacientes, impotencia en 6 pacientes, apoplejía pituitaria en 3 e hiponatremia sólo en 1 paciente. Ver tabla 4 y Gráfico 1.

	Total (no.sujetos)	Hombres	Mujeres	Porcentaje
Síndrome Quiasmático	68	40	28	73.9%
Galactorrea-Amenorrea	14	0	14	15.7%
Hiponatremia	1	1	0	1.08%
Apoplejía	3	2	1	3.26%
Impotencia	6	6	0	6.5%

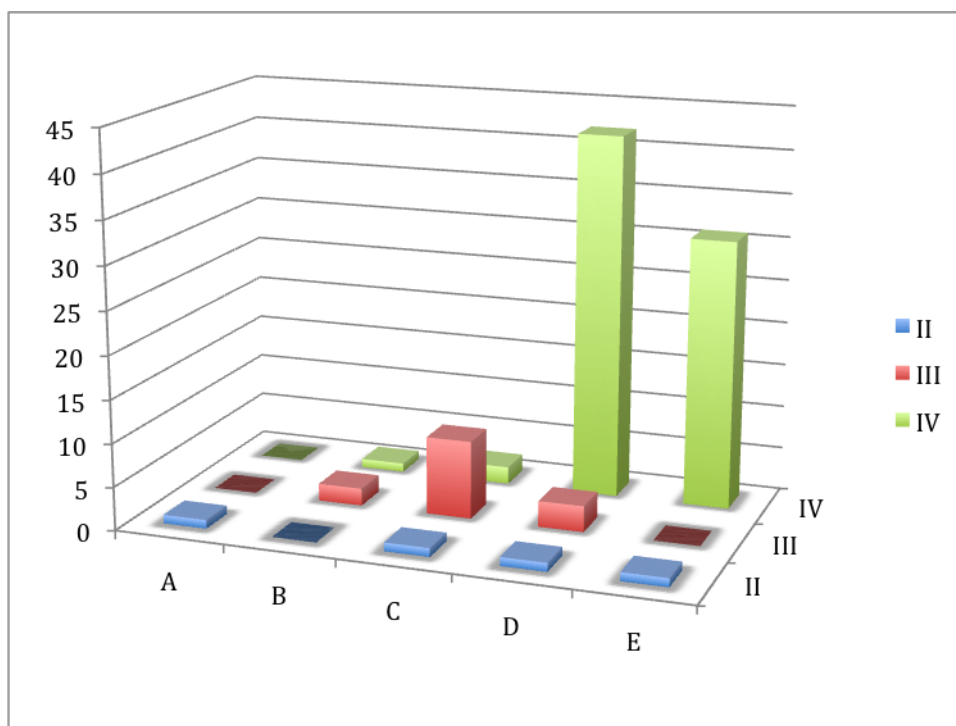
Gráfico 1. Presentación Clínica de los pacientes con Macroadenoma Hipofisario No Funcional al momento del diagnóstico (n=92)



De acuerdo a la evaluación Radiológica mediante la escala de Hardy-Vezzina se encontró que la mayor parte de adenomas correspondían a los grados más avanzados de esta clasificación, la distribución de los adenomas se muestra en la tabla 5 y en el gráfico 2.

	Grado	A	B	C	D	E	TOTAL
Encapsulado	II	1	0	1	1	1	4
Invasor	III	0	1	8	3	0	12
	IV	0	1	2	42	31	76
	Total	1	2	11	46	32	92

Gráfico 2. Distribución de los Macroadenomas Hipofisarios No Funcionantes de Acuerdo a la Clasificación de Hardy-Vezzina (n=92)



### Estado Hormonal Basal

El estado hormonal basal se caracterizó en los 92 sujetos del estudio. Primero se obtuvieron los promedios para cada parámetro hormonal, tal como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Estado hormonal basal en pacientes con Macroadenoma Hipofisario No Funcional, previo a ser sometidos a cirugía. (n=92)

	Valor de Referencia	Hombres	Mujeres
TSH (uUi/mL)	0.4 – 4.5	1.5 (+/-) 2.5	3.5 (+/-) 2.5
T3 (ng/dL)	80 - 120	94 (+/-) 30.2	105 (+/-) 24.2
T4L (ng/dL)	0.8 – 1.8	0.9 (+/-) 0.6	0.8 (+/-) 0.6
Cortisol basal (ug/dL)	5.0 - 25	7.5 (+/-) 6.5	6.5 (+/-) 4.5
ACTH (pg/mL)	5.0 - 45	22 (+/-) 8.5	19 (+/-) 9.5
FSH (uUi/mL)	1.5 - 40	1.2 (+/-) 0.8	10 (+/-) 8.9
LH (uUi/mL)	1.7 – 50	0.8 (+/-) 0.5	6.4 (+/-) 3.9
Estrógenos (ng/mL)	20 - 350	NA	101.5 (+/-) 84.4

