



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

Protocolo de investigación:

**CARACTERISTICAS IMAGENOLOGICAS DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS
NO FUNCIONALES Y SU ASOCIACION CON EL TIPO HISTOLOGICO
TUMORAL**

TESIS QUE PRESENTA:

DR CESAR HERNÁNDEZ PÉREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

TUTORES:

MC GUADALUPE VARGAS ORTEGA
MC BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

CIUDAD UNIVERSITARIA CDMX FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



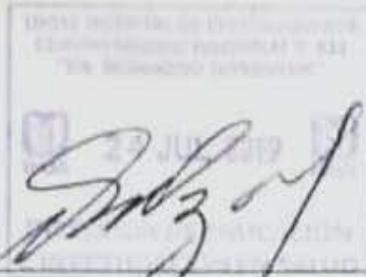
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**CARACTERISTICAS IMAGENOLOGICAS DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS
NO FUNCIONALES Y SU ASOCIACION CON EL TIPO HISTOLOGICO
TUMORAL**



**DRA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN
SALUD UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN SIGLO XXI**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. C. Anda Garay".

**DR JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN
SIGLO XXI**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "G. Vargas Ortega".

**DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 20 de marzo de 2019

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERISTICAS IMAGENOLÓGICAS DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES Y SU ASOCIACION CON EL TIPO HISTOLOGICO TUMORAL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-037

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Leticia Pérez Pulido y Alfredo Hernández Larios por todo el amor, dedicación, confianza, valores y apoyo incondicional que me han dado a lo largo de estos años. Este logro también es de ustedes. Espero algún día poder retribuirles algo de todo lo que han hecho por mí.

A mis hermanos Monse y Oscar por su amor incondicional, gracias por apoyarme en todo momento.

A mis asesores de tesis por su amabilidad, paciencia y apoyo invaluable para el logro de este proyecto académico.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, en especial a mis profesores y médicos adscritos del Servicio de Medicina Interna del HE CMN Siglo XXI por brindarme la herramientas para cumplir este sueño.

INDICE

RESUMEN	6
DATOS DE LA TESIS	10
INTRODUCCION	12
PREGUNTA DE INVESTIGACION	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
JUSTIFICACION	23
HIPOTESIS	23
OBJETIVOS PRIMARIOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN	24
VARIABLES DE ESTUDIO	25
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
FACTIBILIDAD	31
ASPECTOS ÉTICOS	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFIA	46
ANEXOS	49

RESUMEN

“CARACTERISTICAS IMAGENOLOGICAS DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES Y SU ASOCIACION CON EL TIPO HISTOLOGICO TUMORAL”.

Introducción: Los microadenomas hipofisarios miden menos de 10 mm. de diámetro y son típicamente pequeñas lesiones intrasellares. Los macroadenomas (tumores ≥ 1 cm) son predominantemente localizados dentro de una silla turca agrandada. Pueden presentarse con extensión extrasellar, hacia arriba en la cisterna supraselar, hacia abajo en el seno esfenoidal o lateralmente en el seno cavernoso. El tejido pituitario residual normal se comprime y se empuja lateralmente, hacia un lado y superior, pero nunca inferiormente. En la serie Oxford de 546 de tumores no funcionales tratados quirúrgicamente 252/546 (46%) tenían suprasellar extensión al momento del diagnóstico, 194/546 (35.53%) tuvieron ambos supraselares y extensión del seno cavernoso, 28/546 (5%) extendido suprasellarmente hasta el nivel de hipotálamo y ventrículos. Para la clasificación radiológica de estos adenomas se cuenta actualmente con dos sistemas: 1) La clasificación de Hardy divide los adenomas pituitarios en cuatro tipos calificaciones en función de su tamaño y la invasividad en la silla. 2) La clasificación de Knosp tiene en cuenta la Invasión tumoral del seno cavernoso según el corte coronal. La RM es el estándar de oro para la evaluación y diagnóstico diferencial de las lesiones selares y supraselares. En T1-ponderado, los adenomas pueden ser hipo o isointensos en comparación. al tejido hipofisario no tumoral y absorber gadolinio mal

o nada en absoluto. En imágenes ponderadas en T2 los adenomas aparecen isointensas en comparación con la materia blanca. En el caso de sangrado tumoral (como en los casos de apoplejía hipofisaria) la hemorragia aparece como hiperintensa en la T1 ponderada. Esta característica hiperintensa puede estar ausente en la etapa temprana. Otras lesiones no adenomatosas de la región sellar como los meningiomas o los craneofaringiomas son más heterogéneos y usualmente consumen gadolinio con mayor avidez. En un estudio retrospectivo Nishioka et al. correlacionó las variantes histológicas de 390 adenomas no funcionales con hallazgos preoperatorios de RMN. Ellos encontraron que las lesiones gigantes con marcada invasión del seno cavernoso y una configuración lobulada supraselar fueron significativamente más comunes entre adenomas silentes de ACTH, GH, TSH y PRL que entre los de células nulas o gonadotropinomas.

Objetivo: Determinar las características radiológicas de los adenomas de hipófisis no funcionales (tamaño, invasión al seno cavernoso, lobulados) a través de las escalas de Hardy y Knosp y establecer si existe diferencia entre estas y el tipo de tumor (adenomas silentes vs adenomas de células nulas y gonadotropinomas).

Material y métodos: Se realizará un estudio observacional transversal descriptivo analítico mediante muestreo no probabilístico por conveniencia de pacientes con diagnóstico de macroadenoma de hipófisis no funcional que cuenten con un estudio de inmunohistoquímica completa atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMNSXXI. Una vez obtenida la estirpe del adenoma se compararán las características radiológicas (extensión supraselar, invasión al seno

cavernoso, morfología lobular) entre los adenomas silentes con los de células nulas y gonadotropinomas.

Análisis estadístico: Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se establecerá normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizará con χ^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizará prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizará la prueba de Wilcoxon.

Resultados: Una vez realizado el análisis estadístico se obtuvieron los siguientes resultados. Mediana de edad de presentación de la enfermedad 45 años (RIC 39-57). Mayor prevalencia en sexo masculino 63%. Presentación como incidentaloma en el 94.3%, siendo el 100% macroadenomas gigantes en esta muestra. La manifestaciones clínicas presentes fueron: cefalea 74.3%, parálisis oculomotora 2.9%, apoplejía 14.7%, hipertensión intracraneal 5.9%. La realización de RMN permitió identificar invasión a estructuras adyacentes en el 94% con lesión supra quiasmática en el 88.2%. Las deficiencias hormonales al momento de diagnóstico fueron hipotiroidismo en el 50% de la población, hipogonadismo (32.4%), hipocortisolismo (24.9%) y panhipopituitarismo en el 14.7%. En relación al tratamiento recibido 79.4% fue sometido a resección transesfenoidal y el 20.6% transcraneal, sin complicaciones en el 100% de los pacientes intervenidos. De

acuerdo al tipo de tumor por inmunohistoquímica la distribución fue: Tumor de células nulas (42.3%). Gonadotropinomas (23%) y plurihormonales o silentes (34.6%).

El grado de invasividad tumoral de acuerdo a la clasificación de Hardy fue la siguiente:

Tumor de células nulas: Grado II (42.86%), grado III (60%), grado IV (28.57%).

Gonadotropinoma: Grado II (28.57%), grado III (20%), grado IV (28.57%).

Plurihormonal o silente: Grado II (28.57%), grado III (20.0%), grado IV (42.86%).

El grado de invasividad tumoral de acuerdo a la clasificación de Knosp fue la

siguiente: Tumor de células nulas: Grado 0 (42.86%), grado 1 (33.33%), grado 2

(42.86%), grado 3 (100%), grado 4 (28.57%). Gonadotropinoma: Grado 0 (14.29%),

grado 1 (33.33%), grado 2 (42.86%), grado 3 (0%), grado 4 (14.29%). Plurihormonal

o silente: Grado 0 (42.86%), grado 1 (33.33%), grado 2 (14.29%), grado 3 (0%),

grado 4 (57.14%). El diagnóstico actual de los pacientes al finalizar el estudio es el

siguiente, 72.7% se encuentra estable de la enfermedad y el 27.3% en fase de recurrencia de la enfermedad.

Conclusión:

De acuerdo a las características radiológicas de los adenomas no funcionantes de

hipófisis a través de las escalas Hardy y Knosp y su asociación con el tipo

inmunohistoquímico, se determina que los adenomas silentes o plurihormonales son

considerados de mayor agresividad debido a la tendencia a ser gigantes invasores

lo que repercute en una mayor tasa de recurrencia.

DATOS DE LA TESIS

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. de cuenta	Hernández Pérez Cesar 55 80318206 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad de Medicina Interna 306187344
2. DATOS DEL ASESOR (ES)	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Matricula Teléfono Cargo Correo	Vargas Ortega Guadalupe 99379784 56276900 ext. 21551 Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SIN nivel I Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social gvargas_ortega@hotmail.com
Apellido paterno Apellido materno Nombre Matricula Teléfono Cargo	González Virla Baldomero José Gregorio 99375194 56276900 ext. 21551 Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I. Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico

Correo	Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. baldogonzal@hotmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
Título	CARACTERISTICAS IMAGENOLOGICAS DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES Y SU ASOCIACION CON EL TIPO HISTOLOGICO TUMORAL
No. de páginas	56
Año	2020
Número de registro	R-2019-3601-037

INTRODUCCION

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) son neoplasias benignas provenientes de células adenohipofisarias, constituyendo alrededor del 14 al 54% del total de los adenomas de hipófisis². Estudios poblacionales en Europa (Reino Unido, Suiza, Finlandia, Suecia), Canadá y E.U.A han estimado una prevalencia aproximada de 7 -41.3 casos por cada 100 000 mil personas². Acontecen los AHNF en la mayoría de estudios epidemiológicos como el segundo tipo de adenomas con mayor frecuencia después de los prolactinomas². De acuerdo a su tamaño se clasifican en microadenomas (menores a 10 mm) y macroadenomas (mayores a 10 mm), raros casos mayores a 4 cm denominándose también adenomas gigantes. La incidencia estandarizada está calculada en 0.65- 2.34/ 100 000⁴ a 1.02 -1.08 por millón de habitantes, con dos picos de edad de incidencia, de 25 a 45 años y de 60 a 70 años¹; con un promedio de edad al diagnóstico de Adenomas Hipofisarios no funcionantes de 58.9 años +/- 16.8 años⁵.

Los Adenomas hipofisarios suponen el 10 al 15% del total de neoplasias intracraneales, de estos 14-28% son AHNF, donde hasta el 50% son macroadenomas hipofisarios³. El subtipo histológico predice la evolución, existiendo así 8 subtipos, expresando la mayoría gonadotropinas o sus subunidades alfa y beta hasta en un 10%⁴. Cabe destacar que un 30% de los AHNF tienen células nulas es decir no expresan ni secretan hormonas es decir son inmunonegativas³.

En relación a la etiopatogenia los AHNF son tumores monoclonales benignos constituidos por células epiteliales neoplásicas de la hipófisis anterior³. La mayoría de estos son adenomas de origen gonadotrópico. Actualmente se ha determinado una diversidad de mecanismos (mutaciones en genes, cambios epigenéticos y angiogénesis) que favorecen su origen. Cerca del 5% ocurren en el contexto de síndrome hereditario como la neoplasia endocrina múltiple MEN1 por mutación heterocigótica en el gen MEN 1, c11q13, con desarrollo de AHNF en 15-50%, siendo más agresivos en esta enfermedad¹². Cambios epigenéticos por supresión de p16 (ciclina dependiente de cinasa) codificada por gen CDKN24 produce regulación a la baja en adenomas hipofisarios resultando en una disminución en el control del ciclo celular así como en el control de muerte programada, así como cambios en MEG3 (supresor de gen tumoral) con regulación a la baja en AHNF¹². Alteraciones en la angiogénesis donde el factor de crecimiento vascular endotelial VEGF y su receptor VEGFR también han demostrado jugar un papel importante en el desarrollo de estos tumores, promoviendo angiogénesis hipofisaria y por ende crecimiento del mismo¹². Dentro de la etiopatogenia hasta 10% de los AHNF muestran mutación en gen regulador GNAS, MEG3, este último frecuente en tumores invasivos sin embargo con papel aun no claro, mutación en gen PTTG que podría fungir como oncogén en la formación de adenomas hipofisarios³. Finalmente interleucinas y factores de crecimiento local están asociados a progresión tumoral³.

El diagnóstico de AHNF se realiza en el 78% en edades entre los 20 y 60 años, presentes con mayor frecuencia en el sexo masculino, siendo en el 50% aproximadamente incidentalomas³.

Debido al grupo heterogéneo de tumores con extensa variabilidad genética, la presentación clínica va de estados asintomáticos completamente hasta presencia de síntomas secundarios a disfunción hipotalámica, hipofisaria y debidos a compromiso (quiasma óptico, nervios de cráneo)⁷. Los macroadenomas son los tumores con presentación clínica más frecuente debido al efecto de masa producidos, siendo la cefalea, el síntoma que más aqueja a la población afectada en un 50-62% seguido de alteraciones visuales 50-60%³, como la oftalmoplejía o hemianopsia bitemporal, anormalidades oculomotoras en pares craneales III, IV, V y VI en el 5%¹. La apoplejía hipofisaria está presente en el 8-10% de los AHNF¹. El hipopituitarismo secundario a compresión mecánica tiene una prevalencia del 37-85% y el pan hipopituitarismo con prevalencia de 6-29%². El eje hipofisario más afectado es el de la hormona de crecimiento (GH) con deficiencia del 61-100%, hipogonadismo central presente en el 36-96%, insuficiencia adrenal en el 17-62% e hipotiroidismo central en el 8-81%². Se destaca a la Diabetes insípida como manifestación rara en los AHNF, presente con mayor frecuencia posterior a resección quirúrgica con prevalencia del 15-20%. Aproximadamente el 20% tiene 2 o más deficiencias hormonales¹. Por otra parte si existe extensión a lóbulo temporal, alteraciones en personalidad suelen estar presentes o extensión a lóbulo frontal, la anosmia puede ocurrir, sin embargo son manifestaciones raras³.

El diagnóstico analítico de este tipo de tumores suele ser difícil debido a la heterogeneidad de sus moléculas, no existen biomarcadores específicos para su determinación³, siendo las técnicas por imagen al día de hoy el estándar de oro, donde, la resonancia magnética nuclear sellar RMN con gadolinio es el método

ideal en cortes (coronal y sagital) que ha demostrado ser la mejor técnica para su diagnóstico, mostrándose en T1 como zonas hipointensas o isointensas y en T2 como zonas isointensas; además que permite la diferenciación de otros tumores anteriores o posteriores de hipófisis, tumores malignos, parcelares, malformaciones arterio- venosas o procesos inflamatorios y vasculares¹¹, ejemplos de lesiones son (craneofaringeomas, quiste de Ranke, meningiomas, gliomas o metástasis)⁸ Si existe presencia de incidentaloma es imperante una determinación hormonal que permita determinar hiposecreción o hipersecreción hormonal, generalmente no existe alteración en función hipofisaria para microadenomas en contraste con la presentación variable de hasta un 41% de hipopituitarismo para macroadenomas⁸. Radiológicamente la mayoría de los microadenomas (menores a 10 mm) son lesiones intraselares y los macro adenomas están presentes en la silla turca. Existen diferentes series donde la serie de Oxford con estudio de 546 pacientes, se determinó que los macro adenomas pueden extenderse de forma extraselar en un 46% seno esfenoidal en un 35.5% y al seno cavernoso².

En relación a la historia natural de los AHNF es poca la información establecida, se ha descrito una tasa de crecimiento anual del 5.6%, siendo los microadenomas los AHNF con mayor estabilidad en relación a progresión de tamaño³, 10.6% con crecimiento de tumor, 6.3% con disminución del mismo y casi 83.1% sin cambios en tamaño tumoral, por otra parte hasta el del 24 a 50% de los macroadenomas tienden a crecer a través del tiempo siendo estos los tumores con mayor empeoramiento clínico debido al efecto de masa que producen, 12. 7% disminuyen y 63.2% no tiene cambios. Fernández – Balsells se determinó mayores

complicaciones en lesiones sólidas y mayores a 10 mm también llamados macroadenomas.