Testosterona (ng/mL)	2.8 – 8.0	227.45 (+/-) 40.7	NA
HC (ng/mL)	0.03 – 0.98	0.3 (+/-) .4	0.1 (+/-) 0.5
IGF-1 (ng/mL)	107 - 310	125.6 (+/-) 40.5	201.8 (+/-) 34.6
Prolactina (ng/mL)	2.6 - 26	20.2 (+/-) 19.5	37.8 (+/-) 36.7

Posteriormente se hizo el análisis del perfil hormonal basal para categorizar de manera individual la presencia de estados de hipofunción hormonal, para ello se realizó una categorización en 14 grupos (catorce posibles combinaciones), mismo que volvió a realizarse de acuerdo a género. En la tabla 7 se muestra la distribución numérica y percentual de los diferentes tipos de hipofunción hormonal en nuestra población.

Tabla 7. Hipofunción Hormonal por género en pacientes con Macroadenoma de Hipófisis No Funcional previo a ser sometidos a cirugía (n=92)			
	HOMBRES	MUJERES	TOTAL (%)
Eje Normal	6	5	11 (11.95%)
Hipotiroidismo Central Aislado	2	6	8 (8.69%)
Hipocortisolismo Central Aislado	4	1	5 (5.4%)
Hipotiroidismo Central + Hipocortisolismo Central	7	3	10 (10.86%)
Hipogonadismo Central Aislado	8	1	9 (9.6%)
Hipogonadismo Central + Hipotiroidismo Central	2	4	6 (6.5%)
Hipogonadismo Central + Hipocortisolismo Central	2	3	5 (5.4%)
Hiposomatotropismo Central Aislado	2	4	6 (6.5%)
Hiposomatotropismo Central + Hipotiroidismo Central	0	1	1 (1.08%)
Hiposomatotropismo Central + Hipocortisolismo Central	1	0	1 (1.08%)
Hiposomatotropismo Central + Hipogonadismo Central	9	10	19 (21%)
Hipoprolactinemia Aislada	2	3	5 (5.4%)
Hipoprolactinemia + Otro Déficit	0	0	0 (0%)
Panhipopituitarismo	4	2	6 (6.5%)
TOTAL	49	43	92 (100%)

Cuando se compara la distribución de los adenomas hipofisarios de acuerdo a la clasificación de Hardy-Vezzina se obtienen los siguientes resultados respecto a la distribución de los tipos de adenoma y estados de Hipofunción Hormonal y Estado Hormonal Basal, tal como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Distribución del déficit hormonal en relación con el tamaño del adenoma evaluado por la clasificación de Hardy-Vezzina												
	IIA	IIIB	IVB	IIC	IIIC	IVC	IID	IIID	IVD	IIE	IVE	TOTAL
Eje Normal	1	1	0	0	0	0	0	0	6	0	3	11
Hipotiroidismo Central Aislado	0	0	1	0	1	1	1	2	1	0	1	8
Hipocortisolismo Central Aislado	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Hipotiroidismo Central + Hipocortisolismo Central	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	9	10
Hipogonadismo Central Aislado	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	2	9
Hipogonadismo Central + Hipotiroidismo Central	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	6
Hipogonadismo Central + Hipocortisolismo Central	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	5
Hiposomatotropismo Central Aislado	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	6
Hiposomatotropismo Central + Hipotiroidismo Central	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Hiposomatotropismo Central + Hipocortisolismo Central	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Hiposomatotropismo Central + Hipogonadismo Central	0	0	0	0	2	0	0	1	10	0	6	19
Hipoprolactinemia Aislada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
Hipoprolactinemia + Otro Déficit	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Panhipopituitarismo	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	6
TOTAL	1	1	1	1	8	2	1	3	42	1	31	92

## DISCUSIÓN:

Son múltiples y relevantes los resultados obtenidos de nuestro estudio. Los adenomas hipofisarios que clínicamente son no funcionantes representan cerca del 50% del total y en nuestra población estudiada se encontró una diferencia de 6.5% en cuanto a la distribución de esta entidad en hombres y mujeres, siendo un 6.5% más frecuente en varones, lo cual concuerda con otros estudios reportados en la literatura <sup>1,2</sup> y difiere de lo reportado por Nuñez de la Vega en 2006 <sup>10</sup>.