La recurrencia de los AHNF no se encuentra establecida, oscila entre el 10-20% luego de 5 a 10 años, en un análisis retrospectivo de 410 pacientes con resección transesfenoidal, 210 mujeres tuvieron recurrencia tumoral. Otros factor determinante de recurrencia fue el tamaño al diagnóstico donde el 14.1% eran tumores gigantes (mayores a 4 cm). Además se mostró mayor recurrencia en adenomas con células nulas con más frecuencia en mujeres en hasta 58.9% seguida de adenomas gonadotrópicos más frecuente en hombre y con recurrencia en un 27.3%; concluyendo que la recurrencia no está relacionada con la edad o el sexo, sin embargo recurrencia mayor en adenoma corticótrofo y adenomas gigantes.

En relación al tratamiento de los AHNF la cirugía con resección transesfenoidal es el método de elección ya sea por abordaje microscópico o endoscópico; sin embargo puede ser necesario un abordaje transcraneal en caso de existir extensión a fosa media y seno cavernoso. La mortalidad varía de acuerdo al abordaje realizado presentándose en 1% con cirugía transesfenoidal y aumentando hasta 6% si es transcraneal. Se ha demostrado que la extensión a seno y presencia de remanente fungen como factores asociados a recurrencia de hasta el 20-30% de los AHNF tratados. Por tanto el seguimiento post quirúrgico es de vital importancia con realización de RMN con gadolinio durante los 3-6 meses post cirugía, posteriormente de forma anual durante cinco años y si no existe recurrencia extensión de RMN cada 2 años.

Es importante señalar que el tratamiento está basado de acuerdo a la edad, tamaño del tumor, alteraciones visuales y función endocrina. Si durante la evaluación médica no hay afectación a quiasma óptico, el seguimiento con RMN con gadolinio debe hacerse en los 6, 12 meses y posterior cada 2 años. Una vez establecida la cirugía, transesfenoidal en la mayoría de los casos, existe remisión de la enfermedad de acuerdo a Roelfseman en el 44.4% y del 66-93% según Swearinger; donde la cefalea, síntoma más frecuente encontrado en AHNF disminuye en casi el 100% de los pacientes posterior a evento quirúrgico; mejoría en deficiencia hormonal según Messerer en el 56% cuando se realiza abordaje vía endoscópica y del 25% a través de craneotomía. No obstante con prevalencia de hipopituitarismo anterior post evento quirúrgico en 30-70% de los AHNF tratados.

Los estudios al día de hoy realizados en las últimas décadas con el fin de determinar la mortalidad a largo plazo en pacientes con Adenomas hipofisarios no funcionantes son limitados pero en la mayoría de ellos se sugiere mayor tasa de mortalidad en comparación a la población general, en la literatura se presenta el radio estandarizado de mortalidad, siendo 5 estudios publicados en las últimas 4 décadas.

Nielsen et al. En una serie de 192 pacientes de tres centros Daneses tratados quirúrgicamente entre los años 1985 y 1996 con abordaje transesfenoidal en 83% y radioterapia adyuvante recibida en 22%, con mediana de seguimiento de 13.1 años; se encontró un radio estandarizado de mortalidad REM de 1.21 (95% CI, 0.93-1.59), siendo el REM mayor en sexo femenino (2.11; 95% CI, 1.35-3.31) pero no en hombres, con causas de mortalidad no cardiovasculares¹⁵. La mortalidad fue similar tanto en pacientes que recibieron terapia adyuvante como en aquellos con

tratamiento solo quirúrgico, el pequeño número de muestra fue una limitante en este estudio¹⁵.

Chang et al¹⁶. En una serie de 663 pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes tratados en centros de E.U. entre el periodo de 1975 y 1995 con abordaje transesfenoidal en la mayoría y radioterapia adyuvante en el 51%, con una mediana de seguimiento de 14 años, se reportó una mortalidad significativamente mayor en la población estudiada que la población general, sin embargo el REM o causas de muerte no fueron determinados⁶⁻¹⁶.

Olsson et al en una serie de 2795 pacientes identificados en el Registro Nacional Suizo con una media de seguimiento de 7 años se determinó un ratio estandarizado de mortalidad del 1.10 (95% CI 1.00 – 1.20), reportándose un incremento en la mortalidad en aquellos pacientes menores a 40 años con diagnóstico de AHNF, específicamente mujeres (REM 1.29; 95% CI 1.11 -1.48) además de aquellos tratados con radioterapia (REM 2.67; 95% CI 1.79 – 3.48)¹³. Se destaca en este estudio un incremento de Diabetes insípida y de disminución en la función hipofisaria en el sexo femenino en comparación con el masculino REM (1.38; 95% CI 1.12 -1.66 y 2.43: 95% CI , 1.26 -4.25) respectivamente. Las causas de mortalidad se atribuyeron a enfermedades vasculares e infecciosas⁶⁻¹³.

Tomlinson et al. En un estudio con totalidad de 573 pacientes con diagnóstico de AHNF incluidos en la (West Midlans Hypopituitarism Database) de los cuales 42% además de tratamiento endoscópico recibieron radioterapia, se encontró un REM

de 1.70 (99% CI, 1.34 -2.15) con incremento en la mortalidad por causas cardiológicas, cerebrovasculares y respiratorias⁶⁻¹⁴.

Finalmente Ntali et al. En un estudio con muestra de 546 pacientes en Inglaterra con diagnóstico de macroadenomas no funcionantes durante el periodo de 1963 al año 2011, de los cuales 97% fueron tratados con resección transesfenoidal y 27 % con radioterapia adyuvante se encontró posterior a seguimiento con mediana promedio de 8 años; un REM 4.7 (95% CI, 2.7 -7.6) para aquellos intervenidos antes del año 1990 y REM 3.5 (95% CI, 2.8 -4.4) a aquellos tratados después del año de 1990¹⁷. Determinándose diferentes causas de muerte entre ellas y por orden de frecuencia causas cardiacas y cerebro vasculares en el 34%, causas infecciosas (30%) y secundario a malignidad (29%)⁶⁻¹⁷.

Distintos análisis de regresión Cox se han realizado con el objetivo de identificar factores predictivos de mortalidad en pacientes con AHNF. Por ejemplo Ntali et al. Ha demostrado como predictor de mortalidad a la edad, con una sobrevivida más corta en pacientes mayores de edad (HR) 1.10; 95% CI; 1.07-1.13, $p \leq 0.001$, con diferencia significativa en el grado de supervivencia entre personas con diagnóstico de AHNF antes y después de los 50 años (supervivencia a 10 años 98.5% vs 80.9% respectivamente $p \leq 0.01$). De forma similar Chang et al. Se determinó un HR 1.09 (95% CI, 1.08 -1.84, $p \leq 0.0001$).

En la mayoría de los estudios recientes de pacientes con AHNF tratados con radioterapia adyuvante este no ha mostrado ser factor predictivo de mortalidad () sin embargo en el estudio de Olsson et al ¹³ se concluyó a la radioterapia adyuvante

como factor predictivo en el incremento de mortalidad (hombres HR 1.99; 95% CI, 1.15 -3.42, p= 0.014; mujeres HR 2.28 95% CI, 1.63 -4.83, p≤ 0.0001), no obstante y en el presente estudio solo 4% del total de la población estudiada recibió radiación. Van Varssevend et al ¹⁸ e una serie de 806 pacientes con diagnóstico de AHNF y deficiencia severa de GH, de los cuales 96% fueron tratados con hormona de crecimiento y 57% con radioterapia con seguimiento posterior a 10 años, se encontró después de ajuste de variables confusoras como edad y género, que la mortalidad no difirió entre aquellos tratados con irradiación y aquellos pacientes no tratados con terapia adyuvante.

Otros factores como crecimiento posterior a tratamiento de AHNF, apoplejía hipofisaria como presentación, invasión a seno cavernoso, extensión de adenoma removido y repetición de cirugía no fueron predictores de mortalidad.⁶ Asimismo tumores mayores a 25 mm y extensión de AHFN resecaados no fueron tampoco factores independientes de mortalidad⁶.

Hallazgos radiológicos

Los microadenomas hipofisarios miden menos de 10 mm. de diámetro y son típicamente pequeñas lesiones intrasellares. Los macroadenomas (tumores ≥ 1 cm) son predominantemente localizados dentro de una silla turca agrandada. Pueden presentarse con extensión extrasellar, hacia arriba en la cisterna supraselar, hacia abajo en el seno esfenoidal o lateralmente en el seno cavernoso. El tejido pituitario residual normal se comprime y se empuja lateralmente, hacia un lado y superior, pero nunca inferiormente. En la serie Oxford de 546 de tumores no funcionales

tratados quirúrgicamente 252/546 (46%) tenían suprasellar extensión al momento del diagnóstico, 194/546 (35.53%) tuvieron ambos supraselares y extensión del seno cavernoso, 28/546 (5%) extendido suprasellarmente hasta el nivel de hipotálamo y ventrículos.

Para la clasificación radiológica de estos adenomas se cuenta actualmente con dos sistemas.

- 1) La clasificación de Hardy divide los adenomas pituitarios en cuatro tipos calificaciones en función de su tamaño y la invasividad en la silla.
- 2) La clasificación de Knosp tiene en cuenta la Invasión tumoral del seno cavernoso según el corte coronal.

La RM es el estándar de oro para la evaluación y diagnóstico diferencial de las lesiones selares y supraselares. En T1-ponderado, los adenomas pueden ser hipo o isointensos en comparación al tejido hipofisario no tumoral y absorber gadolinio mal o nada en absoluto. En imágenes ponderadas en T2 los adenomas aparecen isointensas en comparación con la materia blanca. En el caso de sangrado tumoral (como en los casos de apoplejía hipofisaria) la hemorragia aparece como hiperintensa en la T1 ponderada. Esta característica hiperintensa puede estar ausente en la etapa temprana porque la hemorragia. Otras lesiones no adenomatosas de la región sellar como los meningiomas o los craneofaringiomas son más heterogéneos y usualmente consumen gadolinio con mayor avidez. En un estudio retrospectivo Nishioka et al correlacionó las variantes histológicas de 390 adenomas no funcionales con hallazgos preoperatorios de RMN. Ellos encontraron

que las lesiones gigantes con marcada invasión del seno cavernoso y una configuración lobulada supraselar fueron significativamente más comunes entre adenomas silentes de ACTH, GH, TSH y PRL que entre los de células nulas o gonadotropinomas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Los adenomas de hipófisis no funcionales silentes son más invasores y gigantes en comparación con los adenomas no silentes (células nulas o gonadotropinomas)?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el hospital de Especialidades se cuenta con una clínica de adenomas de hipófisis no funcionales en la que se atienden aproximadamente a 700 pacientes. Se tienen documentada una recurrencia tumoral del 35% en los primeros 5 años postoperatorios a la cirugía por lo que estos pacientes en ocasiones son intervenidos nuevamente. Se conoce actualmente que el factor de mayor peso en la recurrencia de estos pacientes es la presencia de un remanente postquirúrgico y en nuestra unidad se tienen documentado una citoreducción tumoral del 85%; es por ello que se hace necesario tener mayor información de estas lesiones para ofrecer un tratamiento de segunda línea de forma temprana como lo es la radioterapia. Los adenomas silentes son considerados de mayor agresividad y recurrencia por lo que conocer la inohistoquímica del adenoma resecado es de vital importancia. Recientemente se ha comentado que estos tumores silentes tienden a ser gigantes, invasores y lobulados, por lo que es necesario establecer la

asociación entre el tipo de adenoma con la imagen radiológica, para que en caso necesario se envíe rápidamente el paciente a radioterapia.

JUSTIFICACION

En el servicio de Endocrinología se atienden a pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales provenientes de la zona centro del país así como algunos estados del sureste. Tenemos documentado un retraso en el diagnóstico de estas lesiones de 24 meses por lo que en el momento de la evolución inicial muchos de estos tumores son gigantes e invasores. Conocer las características imagenológicas y su asociación con el tipo de adenoma nos permitirá establecer la posibilidad temprana de recurrencia y con esto un tratamiento adyuvante de forma temprana.

HIPOTESIS

Los adenomas de hipófisis no funcionales silentes son más invasores y gigantes (determinado a través de la clasificación de Hardy y Knosp) en comparación con los adenomas no silentes (células nulas o gonadotropinomas).

OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Determinar las características radiológicas de los adenomas de hipófisis no funcionales (tamaño, invasión al seno cavernoso, lobulados) a través de las escalas de Hardy y Knosp.
2. Asociar la inmunohistoquímica de los adenomas de hipófisis no funcionales con las características radiológicas de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio observacional transversal descriptivo, analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO. Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

POBLACIÓN BLANCO. Pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología, HE CMN "Siglo XXI", con diagnóstico de adenoma de hipófisis no funcional.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia de los pacientes operados en el 2019.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico macroadenoma de hipófisis no funcionales mayores de 18 años.
2. Que cuenten con un estudio hormonal completo (TSH, T4L, PRL, Testosterona, FSH, LH) al diagnóstico.
3. Que cuenten con el estudio de inmunohistoquímica básica que permita establecer de qué tipo de tumor se trata.
4. Que cuenten con una resonancia magnética nuclear previa a la cirugía disponible en nuestro sistema de imágenes.
5. Que cuenten con carta de consentimiento informado firmada.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes con estudio hormonal o de inmunohistoquímica incompletos.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes sin bloques de parafina disponibles para la realización de inmonohistoquímica.

VARIABLES DE ESTUDIO

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
GÉNERO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en el expediente de cada paciente	1= hombre 2= mujer
TIPO DE ADENOMA	Cualitativa	Nominal	Marcaje del adenoma con los anticuerpos hipofisarios correspondientes.	Tipo de adenoma según el reporte de la IHQ.	0= células nulas 1= Gonadotropinomas 3. Silentes

HIPERTENSION ENDOCRINEANA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Elevación sostenida de la PIC por encima del valor normal (0-15mmHg) debido a pérdida de los mecanismos compensatorios	Se considerara cuando los pacientes hayan presentado cefalea, vómito y papiledema	0= no 1= si
INVASION AL SENO CAVERNOSO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Invasión al seno cavernoso determinado por la RMN	Invasión al seno cavernoso que pasa la línea intercarotídea	0= no 1= si
CEFALEA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Dolor de cabeza generalizado o unilateral de intensidad variable	Se registra en su nota de ingreso como parte del interrogatorio dirigido	0= no 1= si
DEFICIT CAMPIMETRICO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Deterioro o ausencia de campo visual, que puede ser bilateral o unilateral	Se determina por campimetría por confrontación durante el examen físico y con campimetría por oftalmología	0= no 1= si
PARALISIS OCULOMOTORA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Alteración en los movimientos oculares debido a afectación de	Se valora en el examen físico a su ingreso y en	0= no 1= si

			los nervios de cráneo III, IV, VI	las valoraciones posteriores	
APOPLEJIA HIPOFISIARIA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Zona de isquemia y/o infarto en área hipofisaria determinada por Tomografía o resonancia de cráneo	Es valorada en todos los pacientes una vez son ingresados	0= no 1= si
INCIDENTALOMA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Son lesiones ocupantes de espacio en zona selar, identificadas y el casualmente en una prueba de imagen realizada por otra enfermedad	Se registrara si el paciente fue asintomático y el diagnóstico de adenoma fue incidental.	0= no 1= si
HIPOTIROIDISMO CENTRAL	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución o ausencia en la producción de las hormonas tiroideas por deficiencia de TSH por afección hipofisaria o deficiencia de TRH por afección hipotalámica.	Se registra en cada consulta el valor de T4L y TSH	0= no deficiencia 1= hipotiroidismo Central.