La edad promedio al momento del diagnóstico oscila alrededor de los cincuenta (50) años. Existe un retraso en el diagnóstico de hasta 6.5 años para hombres y 4.4 años para mujeres, esto representa un retraso del diagnóstico en nuestra institución de dos años más para cada género de acuerdo a lo reportado por Ferrante en 2006 y Mark en 2008 <sup>4, 5</sup>. Los datos obtenidos no permiten establecer la causa de esta diferencia en el retraso del diagnóstico, pero pudiera estar relacionado con factores culturales y al hecho de la búsqueda más oportuna de atención médica de las mujeres que cursan con galactorrea <sup>4</sup>. Este retraso en el diagnóstico sucede en el primer nivel de atención, sitio a partir del cuál son enviados los pacientes a nuestro hospital. En nuestra población se estimó la prevalencia en 11.3% por 100,000 habitantes, cifra concordante con las publicaciones de autores italianos <sup>3, 5</sup>.

Se encontró el antecedente de 4 mujeres que refirieron la presencia de ADH en familiares de primer grado, lo cuál representa el 4.3% del total de sujetos estudiados (n=92), sin poder especificar si se trataba de adenomas productores o no productores y siendo poco probable que se tratará de un ADH dentro del contexto de una Neoplasia Endocrina Múltiple. Sin embargo no podemos descartar dicha entidad ante la limitación de nuestra institución para poder realizar el estudio genético. En ninguno de los individuos de la población existió el antecedente de radiación como probable factor de riesgo, por ello no se puede ponderar a partir de los datos obtenidos el papel que juega la radiación como factor de riesgo en la etiopatogenia de este padecimiento<sup>5-7</sup>.

El 73.9% de pacientes presenta algún grado de afección de la vía visual al momento del diagnóstico en nuestra institución, en otras referencias se reporta una afección cercana al 67.8% <sup>4, 5, 9, 19</sup>, consideramos que esto puede explicarse por el retraso en el diagnóstico, puesto que la existencia de grados más avanzados del tumor son característicos en nuestra población. El 100% de sujetos cursan con cefalea como primer síntoma, en otras referencias se reporta la afección en sólo el 41.4% <sup>5</sup> de los sujetos. Consideramos que esto se debe a que nuestro estudio se centró sólo en los pacientes que tenían macroadenomas. Posterior al inicio de la cefalea pasan en promedio 5 años para que el diagnóstico se establezca y sólo un 9.78% de los pacientes atendidos en establecimientos de primer nivel de nuestra institución son catalogados como portadores de una probable tumoración intracraneana, dato que hasta nuestro estudio no se había contemplado en otras series. La gran mayoría de pacientes (el 31.5%) fueron catalogados como portadores de migraña y un 41.3% como portadores de cefalea tensional. En otros estudios nunca se contemplo la cefalea como diagnóstico presuntivo, únicamente como síntoma, por ello no existen otros estudios que reporten las características de la cefalea en los adenomas hipofisarios, esto se realizó con el objetivo de evaluar la manera de presentación de ésta. Por ello debe de existir una mejor capacitación de los médicos de primer contacto para reconocer a aquellos pacientes que pudieran cursar con una tumoración en la región selar y así disminuir el tiempo de retraso del diagnóstico. Apoyando este punto también se encontró que el 52% de los pacientes derechohabientes son diagnosticados fuera de nuestro instituto, ya sea en instituciones públicas del sector salud o a nivel privado.

Cómo su nombre lo indica los ADH no funcionales no causan hipersecreción hormonal <sup>1,3,5</sup>, los síntomas no están caracterizados por cambios faciales o corporales ni manifestaciones específicas y la mayor parte de ellos se explican por el efecto de masa del tumor. En nuestro estudio encontramos que un 73.9% de pacientes cursa con síndrome quiasmático que concuerda con lo encontrado por Schamilsch y su equipo de trabajo <sup>19</sup>, el 15.7% (todas mujeres) cursan con galactorrea y amenorrea en un promedio de 10.8 años antes del diagnóstico, en el equipo de Ferrante se encontró la

galactorrea en un 7.8% <sup>5</sup> . Este dato representa un problema no sólo a corto plazo, sino también predispone de manera anticipada a eventos futuros de fractura por la osteopenia y osteoporosis resultante del hipoestrogenismo crónico. En nuestro estudio no se cuenta con seguimiento ni datos de la calidad ósea en los pacientes que cursan con hipogonadismo.

En ocasiones los adenomas hipofisarios no funcionantes pueden tener una presentación súbita derivado de la isquemia tumoral. En nuestra población se encontró también que un 3.26% de pacientes cursaron con apoplejía pituitaria, ninguno de ellos ameritó manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos, no hubo mortalidad en estos pacientes, y de esos sólo uno (1.08%) presentó hiponatremia sintomática como manifestación inicial del adenoma.