HIPOSOMATO TROPISMO CENTRAL	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución en la producción de hormona de crecimiento por afección hipofisaria o deficiencia de GHRH por afección hipotalámica.	Se registra en cada consulta el valor de hormona de crecimiento e IGF 1.	0= no deficiencia 1= hiposomatotropismo central.
HIPOSGONADISMO HIPOGONADOTROPICO	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución en la producción de estrógenos/progesterona en mujeres o testosterona en hombres por deficiencia o ausencia de LH y/o FSH por afección hipofisaria o deficiencia de GnRH por afección hipotálamica.	Se registra en cada consulta el valor de LH, FSH + estradiol/ progesterona en mujeres o testosterona en hombres	0= no 1= si
HIPOCORTISOLISMO CENTRAL	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución en la producción de cortisol por deficiencia o ausencia de ACTH por afección hipofisaria o deficiencia de CRH por	Se registra en cada consulta el valor de cortisol y ACTH	0= no 1= si

			afección hipotalámica. hipófisis		
HIPERPROLACTINEMIA	Cualitativa nominal	Nominal	Aumento en la producción de prolactina por disrupción de la vía dopaminérgica por efecto compresivo del tumor. Se considera elevada si las concentraciones PRL son mayores de 30 ng/dL	Se registra en cada consulta el valor de prolactina.	0= no 1= si
PANHIPOPITUITARISMO	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución o ausencia de la producción de 3 o más hormonas secretadas por la hipófisis o el producto de los órganos blanco a las que éstas estimulan: hormonal estimulante de tiroides (TSH),	Se registra en cada consulta el valor de las hormonas medidas	0= no 1= si

			T4 libre (T4L), cortisol (F), hormona foliculoestimulan te (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol en mujeres (E2), testosterona en hombres (T), hormona antidiurética (ADH)		
--	--	--	---	--	--

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se captarán los pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI con MAHNF. Una vez realizado el estudio hormonal completo donde se establezca que se trata de un adenoma de hipófisis no funcional y se haya descartado que se trata de un tumor funcional; se solicitará una resonancia de hipófisis donde se demuestre la lesión. Se programará el tratamiento quirúrgico correspondiente, es decir, la cirugía de hipófisis, la cual podrá ser mediante un abordaje transesfenoidal o transcraneal. En el momento de enviar el tejido correspondiente al servicio de patología, se solicitará se le realice la inmunohistoquímica básica al fragmento enviado. Durante el internamiento hospitalario previo a la cirugía se firmará la hoja correspondiente al consentimiento informado y una vez autorizado se procederá a llenar la hoja de recolección de datos. En la consulta externa, durante la primera visita postquirúrgica (la cual se programará de 3 a 6 meses después de la cirugía), se recabará el reporte de

patología correspondiente a la lesión y se verificará el tipo exacto de adenoma según el estudio de inmunohistoquímica. Una vez obtenidos todos los datos se procederá al análisis de los mismos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se establecerá normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizará con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas.

Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizará prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizará la prueba de Wilcoxon. La significancia estadística se establecerá con un valor de $p < 0.05$. Se utilizará el paquete estadístico STATA versión 15.0.

FACTIBILIDAD

En lo que respecta a la afluencia de pacientes en el servicio de Endocrinología se presentan 9-12 casos nuevos al mes de adenomas de hipófisis no funcional. Contamos con los recursos humanos necesarios para la atención integral de éstos pacientes en el área de la consulta externa del hospital de Especialidades. El residente en formación participará tanto en la atención y

evaluación clínica de los pacientes, así como la captura y análisis de datos correspondientes a la tesis.

ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realiza ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Sin embargo, debido a la utilización de datos personales se solicitará una carta de consentimiento informado (Anexo 1).

Se garantizará la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetará la privacidad de los pacientes. Se informará a los mismos que de no aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verán afectados y se les proporcionará copia del consentimiento informado.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad / Mes	Mayo 2019	Junio 2018	Julio - Octubre 2018	Nov – Dic 2018	Enero 2018	Feb – Abril 2019	Mayo – Junio 2019	Julio 2019
Identificar el problema a estudiar	X	X						
Búsqueda de la información		X	X	X	X	X	X	
Elaboración del protocolo		X	X	X				
Presentación al Comité de Investigación					X			
Recolección de la información						X		
Análisis de la información						X		
Presentación final							X	
Envío para publicación								X

RESULTADOS

La edad actual de los pacientes al momento del estudio tuvo una mediana de 45 años (RIC, 39-57). En cuanto al sexo el 63.16% fue masculino y el 36.84% femenino.

En el 100% de los pacientes se dio seguimiento e intervención quirúrgicos en el Hospital de Especialidades UMAE SXXI.

En relación a antecedentes heredofamiliares metabólicos de los participantes el 28.57% padece Diabetes Mellitus Tipo 2 en conjunto con Hipertensión Arterial Sistémica. El 17.14% tiene solo Diabetes Mellitus Tipo2 y el 5.71% Hipertensión Arterial Sistémica. Otros antecedentes heredo familiares como Cardiopatía Isquémica se presentó en el 2.86% del total del población estudiada. De acuerdo a antecedentes oncológicos familiares el Cáncer de mama estuvo presente en el 5.71%.

Respecto a la forma de presentación de la enfermedad el 94.29% fueron diagnosticados como incidentaloma.

Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes presentes en los pacientes estudiados el 79.41% presento déficit campimétrico y el 74.29% (n=35) presento cefalea.

Se diagnosticó como macroadenoma gigante a los que cursaron con más de 3 cm en alguno de sus diámetros representando el 100 % de la población total estudiada.

En relación a antecedentes crónico degenerativos, Diabetes Mellitus estuvo presente en el 79.41% del total de los participantes. Dislipidemia ya sea hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o Dislipidemia mixta en el 26.47%.

Otras manifestaciones encontradas fueron la parálisis oculomotora presente en el 2.94%, Hipertensión Intracraneal en el 5.88% y Apoplejía Hipofisaria en el 14.71%.

Lesión supraselar que desplaza el quiasma óptico estuvo presente en el 88.24% (n=30) y la invasión a estructuras vecinas en el 94.12%. La fistula de líquido cefalorraquídeo se presentó en el 8.82% de la población en estudio. El retraso en meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico tuvo una mediana de 7 (RIC, 4-12).

Las características tumorales al momento del diagnóstico fueron, diámetro cefalocaudal con una mediana de 3.3 cm (RIC, 2.8-3.9), diámetro trasversal con una mediana de 3 (RIC, 2.4-3.9) y diámetro anteroposterior con una mediana de 2.8 (RIC, 2.2-3.9). El volumen tumoral inicial en milímetros cúbicos tuvo una mediana de 11 175.71 (RIC, 8224.7-24473.06).

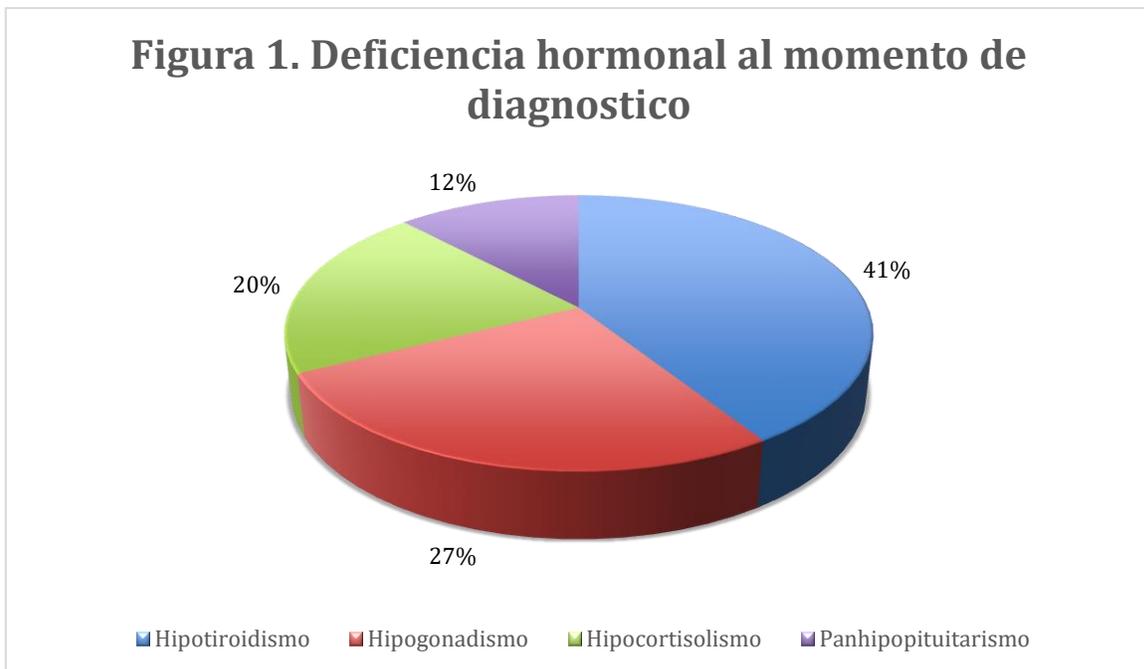
TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES.

Edad (años), mediana (RIC)	45 años (RIC, 39-57).
Género (porcentaje de acuerdo a sexo)	63.16% Masculino 36.84% Femenino
Incidentaloma, n (%)	94.29%

Gigante	100%
Deficit campimétrico, n (%)	79.41%
Cefalea, n (%)	74.29%
Parálisis oculomotora, n (%)	2.94%
Apoplejía, n (%)	14.71%.
Hipertensión intracraneal	5.88%
Invasión a estructuras adyacentes, n (%)	94.12%
Lesión supraquiasmática, n (%)	88.24%
Diámetro cefalocaudal (cm), mediana (RIC)	3.3 cm (RIC, 2.8-3.9)
Diámetro transversal (cm), mediana (RIC)	3 cm (RIC, 2.4-3.9)
Diámetro anteroposterior (cm), mediana (RIC)	2.8 (RIC, 2.2-3.9).
Volumen tumoral inicial en milímetros cúbicos, mediana (RIC)	11 175.71 (RIC, 8224.7-24473.06.
Retraso en meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, mediana (RIC)	7 (RIC, 4-12)

En cuanto a las deficiencias hormonales al momento de diagnóstico de Macroadenoma Hipofisario (figura 1) por orden de frecuencia:

- ✓ El hipotiroidismo se encontró en el 50% de la población.
- ✓ El hipogonadismo en el 32.35% de la población
- ✓ El hipocortisolismo en el 24.91% de la población.
- ✓ El panhipopituitarismo en el 14.71% de la población



Respecto al tipo de cirugía que recibieron los pacientes por primera vez y como parte del tratamiento, se realizó resección transesfenoidal en el 79.4% y sometidos a resección transcraneal en el 20.6%. De acuerdo a la evolución clínica una o más de una cirugía fueron realizadas con el siguiente orden:

- ✓ Primera cirugía transcraneal o transesfenoidal en el 100% de la población.

- ✓ Segunda cirugía transcraneal o transesfenoidal en el 63.71% de la población (n=23).
- ✓ Tercera cirugía transcraneal o transesfenoidal en el 17.65% de la población (n=6).
- ✓ Cuarta cirugía transcraneal o transesfenoidal en el 2.94% de la población (n=1).

Del total de intervenciones quirúrgicas realizadas el 100% no presentó complicaciones postquirúrgicas. La radioterapia coadyuvante se administró en el 75.76.

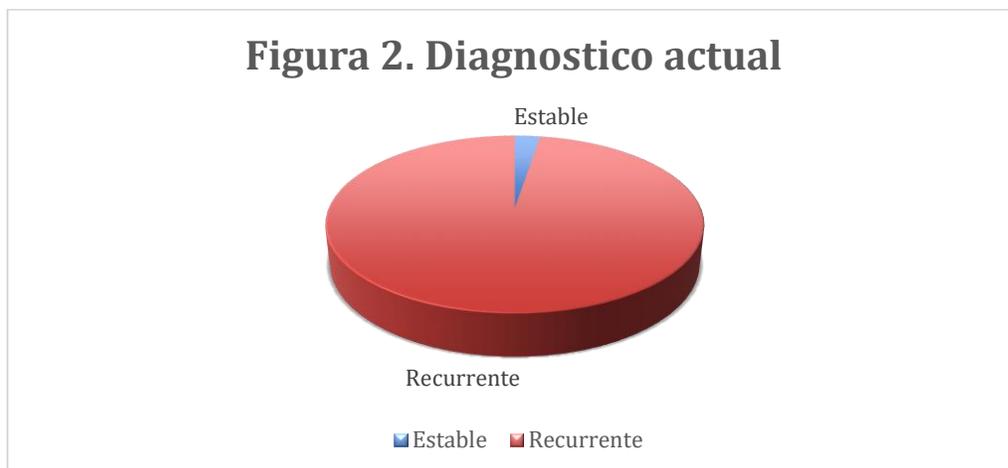
Las características tumorales posterior a la primera intervención quirúrgica fueron, diámetro trasversal con una mediana de 22 mm (RIC, 14-31) y diámetro anteroposterior con una mediana de 19 mm (RIC, 13-26). El volumen tumoral posterior a primera intervención quirúrgica en milímetros cúbicos tuvo una mediana de 4791.99 (RIC, 675.7- 10 367.28).

Las características tumorales posterior a la segunda intervención quirúrgica fueron, diámetro cefalocaudal con una mediana 15 (RIC 6.95-39) diámetro trasversal con una mediana de 18.5 (RIC, 6.7-27.5) y diámetro anteroposterior con una mediana de 18.5 (RIC, 5.65-25.5).

Las características tumorales posterior a la tercera intervención quirúrgica fueron, diámetro cefalocaudal con una mediana de 17.2 (RIC, 2.4-32), diámetro trasversal con una mediana de 15.5 (RIC, 3-28) y diámetro anteroposterior con una mediana de 38 (RIC, 27-49).

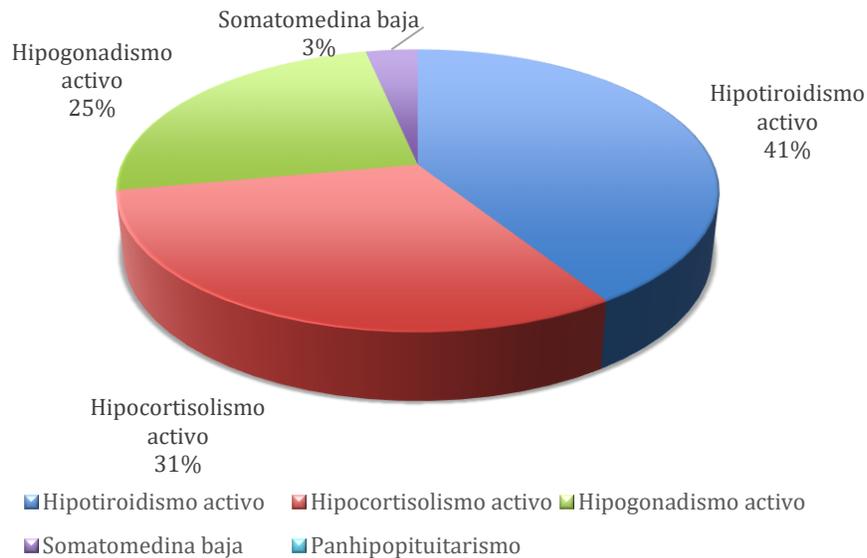
Las características tumorales posterior a la cuarta intervención quirúrgica fueron, diámetro cefalocaudal con una mediana de 15 (RIC, 7-25), diámetro trasversal con una mediana de 17 (RIC, 8.7-27) y diámetro anteroposterior con una mediana de 14 (RIC, 6-22). En relación al volumen final este tuvo una mediana de 1762.43 (RIC, 219.91-7330.4).

El diagnóstico actual de los pacientes al momento de finalizar el estudio es el siguiente: El 100% de la población estudiada está vivo, 72.73 % de los pacientes se encuentra estable y el 27.27% de los pacientes se encuentra en recurrencia de la enfermedad (figura 2).



De acuerdo a las deficiencias hormonales al día de hoy son las siguientes: Hipotiroidismo activo en el 65.79%, hipocortisolismo en el 50%, hipogonadismo activo en el 39.47, somatomedina baja en el 5.36%, panhipopituitarismo en el 23.68% (Figura 3).