Al interrogatorio sólo el 6.5% de varones refiere impotencia, si bien no se utilizaron escalas estandarizadas para evaluar la calidad de la vida sexual en los pacientes llama la atención que el 42.8% de varones mostró hipogonadismo bioquímico (aislado o aunado a otro déficit) al analizar enteramente los perfiles hormonales, de modo que existe un 36.3% de pacientes que no asintieron honestamente al interrogarse este punto, en otros estudios donde se interrogó sobre la presencia de disminución de la libido en varones se reportó disminución de la libido en 30% e impotencia en el 9.9% <sup>5, 19</sup> .

Al utilizar la Escala de Hardy-Vezzina (HV) para clasificar a los pacientes de acuerdo al estudio de IRM encontramos que sólo se contó con cuatro pacientes que presentaban un adenoma encapsulado, indicando con ello que 95.6% de los pacientes presentan un adenoma invasor al momento del diagnóstico, datos discrepante con el resto de literatura <sup>5, 6, 9, 19, 20</sup> , y con ello un 45.6% de pacientes cursan con un adenoma grado IV D, 33.60% cursan con un adenoma HV IV E, que sabemos compromete estructuras importantes como el seno cavernoso, representando con ello un un gran reto neuroquirúrgico. Consideramos que la presencia de tumores de alto grado de acuerdo a la clasificación de Hardy-Vezzina se deben al retraso en el diagnóstico. Además de tratarse de un centro de concentración donde se captan pacientes de estados del bajío y sur de nuestro país donde existe rezago en insumos médicos de alta especialidad como los requeridos para la atención de esta



enfermedad. Somos el primer grupo de investigadores que toma en consideración esta clasificación por su practicidad en la evaluación del paciente dentro del ambiente hospitalario y el consultorio.

El estado hormonal basal, que es el principal enfoque de nuestro estudio se dilucido en la población estudiada y se muestra en la tabla 6 del apartado de resultados. Sin embargo cuando se utiliza de manera aislada y únicamente numérica el estado hormonal basal del total de los pacientes (al representar un promedio) no muestra grandes alteraciones y en ese caso los pacientes pudieran ser catalogados como hormonalmente “normales”. Sin embargo, esto cambia cuando se realiza la categorización individual de los pacientes de acuerdo a un minucioso análisis de su estado hormonal basal y se les estratifica por el déficit hormonal aislado y combinado.

En nuestro estudio encontramos de manera reveladora que sólo el 11.95% de la población presenta un estado hormonal basal normal, es decir, sin afección de ningún eje hormonal, en otros estudios se comenta que el 25.6% de pacientes presentan un eje íntegro al momento del diagnóstico <sup>19</sup>, esto indica que el 88.05% de pacientes presenta hipofunción hormonal. De acuerdo a los diferentes postulados teóricos se esperaría que los pacientes que se encontraban con un eje íntegro pertenecieran a los adenomas que de acuerdo a la clasificación de Hardy-Vezzina fueran del grupo de los encapsulados y por ello más pequeños en cuanto a tamaño, sin embargo 8 pacientes, que representan el 72.7% de los pacientes con un eje íntegro corresponden a adenomas Hardy-Vezzina GIVD y IVE. Esto representa un dato importante que deberá de estudiarse más a fondo en futuros estudios. Los autores consideramos que la posible explicación pueda deberse a la falta de confinamiento del tumor a la silla turca, dando la posibilidad a la preservación de las principales líneas pituitarias, sin embargo no descartamos la posibilidad de que estos pacientes hubieran presentado estados de baja reserva hormonal si se les hubiera practicado un test de hipoglucemia inducida para valorar su reserva hormonal.

En nuestro estudio el déficit hormonal más frecuente es el déficit combinado de hormona de crecimiento y de hormonas sexuales,