Figura 3. Deficiencia Hormonal actual

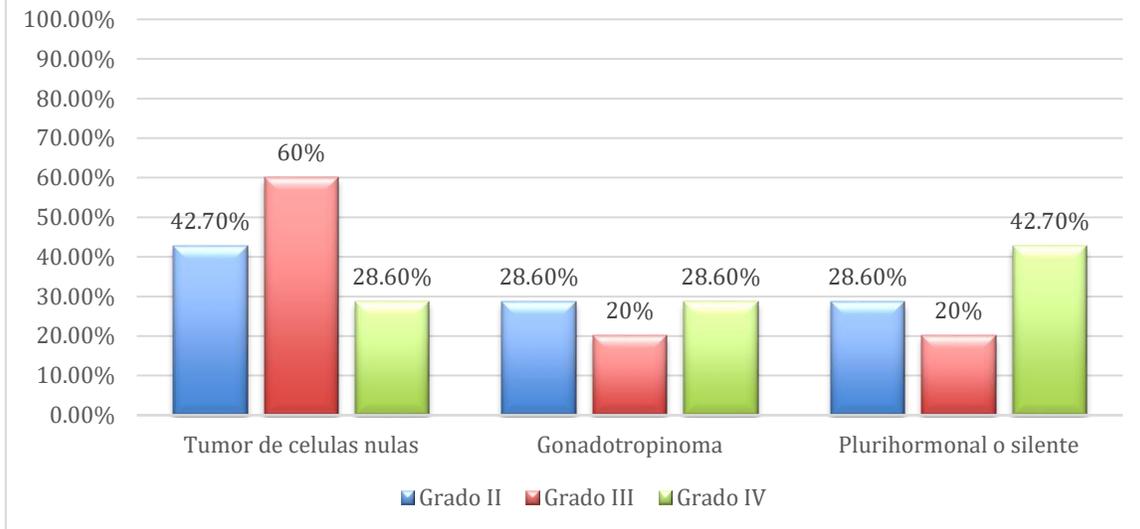


En relación al tipo de tumor la distribución fue la siguiente: Tumor de células nulas en el 42.31%, Gonadotropinas en el 23.08% y plurihormonales o silentes en el 34.62%.

El grado de invasividad tumoral de acuerdo a la clasificación de Hardy (Figura 4), fue la siguiente:

- ✓ Tumor de células nulas: Grado II (42.86%), grado III (60%), grado IV (28.57%).
- ✓ Gonadotropinoma: Grado II (28.57%), grado III (20%), grado IV (28.57%).
- ✓ Plurihormonal o silente: Grado II (28.57%), grado III (20.0%), grado IV (42.86%)

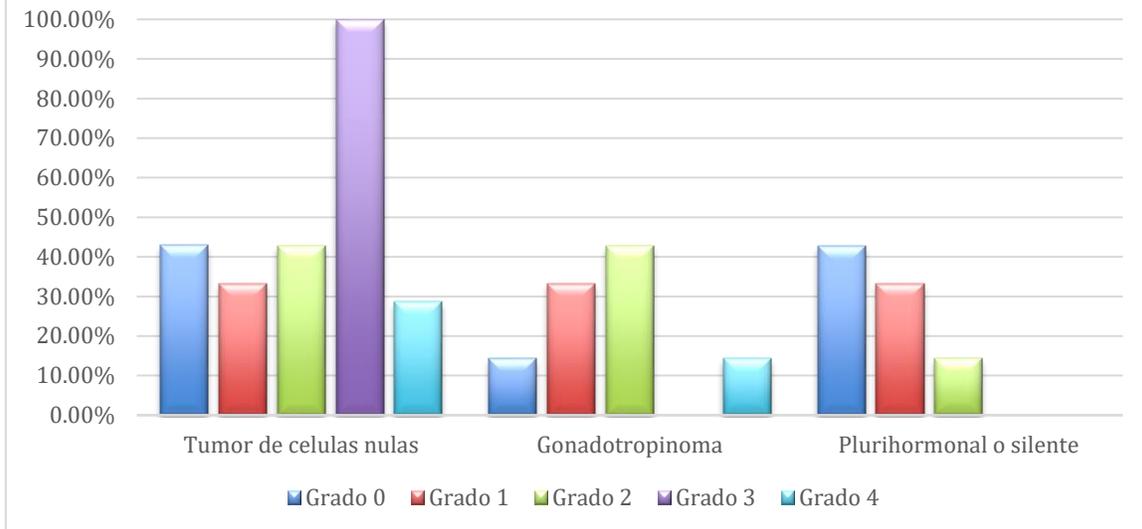
Figura 4. Grado de invasividad tumoral de acuerdo la clasificación de Hardy



El grado de invasividad tumoral de acuerdo la clasificación de Knosp (Figura 5) fue la siguiente:

- ✓ Tumor de células nulas: Grado 0 (42.86), grado 1 (33.33), grado 2 (42.86%), grado 3 (100%), grado 4 (28.57%).
- ✓ Gonadotropinoma: Grado 0 (14.29%), grado 1 (33.33%), grado 2 (42.86%), grado 3 (0%), grado 4 (14.29%).
- ✓ Plurihormonal o silente: Grado 0 (42.86%), grado 1 (33.33%), grado 2 (14.29%), grado 3 (0%), grado 4 (57.14%).

Figura 5. Grado de invasividad tumoral de acuerdo la clasificación de Knosp



La proporción del grado de invasividad de acuerdo a la clasificación de Hardy en términos generales fue la siguiente: Grado II (51.72%), grado III (20.69%), grado IV (27.59%).

La proporción del grado de invasividad de acuerdo a la clasificación de Knosp en términos generales fue la siguiente: Grado 0 (23.68%), grado 1 (10.53%), grado 2 (39.47%), grado 3 (5.26%), grado 4 (21.05%).

DISCUSIÓN

Dentro de los hallazgos más importantes que encontramos en el presente estudio es la similitud con la literatura internacional. De acuerdo a Camara R. et al el diagnóstico de AHNF se realiza en el 78% entre edades de 20 y 60 años con predominio en el sexo masculino mientras que en nuestro estudio la mediana de edad de presentación fue de 45 años (RIC 39-57) también con mayor prevalencia en el sexo masculino en un 63.12%.

En cuanto a la forma de presentación de la enfermedad los macroadenomas son los tumores con presentación clínica más frecuente debido al efecto de masa producidos, Mercado M. et al encontró a la cefalea como síntoma más prevalente en la población afectada en un 50-60%, siendo esta forma de presentación también presente en nuestra población mexicana en el 74.3%, seguido de alteraciones visuales en 50-60% como la oftalmoplejía, hemianopsia bitemporal y anormalidades oculomotoras en pares craneales III, IV, V y VI en el 5%; en nuestro estudio presente determino similitud donde el déficit campimétrico ocupó el 79.4% y la parálisis oculomotora en el 2.9%. La apoplejía hipofisaria se presentó en el 14.71% similar a los estudios internacionales hasta del 8-10%.

De acuerdo a la serie de Oxford con estudio de 546 pacientes los macroadenomas pueden extenderse de forma extraselar en el 46%, seno esfenoidal y cavernoso en el 35.5%. Lo encontrado en nuestro estudio donde el 100% fueron catalogados como macroadenomas gigantes repercutió en la invasión a estructuras adyacentes en el 94.1%.

Respecto a las complicaciones hormonales más frecuentes secundario a compresión mecánica, Ntali G, establece la prevalencia de hipopituitarismo secundario en un 37 a 85% y el panhipopituitarismo en 6 a 29% siendo la deficiencia de hormona de crecimiento más afectada en el 61-100%, hipogonadismo 36-96%, hipotiroidismo 8-51%, insuficiencia adrenal 17-62%. Los resultados de nuestro estudio determinaron: hipotiroidismo 50%, hipogonadismo 32.3% hipocortisolismo 24.9% y panhipopituitarismo en el 14.7% resultados también similares a la literatura actual.

De acuerdo al tratamiento de los AHNF la cirugía con resección transesfenoidal es el método de elección sin embargo puede ser necesario un abordaje transcraneal, la mortalidad se presenta en el 1% hasta un 6% si es transcraneal. En nuestra población estudiada se realizó resección transesfenoidal en el 79.4% y resección transcraneal en el 20.6%, no presentando mortalidad al día de hoy en el 100% de los pacientes tratados.