encontrándose en el 21% de la población estudiada, sin embargo para Ferrante<sup>5</sup> el déficit más frecuente es el de GH en 35.8% de los pacientes y para otros autores es el hipogonadismo hipogonadotrópico en 43.3%<sup>20</sup>. Somos el primer grupo de investigación que contempla en su estudio el análisis del déficit hormonal de manera combinado, pues nosotros nos planteamos la posibilidad de la presentación dual. Contrastando con otros estudios, la tasa de hipofunción hormonal aún combinada de la hormona de crecimiento y hormonas sexuales no alcanza el déficit aislado de GH reportado en casi un 20% más por otros autores respecto a nuestros resultados<sup>5, 19, 20</sup>, al respecto existen dos posibles explicaciones, la primera es la presencia de ensayos ultrasensibles para la medición de IGF-1 en otros centros (que permite identificar más casos), la segunda también obedeciendo a nuestro postulado sobre el cual es probable que el confinamiento del tumor a la silla turca ejerza mayor compromiso sobre las líneas pituitarias en comparación con aquellos tumores invasores que presentan libre crecimiento. De manera aislada el hipogonadismo se presentó en el 9.6% de los pacientes, mientras que en otros estudios éste se reportó hasta en un 43.3%, sin embargo esta diferencia se debe a que nosotros utilizamos para la categorización la posibilidad de déficits combinados, al englobar todos los rubros en los que los pacientes cursaron con hipogonadismo (aún con la coexistencia de otro defecto) éste se eleva hasta 42.5%, mostrando de esa manera concordancia de nuestros datos con los de el resto de estudios<sup>5, 19, 20</sup>. El hiposomatotropismo aislado en nuestra población se presentó en el 6.5%, de igual manera que con el hipogonadismo, al englobar todos los rubros donde el déficit combinado incluía deficiencia de GH, el defecto se eleva hasta 35.08%, coincidente con el 35.8% reportado por otro estudio<sup>5</sup>. Sin embargo consideramos es meritorio considerar los estados de déficit hormonal combinado puesto que la presentación conjunta tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas<sup>1, 2, 5, 19, 20</sup>.

El segundo déficit hormonal más frecuente en nuestra población fue el hipotiroidismo central con hipocortisolismo central, este déficit combinado se presentó en el 10.86% de la población. De manera aislada se presentó hipotiroidismo central en el 8.69% e hipocortisolismo central en el 5.4%. Esta asociación resulta interesante, pues no se había reportado su presentación

combinada en otros estudios, pero la trascendencia va más allá de este hecho, pues desde el punto de vista clínico el reconocimiento de la presentación simultánea en los pacientes con afección del eje tiroideo y adrenal amerita una cuidadosa restitución hormonal inicial con esteroides, seguido de hormonas tiroideas, situación que en muchas ocasiones tendrá que ser iniciado en un corto tiempo antes de la cirugía y de no ser debidamente reconocido puede precipitar un estado de crisis suprarrenal y mayor morbilidad quirúrgica. En otros estudios <sup>5, 19, 20</sup> se encontró hipocortisolismo en el 26.2% e hipotiroidismo en el 24.5%, muy superior a lo encontrado en nuestro estudio, pero en estos se consideraron todos los casos, sin dividirlos en déficits combinados.

El tercer déficit hormonal en presentación, no considerando los estados de déficit aislado de los ejes somatotropo, gonadotropo, tirotrópico y gonadotropo fue el panhipopituitarismo, presentándose en el 6.5% de los pacientes. De este total, la mitad de los pacientes corresponden a los pacientes que debutaron con apoplejía como manifestación inicial. Se encontró un 5.4% de pacientes con hipoprolactinemia sin traducción clínica, y cero casos de Diabetes Insípida.

Este estudio es el primero en su tipo, caracterizando el estado hormonal basal de los pacientes que serán sometidos a tratamiento quirúrgico. Consideramos, sin embargo, que parte de la evaluación preoperatoria debe incluir para el grupo de pacientes que se reportaron con ejes normales, correspondientes al 11.95%, un test de hipoglucemia inducida, el cual podría hacer evidente la presencia de deficiencias parciales. Una limitante de nuestro estudio es el seguimiento postquirúrgico de los pacientes, el cuál no se encuentra estandarizado y los datos son escasos, los autores proponemos como parte del seguimiento realizar a todos los pacientes postoperados pruebas de reserva hormonal a los tres y seis meses de realizada la cirugía. Otra limitante de nuestro estudio es que no se logró establecer relación entre el tamaño tumoral y el grado de afección hormonal, aunque parece existir es probable que la relación no se logre establecer mediante el uso de la escala de Hardy-Vezzina al ser una escala clínica, se necesitarán otros estudios que contemplen la medición de volumen tumoral para establecer esta relación causal. Otra limitante es la nula información respecto a los estudios

histopatológicos y de inmunohistoquímica de la pieza tumoral una vez resecada, que permiten identificar a muchos adenomas hipofisarios funcionantes silentes. Este es el primer estudio en su tipo, que muestra los porcentajes de hipofunción hormonal en nuestra población antes del tratamiento quirúrgico.

## **CONCLUSIONES:**

Los adenomas hipofisarios representan un problema naciente de salud, que puede tener grandes repercusiones sobre la calidad de vida, de estos los más frecuentes son los adenomas hipofisarios no funcionantes, superando incluso al prolactinoma, con una prevalencia de 11.3% por 100,000 habitantes.

La edad promedio al momento del diagnóstico en nuestra población es a los 50 años, momento en que muchos individuos se encuentran aún en una etapa productiva. Como lo demostramos en el estudio, existe un retraso en el diagnóstico de hasta 6.5 años para hombres y 4.4 años para mujeres. Lo cuál debe alertar sobre medidas terapéuticas para el reconocimiento de esta entidad sobre todo en las unidades del primer nivel de atención. Las manifestaciones de los adenomas no funcionantes son múltiples y variadas, pueden ir desde cefalea en prácticamente el 100% de pacientes, hasta deterioro visual en el 73.9% o compromiso de algún eje hormonal. Hemos demostrado que existe hipofunción hormonal hasta en el 88.05% de los pacientes antes de la cirugía. En las mujeres el 15.7% cursa con galactorrea y amenorrea 10.8 años antes del diagnóstico, en varones el 6.5% refiere impotencia si bien el hipogonadismo bioquímico esta presente (aislado o combinado con otro déficit) en un 42.8%. El 95.6% de pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionantes en nuestra institución tiene un adenoma invasor. El déficit hormonal más frecuente es el déficit dual de GH y hormonas sexuales, presente en el 21%, el segundo déficit más frecuente es el déficit combinado de hormonas tiroideas y de cortisol en el 10.86%, seguidos de panhipopituitarismo en el 6.5%. El compromiso hormonal parece ser más severo en los macroadenomas que se encuentran confinados a la silla turca en contraste con los macroadenomas invasores que a su vez corresponden a grados más severos. Esto pudiera deberse posiblemente a la falta de confinamiento del tumor, dando la posibilidad a la preservación de las principales líneas pituitarias. Se necesitan más estudios, en específico de tipo prospectivo, aleatorizados y controlados para poder evaluar el estado de reserva hipofisario previo a la cirugía y de esa manera adecuar el manejo preoperatorio, minimizar riesgos y reducir costos de hospitalización.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Fernández-Balsells M, Mohammad H M, Barwise A, Gallegos-Orozco J, Paul A, et.al . Natural History of Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Incidentalomas: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 905–912.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol*. 2010; 72:377–382.
3. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med*. 1995; 155:181–183.
4. Mark E. Nonfunctioning Pituitary Tumors and Pituitary Incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008; 37: 151–171.
5. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Giuseppe R, et.al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 155: 823–829.
6. Boelaert K, Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology*. 2001; 144: 569–575.
7. Semba S, Han S, Ikeda H, Horii A. Frequent nuclear accumulation of  $\beta$ -Catenin in pituitary adenoma. *Cancer*. 2001; 91:42–48.
8. Symon L, Jakubowski J. Transcranial management of pituitary tumors with suprasellar extension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:123-233.
9. Guinto-Balanzar G, López-Félix B, Cohn-Zurita F, Pérez-Pérez V, Nettel-Rueda B, et.al. Macroadenomas de hipófisis. Un reto neuroquirúrgico. *MG Cir Ciruj*. 2003; 71: 350-358.
10. Núñez de la Vega JM, Ramos Zúñiga R. Patogénesis de los adenomas hipofisarios. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Mex Neuroci*. 2006; 7(1): 69-75.
11. Takeo M, Shunsuke M, Hanako K, Masanori S, Naoko S, et.al. Recent Progress in Studies of Pituitary Tumor Pathogenesis. *Endocrine*. 2005; 28 (1): 37–41.

12. Pornsuk C, Yunli Z, Xun Z, Hang L, Chen W, et.al. Silencing of the Imprinted DLK1-MEG3 Locus in Human Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *The American Journal of Pathology*. 2011; 179: 114-135.
13. Zhao J, Dahle D, Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. Hypermethylation of the promoter region is associated with the loss of MEG3 gene expression in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2179–2186.
14. Elston M, Gill A, Conaglen J, Clarkson A, Shaw J, et.al. Wnt Pathway Inhibitors Are Strongly Down-Regulated in Pituitary Tumors. *Endocrinology*. 2012; 149(3):1235–1242.
15. Gejman R, Batista DL, Zhong Y, Zhou Y, Zhang X, et.al. Selective loss of MEG3 expression and intergenic differentially methylated region hypermethylation in the MEG3/DLK1 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:4119–4125.
16. Clayton RN, Farrel WE. Clonality of pituitary tumors: more complicated than initially envisaged?. *Brain Pathol*. 2001; 11: 313-27.
17. Yu R, Melmed S. Oncogén activation in pituitary tumors. *Brain Pathol*. 2001; 11: 328-41.
18. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol* (2008) 130:495–507.
19. Schmalisch K, Millian M, Schimitzek T, Lagreze W. Predictors for visual dysfunction in nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov;77(5):728-34.
20. Lukui Chen, White W, Spetzle R, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol*. 2011; 102:129–138.