Por otra parte Nishioka et al correlacionaron las variantes histológicas de 390 AHNF con hallazgos por RMN con gadolinio encontrando que las lesiones gigantes con marcada invasión del seno cavernoso y configuración lobulada supraselar fueron significativamente más comunes entre adenomas silentes de ACTH, GH, TSH y PRL que entre tumores de células nulas o gonadotropinomas. Así pues en relación al tipo de tumor la distribución en nuestro estudio fue la siguiente: Tumor de células nulas 42.3%, Gonadotropinoma en el 23.7% y Plurihormonal o silente en el 34.6%.

De acuerdo al grado de invasividad tumoral por clasificación de Hardy y Knosp los tumores plurihormonales o silentes al igual que en lo establecido en la literatura internacional comprenden el mayor grado de invasividad tumoral hasta en un 42.9% grado IV de clasificación Hardy y un 57.14% grado 4 por clasificación de Knosp.

El diagnóstico actual de nuestros pacientes al finalizar el estudio fue: Estable en el 72.7% y 27.3% se encuentra en recurrencia de la enfermedad, similar a la proporción establecida mundialmente donde la recurrencia de los AHNF oscila entre el 10 al 20%.

CONCLUSIONES

Una vez determinadas las características radiológicas de los adenomas no funcionantes de hipófisis (tamaño, invasión, lobulados) a través de las escalas Hardy y Knosp y su asociación con el tipo inmunohistoquímico, permitieron documentar en relación a la literatura establecida que los adenomas silentes o plurihormonales son considerados de mayor agresividad debido a que este tipo de tumores tienden a ser gigantes invasores y lobulados lo que repercute en una mayor tasa de recurrencia. A pesar de no ser una muestra significativa en este estudio los resultados son equiparables a estudios internacionales, lo que permitirá establecer la posibilidad temprana de recurrencia y a partir de esto un tratamiento adyuvante de forma temprana.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D (2017) Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.*
- 2.-Ntali G, Wass J (2018) Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. Springer Nature
- 3.- Camara R.Tumores hipofisarios no funcionantes: actualizacion2012. *Endocrinol Nutr.*2014;61 (3).160-170
- 4.- Rafael L, Barbosa E, Diniz M, Angelo V, Ochman G, Borba C, Berardo M, Musolino N. Non functioning Pituitary Adenoma Recurrence and Its relationship with Sex, Size and Hormonal Immunohistochemical Profile. *World Neurosurg.* (2018)
- 5.- Olsson DS, Bryngelsson IL, Ragnarsson O (2017) Time trends of mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *Pituitary* 20(2):218–224.
- 6.- Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, Karavitaki N (2018) Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary* 21: 203-207
- 7.-Molitch M (2012) Management of Incidentally Found Nonfunctional Pituitary Tumors. *Neurosurg* 23 (2012) 543-553.
- 8.- Jaffe C (2006) Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary* (2006) 9:317-321.
- 9.- Karamouzis I, Berardelli, Prencipe N, Berton A, Bona C, Stura G, Corsico M, Gasco V, Maccario M, Ghigo E, Grottoli S (2015) Retrospective observational analysis of non-irradiated non- functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*

10.- Andela C, Lobatto D, Pereira A, R.van Furth W, Biermasz N (2018) How non-functioning pituitary adenomas can affect health-related quality of life: a conceptual model and literature review. *Pituitary* (2018) 21: 208-216.

12.-Zatelli M (2018) Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* (2018) 21: 130-137

13.-Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson IL, Trimpou P, Johannsson G, Andersson E (2015) Excess mortality in women and Young adults with nonfunctioning pituitary adenoma: a Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab* 100(7):2651–2658.

14.-Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM (2001) Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 357(9254):425–431

15.Nielsen EH.Lindholm J Laurberg P,Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jorgensen J, Kruse A, StocholmK (2007) Non functioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary fuction. *Pituitary* 10(1):67-73.

16.-Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quinones-Hinojosa A,Tyrrell JB, Wilson CB, Kunwar S (2008) Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for on functional pituitary adenomas. *J Neurosurg* 108(4):736–745.

17.Ntali G,Capatina C, Fazan-Sanderson V, Byrne JV, Cudlip S, Grossman AB Wass JA, Karavitaki N (2016) Mortality in patients with non functioning pituitary adenoma is increase: sistemic analysis of 546 cases with long follow up. *Eur J Endocriol* 174 (2):137-145.

18. Van Varsseveld NC, van Bunderen CC, Ubachs DH, Franken AA, Koppeschaar HP, van del Lely AJ, Drent M (2015) 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* 100(3): 1104-1112.

ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIONES SEGÚN EL GRADO DE INVASIÓN TUMORAL

1. CLASIFICACIÓN DE HARDY

Según el grado de invasividad local:

- Microadenomas

0: Apariencia hipofisaria normal

I: Microadenoma menor de 10 mm limitado a la silla turca

- Macroadenomas

II: Macroadenoma mayor de 10 mm limitado a la silla turca

III: Invasión localizada de la silla turca

IV: Invasión difusa de la silla turca

2. CLASIFICACIÓN DE KNOSP

Según el grado de invasión del adenoma en el seno cavernoso.

- Grado 0: el tumor no invade el seno cavernoso. Todas las estructuras anatómicas intracavernosas están preservadas. El tumor no sobrepasa la línea tangencial que une la pared medial de la arteria carótida interna supracavernosa con la carótida interna intracavernosa.
- Grado 1: el tumor sobrepasa la tangente medial (definida como la línea que une los dos bordes mediales de la carótida supra e intracavernosa) pero no

sobrepasa la línea tangencial que une los dos centros de la carótida supra e intracavernosa.

- Grado 2: Se caracteriza porque el tumor se extiende sin sobrepasar la tangente que une los dos bordes laterales de la carótida supra e intracavernosa.
- Grado 3: el tumor se extiende lateralmente sobrepasando la línea tangencial lateral que une la porción carotidea supracavernosa con la intracavernosa.
- Grado 4: se caracteriza porque la carótida está totalmente englobada por el tumor.

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
**CARACTERISTICAS IMAGENOLOGICAS DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES Y SU
ASOCIACION CON EL TIPO HISTOLOGICO TUMORAL**

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

México D.F. a

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

El hospital de Especialidades es un centro de referencia de pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales, a los cuales se les brinda un tratamiento quirúrgico como primera opción de curación del adenoma. Algunos de estos adenomas son gigantes, invasores y lobulados lo que dificulta su resección quirúrgica y tienen mayor posibilidad de recurrencia. El objetivo de este estudio es determinar si existen algunas características de imagen especiales que puedan diferenciar entre el tipo de tumor cuando se analizan por inminohistoquímica.

Procedimientos:	Durante una visita habitual a la consulta externa de endocrinología, se le invitará a participar en este estudio. Si usted acepta participar le realizaremos algunas preguntas encaminadas a obtener la mayor información clínica sobre su padecimiento. De forma conjunta los investigadores involucrados revisarán su expediente clínico y radiológico de forma minuciosa y recopilaran esta información en una base de datos para su posterior análisis.
Posibles riesgos y molestias:	Su participación en este estudio no implica ningún riesgo agregado a su salud, ya que lo que se realizará es la revisión de su expediente únicamente.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al participar en este estudio usted tendrá un conocimiento detallado de su evolución y nos permitirá conocer algunas características tumorales que nos hagan sospechar en que su tumor puede recurrir.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con tumores igual al suyo. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguira de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento de algunas características tumorales que nos permitan considerar que su tumor pueda recurrir.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com

Colaboradores: Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Iniciales		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		

Tiempo de evolución con MAHNF			
Cirugía	Fecha	Abordaje	

Tamaño tumoral	Diámetros	CC	T	AP
	Previo a 1ª. Cirugía			

Incidentaloma	
Cefalea	
Defectos del campo visual	
Parálisis de pares craneales	
Apoplejía	
Invasión al seno cavernoso	
Hipertensión endocraneana	
Tumor gigante	

Antes

Después

Hipotiroidismo	
Hipocortisolismo	
Hipogonadismo	
Panhipopituitarismo	

Tipo de tumor

(silente, gonadotropinoma, células nulas)