## ANEXO 1

### Factores de Transcripción Hipofisarios y Diferenciación Hipofisaria

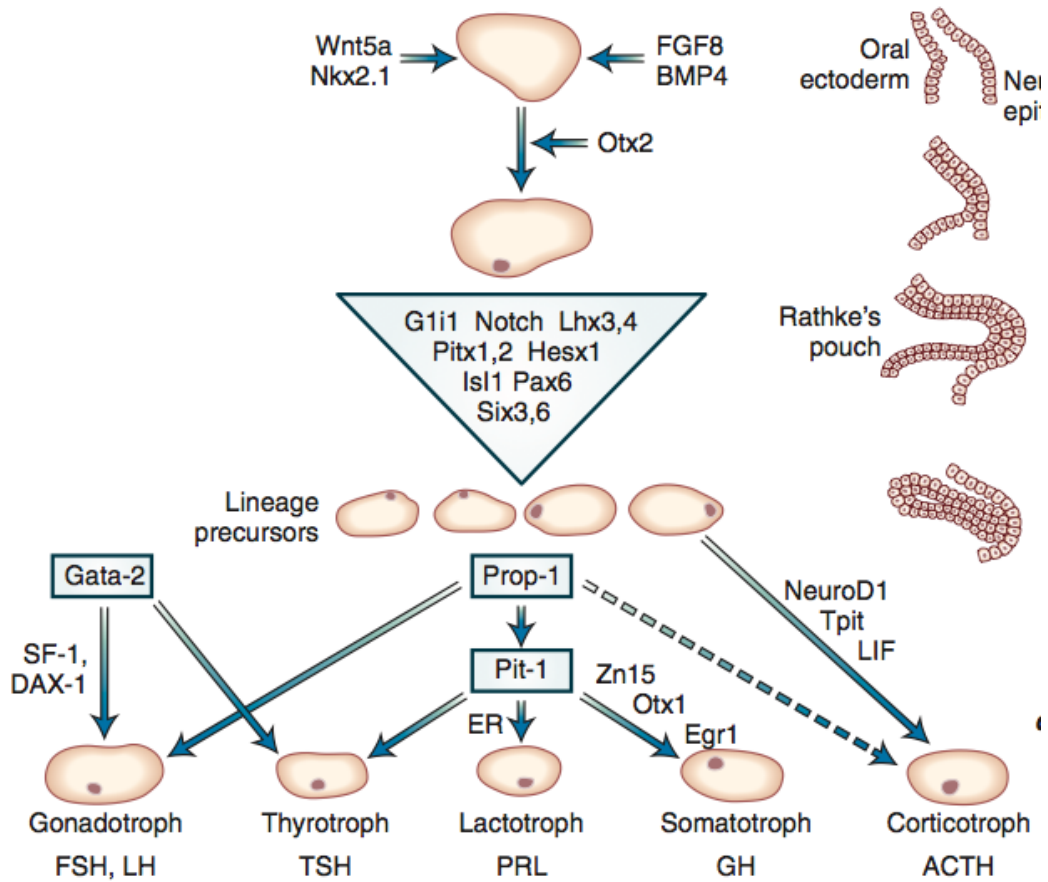
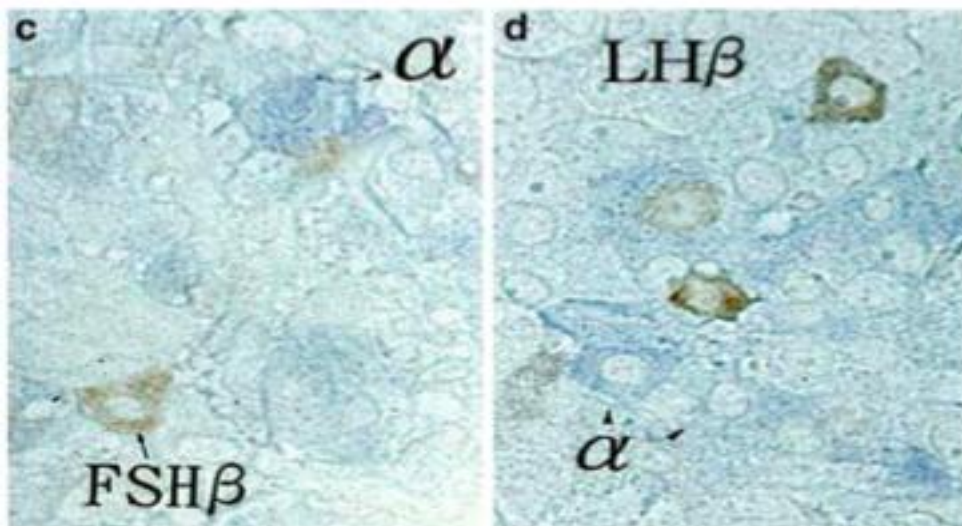


Figura que representa a los principales factores de transcripción que intervienen en la diferenciación de las células de la adenohipófisis, mismos que se encuentran alterados en la génesis de algunos tumores hipofisarios no funcionales y funcionales. En la figura se destaca el papel de Prop 1, Pit 1, Gata 2, SF-1, DAX-1 y Neuro D1. (Tomado de: Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. Williams Textbook of Endocrinology. 12<sup>a</sup>.ed. 2011)



## ANEXO 2






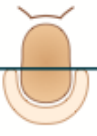
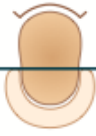



### Inmunohistoquímica de un Adenoma Hipofisario no Funcionante



En la figura se muestra las características inmunohistoquímicas de un adenoma hipofisario no funcional, con positividad para subunidad alfa de FSH y subunidad alfa de LH ( Tomado de: Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M. Pathology of the human pituitary adenomas. Histochem Cell Biol (2008) 130:495–507.)

## ANEXO 3

### Clasificación de Hardy-Vezina para Adenomas Hipofisarios

	Sella Turcica radiological classification		Extrasellar extensions				
			Supra			Para	
<b>Enclosed</b>	Gr 0 (normal)		A	B	C	D	E
	Gr I						
	Gr II						
<b>Invasive</b>	Gr III						
	Gr IV		Symmetrical			Asymmetrical	

En la figura se muestra un diagrama que representa los componentes de cada grado de la clasificación de Hardy-Vezina. El Grado 0 y GI corresponden a microadenomas. El GII corresponde a macroadenoma y a partir del grado III se considera macroadenoma invasor, para el resto de explicación ver en los antecedentes científicos (Tomado de: Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. Williams Textbook of Endocrinology. 12<sup>a</sup>.ed. 2011).

## ANEXO 4



### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

#### HECMNR "Dr. Antonio Fraga Mouret"

#### Hoja de captura de datos del paciente Macroadenoma Hipofisario:

FECHA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / 2013

Nombre: \_\_\_\_\_ Filiación: \_\_\_\_\_

UMF: \_\_\_\_\_ HGZ \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años.  
Genero: (F) (M)

Originario: \_\_\_\_\_ Residente: \_\_\_\_\_ Años: \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES:

Familiares con Macroadenoma o Neoplasias Hipofisarias previas (si) (no) ¿Cuál?  
\_\_\_\_\_

Familiares con otro tipo de neoplasias: (si) (no) ¿Cuál?  
\_\_\_\_\_

Exposición a radiaciones (si) (no)  
edad \_\_\_\_\_ motivo: \_\_\_\_\_

Comorbilidad: (si) (no) ¿Cuál(es)?  
\_\_\_\_\_

#### FECHA DE DIAGNÓSTICO DE MACROADENOMA y SÍNTOMAS:

Fecha del diagnóstico: \_\_\_\_\_ Tiempo de inicio de los síntomas en meses previo al diagnóstico: \_\_\_\_\_

El paciente curso con:

Cefalea ( ) Galactorrea ( ) Amenorrea ( ) Impotencia ( ) Disminución de la Libido ( )  
Hemianopsia Bitemporal ( ) Otras afecciones del campo visual ( ) Afección de pares Craneales III, IV, VI ( ) Otros pares craneales afectados ( ) ¿Cuál(es)? \_\_\_\_\_ Hipertensión Endocraneana ( ) Hipotensión Ortostática ( ) Hipoglucemia ( ) Fatiga ( ) Poliuria ( )

#### EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DEL ADENOMA (HARDY-VEZZINA):

	A	B	C	D
II				
III				
IV				
V				

**PERFIL HORMONAL:**

FECHA (año)						
TSH						
T3						
T4L						
Cortisol basal						
ACTH						
FSH						
LH						
Estrógenos						
Testosterona						
HC						
IGF-1						
Prolactina						

**PROCEDIMIENTO QUIRURGICO:** Fecha: \_\_\_\_\_ Cirujano:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS:**

\_\_\_\_\_

Dx. Histopatológico Definitivo: \_\_\_\_\_ FOLIO:

\_\_\_\_\_

Observaciones: