



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

**INDICADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y RADIOLÓGICOS DE AGRESIVIDAD EN ADENOMAS
HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. GABRIELA BECERRIL CLEMENTE

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

TUTOR:

MC GUADALUPE VARGAS ORTEGA

CO-TUTOR:

MC BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

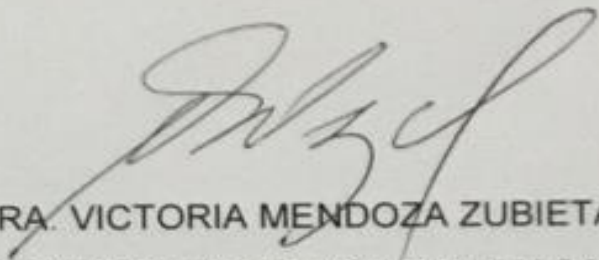


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

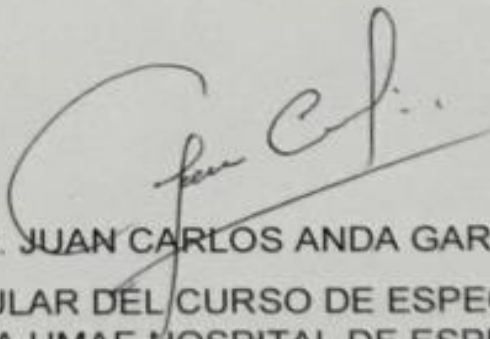
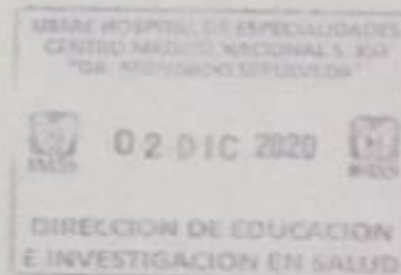
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD UMAE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN
SIGLO XXI



DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

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 está 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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



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 Jueves, 11 de junio de 2020

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "INDICADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS Y RADIOLÓGICOS DE AGRESIVIDAD EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES" 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-078

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

[Firma manuscrita]
Dr. Carlos Eddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

AGRADECIMIENTO

A mis padres, Camilo Becerril Toxtle y Juana Clemente Cañete por todo el apoyo que me han brindado, a pesar de carencias, gracias por todo el amor y valores que me han dado a lo largo de estos años. Espero algún día poder retribuirles algo de todo lo que han hecho por mí.

A mis hermanos Beatriz, José Luis y Arturo por su amor incondicional, gracias por apoyarme en todo momento

Este logro también es de ustedes.

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 las herramientas para cumplir este sueño, gracias por todas las enseñanzas, siempre los recordaré con mucho cariño.

A este gran centro médico Hospital de especialidades Siglo XXI, lo mejor que me ha pasado en la vida, es ser parte de él, ahora todo lo que soy como médico, es gracias a todos sus médicos especialistas que me apoyaron en mi formación.

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

ÍNDICE

1. Datos de tesis	1
2. Resumen	7
3. Antecedentes	12
4. Planteamiento del problema.....	27
5. Justificación.....	27
6. Pregunta de investigación.....	28
7. Hipótesis	28
8. Objetivos.....	28
9. Material y métodos.....	29
10. Criterios de selección.....	29
11. Variables de interés.....	30
12. Descripción del estudio.....	34
13. Análisis estadístico.....	34
14. Factibilidad.....	35
15. Aspectos éticos.....	35
16. Cronograma de actividades	36
17. Resultados.....	37
18. Discusión	47
19. Conclusiones.....	50
20. Bibliografía.....	51
21. Anexo.....	53

RESUMEN

“INDICADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y RADIOLÓGICOS DE AGRESIVIDAD EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES”

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas que se pueden clasificar acorde a su tamaño, así, los microadenomas hipofisarios son aquellos que miden menos de 10 mm de diámetro y son típicamente pequeñas lesiones intraselares y los macroadenomas hipofisarios son aquellos que miden más de 10 mm y están localizados predominantemente dentro de una silla turca agrandada.

Los adenomas también se pueden clasificar acorde a su condición secretora de hormonas, los adenomas funcionantes son aquellos en los que se demuestra una secreción de hormonas, condicionando un estado clínico característico y los adenomas hipofisarios no funcionantes son aquellos que no causan un síndrome de hipersecreción hormonal.

La resonancia magnética es el estándar de oro para la evaluación y el diagnóstico diferencial de las lesiones localizadas en región selar y supraselar. Por este método de imagen, en T1 los adenomas pueden ser hipo o isointensos en comparación con el tejido hipofisario no tumoral y absorber el gadolinio de manera deficiente o nada. En las imágenes ponderadas en T2, los adenomas parecen isointensos en comparación con la sustancia blanca.

Aunque estas lesiones se consideran benignas, hasta un 25-55% de los adenomas hipofisarios son invasivos y algunos exhiben un comportamiento clínicamente agresivo, estos tumores generalmente, se consideran desde el punto de vista clínico, como

aquellos con invasión masiva de los tejidos circundantes, crecimiento rápido, gran tamaño, tendencia a recurrir rápidamente, resistencia a los tratamientos convencionales y algunos pacientes desarrollan un desenlace fatal ³. Pueden presentarse con extensión extraselar, hacia arriba en la cisterna supraselar, hacia abajo en el seno esfenoidal o lateralmente en el seno cavernoso.

Actualmente, se cuentan con 2 sistemas de clasificación radiológica de estos adenomas

1) La clasificación de Hardy que divide a los adenomas hipofisarios en cuatro grados en función de su tamaño y el grado de invasión de la silla turca. 2) La clasificación de Knosp tiene en cuenta la invasión tumoral del seno cavernoso según el corte coronal.

Hasta la fecha, no existe un marcador conocido o características por imagen específicas que nos sugieran un crecimiento invasivo o comportamiento agresivo, lo que hace que el monitoreo de los pacientes sea un desafío ⁴. En los últimos años, se ha intentado combinar la clasificación histológica e inmunohistoquímica con los signos radiológicos de invasión.

Nishioka et al. realizaron un estudio retrospectivo en donde correlacionaron los tipos histológicos de 390 adenomas no funcionantes con las características radiográficas encontradas en la RMN previas a la cirugía. Demostrando que las lesiones gigantes con invasión del seno cavernoso y que presentaban características lobuladas supraselares fueron significativamente más comunes entre los adenomas silentes (productoras de ACTH, GH, TSH y PRL), que las 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 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: Edad de los pacientes al momento del estudio tuvo una media de 57 años (DE: 14.6). El género masculino fue del 57.3% y el 41.3 % del género femenino.

El 25.8% de los participantes, el MAHNF, se presentó como un incidentaloma. El 35.5 % de los tumores se presentaron como macroadenomas al momento del diagnóstico. Las principales manifestaciones clínicas iniciales de los participantes se documentaron el 84.5% con déficit campimétrico, 68.4% presentó cefalea, el 49.7% como lesión supraselar que desplaza el quiasma óptico y 70.3% con invasión a estructuras adyacentes. La configuración lobulada se presentó en el 46.7% de los casos, de los cuales el 42.2%

(n=30) fueron tumores de células nulas, 35.2% (n=25) son productores de gonadotropina y 9.8 % (n=7) son tumores silentes.

En cuanto a las deficiencias hormonales al momento de diagnóstico de adenoma hipofisario por orden de frecuencia fueron: hipotiroidismo en el 45.2% de la población, hipogonadismo en el 33.5%, hipocortisolismo en el 29.7% y panhipopituitarismo en el 17.4%. El 33.5 % no presentó ninguna deficiencia hormonal al momento del diagnóstico.

El volumen tumoral inicial, de las lesiones, en milímetros cúbicos tuvo una mediana de 12 880.56 mm³ (RIC, 7 514.7- 19 536.5).

El diagnóstico actual de los pacientes al momento de finalizar el estudio es el siguiente: El 98.7% de la población estudiada está vivo, 90.3 % de los pacientes se encuentra estable y el 9.7% de los pacientes se encuentra en recurrencia de la enfermedad (figura 2).

En relación al tipo de tumor la distribución fue la siguiente: Tumor de células nulas en el 40%, Gonadotropinas en el 41.4% y plurihormonales o silentes en el 18.6%.

El grado de invasividad tumoral de acuerdo la clasificación de Hardy fue tumor de células nulas: Grado II (28.6%), grado III (48.6%), grado IV (22.9%), gonadotropinoma: Grado II (10.7%), grado III (60.7%), grado IV (28.6%) y plurihormonal: Grado II (55.6%), grado III (22.2%), grado IV (22.2%).

El grado de invasividad tumoral de acuerdo la clasificación de Knosp fue: tumor de células nulas: Grado 0 (37.9%), grado 1 (70%), Grado 2 (38.7%), Grado 3 (42.3%), Grado 4 (35.3%), gonadotropinoma: Grado 0 (52.5%), Grado 1 (10%), Grado 2 (29%), Grado 3 (42.3%), Grado 4 (41.2%), y plurihormonal: Grado 0 (10%), Grado 1 (10%), Grado 2(60%), Grado 3 (20%), Grado 4 (0%).

La proporción del grado de invasividad a estructuras vecinas de acuerdo a la configuración lobulada en términos generales fue del 54.1% y 35.9% de configuración lobulada no presentó invasión a estructuras vecinas.

Los MAHNF de configuración no lobulada presentaron el 45.9 % de invasividad a estructuras vecinas y el 64.1% no presentaron invasividad a estructuras vecinas.

Conclusión: Con este estudio, se documenta que no hay una relación con la literatura internacional con los hallazgos encontrados en nuestro centro, ya que los tumores productores de gonadotropinas son considerados de mayor agresividad debido a que este tipo de tumores tienden a ser invasores y de configuración lobulada y se puede establecer la posibilidad de que los pacientes que presenten tumores de estas mismas características, podrían beneficiarse de tratamientos adyuvantes de manera temprana y disminuir la tasa de recurrencia.

ANTECEDENTES

Los adenomas hipofisarios corresponden del 10 al 15% del total de las neoplasias intracraneales, de estos 14 - 28% son Adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF), los adenomas de hipófisis no funcionantes provenientes de células adenohipofisarias, constituyen alrededor del 14 al 54% del total de los adenomas de hipófisis². Los adenomas hipofisarios no funcionantes son neoplasias hipofisarias benignas que no causan un síndrome de hipersecreción hormonal¹³. Tienen una prevalencia de 7 - 41.3 / 100,000 habitantes. Su tasa de incidencia estandarizada es de 0.65 - 2.34 / 100,000 habitantes y la ocurrencia máxima es de la cuarta a la octava década de la vida, con dos picos de edad de incidencia, de 25 a 45 años y de 60 a 70 años; con un promedio de edad al diagnóstico de 58.9 años +/- 16.8 años. ¹⁻².

Los estudios de población del Reino Unido, Bélgica, Suiza, el norte de Finlandia, el oeste de Suecia, Malta, Islandia, Canadá y Argentina han estimado que la prevalencia de AHNF clínicamente relevantes es de 7 a 41,3 casos por cada 100.000 habitantes ².

Según Georgia Ntali que publica en el 2018, en una revisión radiológica de 2,598 sujetos sometidos a una resonancia magnética pituitaria de 1999 a 2009 en los Centros Médicos Cedars Sinai estimó que los adenomas hipofisarios no funcionantes ocuparon el segundo lugar después de los prolactinomas. Según, los datos de la autopsia estiman una prevalencia promedio de adenomas hipofisarios del 10,7% con predominio de microadenomas. En los que se realizó inmunohistoquímica con prolactina, 22 - 66% se tiñeron positivamente para prolactina ².

Los adenomas hipofisarios se clasifican anatómicamente por el tamaño, así tenemos el microadenomas que tienen un diámetro inferior a 10 mm y tumores más grandes

definidos como macroadenomas con diámetros mayor a 10 mm. Raros casos mayores a 4 cm denominándose también adenomas gigantes ¹.

Los adenomas hipofisarios, también se clasifican de acuerdo al tipo de células diferenciadas que presente, considerando que en la hipófisis anterior se producen cinco tipos de células principales: lactotropa, que produce prolactina; la somatotropa, que produce la hormona del crecimiento; corticotropa, que produce la hormona adrenocorticotropina; la tirotropa, que produce la hormona estimulante de la tiroides; y la gonadotropa, que produce la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante¹.

Hasta un 30% de los AHNF tienen células nulas, no expresan ni secretan hormonas, es decir, son inmunonegativas ³.

El subtipo histológico predice la evolución, existiendo así 8 subtipos, expresando la mayoría gonadotropinas o subunidades alfa y beta hasta en un 10%¹⁴. Los tipos más comunes de adenomas hipofisarios son los prolactinomas y adenomas hipofisarios no funcionantes¹. En la mayoría de los estudios epidemiológicos, los adenomas hipofisarios no funcionantes, son el segundo tipo más común de adenomas después de los prolactinomas, cuando se tienen en cuenta los micro y macroadenomas, y de estos predominan los macroadenomas ².

Los adenomas hipofisarios se pueden clasificar como invasivos o agresivos. Sobre la base de la clasificación de la OMS, los adenomas típicos y atípicos pueden mostrar un patrón de invasividad y / o tener un curso clínico agresivo. Por esta razón, los términos invasivo y agresivo no deben usarse indistintamente. Actualmente, la agresividad se define por el comportamiento clínico, y la invasividad se define por los hallazgos radiológicos, quirúrgicos e histopatológicos.

Aunque se consideran benignos, hasta un 25-55% de los adenomas hipofisarios son invasivos y algunos exhiben un comportamiento clínicamente agresivo. Además, no existe una definición clara de adenoma agresivo, pero tales tumores generalmente se consideran desde el punto de vista clínico como aquellos con invasión masiva de los tejidos circundantes, crecimiento rápido, gran tamaño, tendencia a recurrir rápidamente, resistencia a los tratamientos convencionales (incluida la radioterapia) y en algunos pacientes, con desenlace fatal.

Los adenomas hipofisarios agresivos representan una entidad que requieren un seguimiento estricto y un tratamiento multimodal temprano, sin embargo, se deben identificar criterios morfológicos, radiológicos y de diagnóstico molecular específicos ³.

Los AHNF son tumores monoclonales benignos constituidos por células epiteliales neoplásicas de la hipófisis anterior¹³. Actualmente se ha determinado una diversidad de mecanismos mutaciones en genes, cambios epigenéticos y angiogénesis que favorecen su origen ¹³.

En cuanto al origen de estas lesiones, se considera que más del 95% de los adenomas hipofisarios son esporádicos, y el 5% restante son hereditarios. Las formas hereditarias pueden ser causadas por neoplasias endocrinas múltiples (MEN).

Las neoplasias endocrinas múltiples se caracterizan por la aparición de tumores que involucran dos o más glándulas endocrinas en un solo paciente. La MEN tipo 1 es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en el gen supresor MEN1, c11q13, que codifica el aminoácido 610 *proteína menin* y se caracteriza por la aparición de tumores predominantemente en las glándulas paratiroides, islotes pancreáticos e hipófisis anterior. La MEN tipo 4, debido a mutaciones en CDKN1B, se puede encontrar en aproximadamente el 3% de los pacientes con un síndrome similar a MEN1. Otras

causas hereditarias de adenomas hipofisarios que incluyen la condición autosómica dominante como el Complejo de Carney y el adenoma hipofisario aislado familiar. Los adenomas hipofisarios pueden producir una variedad de signos y síntomas relacionados con un trastorno en la producción de hormonas, presentando una sobreproducción o subproducción de las mismas o presentarse como efecto de masa que ocupa la lesión, o ambos ¹.

Las formas esporádicas están asociadas con anormalidades genéticas y epigenéticas. Varios oncogenes selectivos hipofisarios, genes supresores de tumores y mediadores del ciclo celular hipofisarios están involucrados en la tumorigénesis de la hipófisis ¹.

Los adenomas no funcionantes suelen ser micro o macroadenomas que causan manifestaciones clínicas de efecto de masa a las estructuras circundantes. El espectro clínico de los microadenomas hipofisarios no funcionantes varía de ser completamente asintomático a causar disfunción hipofisaria significativa y compromiso del campo visual debido al tamaño que llegan a adquirir. El retraso en el diagnóstico de los microadenomas hipofisarios no funcionantes, se debe principalmente a la ausencia de síntomas clínicos por la hiperproducción de la secreción hormonal ¹.

En un estudio de Drange y cols. estimó un tiempo medio de retraso diagnóstico de los microadenomas no funcionantes de 1.96 ± 2.9 años. Los microadenomas hipofisarios no funcionantes, suelen ser clínicamente silentes y generalmente se diagnostican en la etapa de macroadenoma, aunque la presentación como un incidentaloma, no es infrecuente. El espectro clínico del adenoma hipofisario varía de ser completamente asintomático a causar disfunción hipotalámica / pituitaria significativa y compromiso del campo visual debido a su tamaño. De ahí, la importancia de tener ante nosotros el

hallazgo de un adenoma es necesario investigar y evaluar la función hipofisaria para identificar un exceso o deficiencia hormonal ^{1,2}.

La mayoría de los pacientes presentan síntomas de efecto de masa secundario al incremento de tamaño que llegan a adquirir estas lesiones, entre los principales, destacan cefalea presente en el 19 al 75% en pacientes con tumores hipofisarios, independientemente de su tamaño, defectos del campo visual, oftalmoplejías e hipopituitarismo. La cefalea es el síntoma más común de un adenoma no funcionante, que puede ser causado por el crecimiento de la lesión ².

En una serie de 121 AHNF descubiertos de manera incidental, la cefalea fue una de las razones más frecuentes para realizar un estudio de neuroimagen y estuvo presente en el 19.8% de los casos. Los mecanismos propuestos para la cefalea incluyen el aumento de la presión intraselar y el estiramiento de la duramadre que contienen receptores del dolor, o la activación de las vías del dolor trigémino por tumores que afectan el seno cavernoso. Si el microadenoma no funcionante se extiende hacia arriba, presiona el quiasma óptico, causando defectos del campo visual unitemporal o bitemporal. Los síntomas visuales están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes con macroadenomas. La presión prolongada sobre el quiasma puede provocar atrofia óptica y disminución de la agudeza visual ^{1,2}.

Entre los principales síntomas neurooftalmológicos son causadas por la presión del tumor sobre el quiasma óptico. El defecto típico del campo visual asociado con los tumores hipofisarios es la hemianopsia bitemporal, que ocurre cuando el cuerpo del quiasma (que se compone de las fibras nasales cruzadas de cada nervio óptico) es comprimido por la glándula agrandada. Los diferentes sitios de compresión representan diferentes patrones de pérdida de campo que pueden ser unilateral o bilateral e incluso centrales. El defecto

puede ser completo, involucrando todo el hemicampo o parcial, generalmente comenzando de manera superior y progresando de manera inferior, dependiendo del grado de compresión del nervio. Las lesiones colocadas en la parte anterior pueden causar escotomas centrales y defectos en el campo visual del patrón de la capa de fibra nerviosa, mientras que las lesiones posteriores pueden involucrar los tractos ópticos produciendo una hemianopsia homónima ². Entre otras alteraciones oftalmológicas menos frecuentes se encuentran el desplazamiento del globo ocular y / o ptosis (lesión del nervio III, nervio oculomotor), desviación del globo ocular superior y ligeramente hacia adentro (afectación del nervio IV, nervio troclear). Estrabismo convergente (lesión del nervio VI, nervio abducens) y la neuralgia del trigémino (lesión de las ramas V1 y / o V2 del nervio V, el nervio trigémino) son cuadros de presentación raros. Aproximadamente, un 50% de los microadenomas no funcionantes se infiltran en los senos cavernosos ⁵. La extensión lateral al seno cavernoso rara vez puede causar parálisis de los nervios craneales tercero, cuarto, o sextas con ptosis, oftalmoplejías y diplopía. La oftalmoplejía es causada por la presión sobre los abducens o los nervios oculomotores en el seno cavernoso. La invasión del seno cavernoso (expansión paraselar) puede afectar los nervios craneales, causando un perfil clínico variado de acuerdo con el nervio comprometido ¹.

Además de los síntomas de efecto de masa, también se puede presentar oftalmoplejías e hipopituitarismo, pero también hiperprolactinemia debido a la desviación del tallo hipofisario y apoplejía hipofisaria con menos frecuencia. En otros casos puede haber efectos de la subproducción hormonal tales como fatiga, disminución de la libido o disfunción eréctil, oligomenorrea o amenorrea, anemia. La rinorrea del líquido

cefalorraquídeo puede ocurrir si el tumor causa erosión en el piso selar y se extiende hacia abajo (extensión infraselar) hasta el seno esfenoidal ².

En el caso de los adenomas que alcanzan diámetros ≥ 40 mm, rara vez obstruyen el agujero de Monroe, lo que lleva a hipertensión intracraneal e hidrocefalia. Algunos microadenomas hipofisarios no funcionantes muestran un crecimiento lento y requieren un tiempo de observación prolongado, mientras que otros actúan de manera más agresiva e invaden las estructuras vecinas, lo que requiere una intervención neuroquirúrgica rápida para prevenir el deterioro a largo plazo del campo visual o la deficiencia hipofisaria. Las manifestaciones endocrinas reportadas en el adenoma hipofisario no funcionante son: Hiperprolactinemia denominada de "desconexión", por efecto de masa que bloquea la inhibición lactotropa por dopamina ².

A través del tiempo puede ocurrir hipopituitarismo que se puede desarrollar lentamente y a menudo pasa desapercibido, causada por el comportamiento invasivo que presentan algunas de estas lesiones a tejidos adyacentes, produciendo la compresión mecánica de la glándula pituitaria anterior o el tallo pituitario que impiden el paso de factores hipotalámicos estimulantes provocando hipopituitarismo parcial o completo.

La prevalencia general de hipopituitarismo parcial en pacientes con AHNF oscila entre 37-85% y el panhipopituitarismo ocurre en 6 a 29% de los pacientes. El eje más comúnmente afectado es el eje GH que ocurre en un 61-100% de los pacientes, se observa hipogonadismo central en el 36-96% de los pacientes y la insuficiencia suprarrenal en el 17-62%. El hipotiroidismo central se presenta en el 80-81% y la presencia de diabetes insípida en el momento de la presentación clínica de adenomas hipofisarios no funcionantes es muy rara ².

En la actualidad, la resonancia magnética es el estándar de oro para la evaluación y el diagnóstico diferencial de las lesiones de la región selar / supraselar. Las principales características en las imágenes ponderadas de los adenomas hipofisarios por resonancia magnética es que en T1, pueden ser hipo o isointensos en comparación con el tejido hipofisario no tumoral y absorben el gadolinio de manera nula o deficiente. En T2 los adenomas parecen isointensos en comparación con la sustancia blanca.

La mayoría de las lesiones hipofisarias no funcionantes se encuentran en estudios de imagen realizados por razones no relacionadas (incidentalomas). Hasta el 10-38% de los adenomas se encuentran incidentalmente en los pacientes sometidos a resonancia magnética. Para un enfoque diagnóstico inicial de una lesión hipofisaria, es necesario realizar una resonancia magnética de encéfalo con enfoque a la región selar, evaluaciones de laboratorio, detección de hipersecreción hormonal e hipopituitarismo, y un examen del campo visual si la lesión colinda con los nervios ópticos o el quiasma^{1,2}.

Los principales diagnósticos diferenciales de una masa selar es principalmente adenoma hipofisario, que pueden ser funcionante o no funcionantes, craneofaringioma, quiste hendido de Rathke, quiste epidermoide, cordoma, meningioma, tumor metastásico, linfoma, aneurisma, hipofisitis linfocítica, quiste aracnoideo, mucocele, absceso pituitario o sarcoidosis.

Los adenomas hipofisarios cuentan con clasificaciones radiológicas, las más utilizadas son: la clasificación Hardy y la clasificación Knosp.

La clasificación de Hardy divide los adenomas hipofisarios en cuatro tipos en función de su tamaño y la invasividad en la silla y la clasificación de Knosp tiene en cuenta la invasión a seno cavernoso en corte coronal.

El primer intento de clasificar los tumores de la hipófisis invasiva fue proporcionado por el sistema de clasificación Hardy. (Ver tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de Hardy:

GRADO	CARACTERÍSTICAS
0	No invasivo y contorno bien definido.
I	No invasivo con piso abultado.
II	No invasivo con fosas agrandadas.
III	Destrucción selar localizada.
IV	Destrucción con erosión ósea extensa, incluyendo la base del cráneo y las estructuras extraselares.

El Sistema de clasificación de Knosp utilizado para cuantificar la invasión del seno cavernoso. (Ver tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Knosp:

GRADO	CARACTERÍSTICAS
0	Sin compromiso a seno cavernoso.
1	Desplazamiento hacia la pared medial del seno cavernoso, sin sobrepasar la línea entre los 2 segmentos de la arteria carótida interna.
2	Desplazamiento hacia la pared medial del seno cavernoso, que sobrepasa la línea entre los 2 segmentos de la arteria carótida interna, sin pasar una línea tangente a los márgenes laterales de la misma arteria.
3	Extensión lateral de la arteria carótida intracavernosa.
4	Revestimiento total de la arteria carótida intracavernosa.

Es importante enfatizar que la extensión supraselar no se ha considerado como un marcador radiológico de invasividad ³.

Según, Di Leva et als, hasta la fecha, no existe un consenso claro sobre la evaluación de la proliferación celular y no se ha identificado ningún método concluyente para cuantificar la tasa de proliferación celular. Sin embargo, en su estudio: Diagnóstico de los adenomas hipofisarios agresivos, comenta sobre el índice de marcador nuclear Ki-67 (que utiliza el anticuerpo MIB-1), este es el marcador de proliferación celular más confiable que puede discriminar la proliferación de las células inactivas, en su estudio concluye que un índice Ki-67 de $\geq 3\%$ puede predecir un comportamiento tumoral agresivo, y este umbral también sirve para distinguir los adenomas invasivos de los no invasivos con 97% de especificidad y 73% de sensibilidad ³.

Su revisión concluyó que los tumores pueden considerarse agresivos cuando el índice Ki-67 es $\geq 3\%$; la actividad mitótica es >2 por 10 campos de alta potencia (HPF); y la evidencia inmunohistoquímica indica la expresión de p53.

Cabe destacar que realmente, en la actualidad, el índice Ki-67 carece de reproducibilidad concluyente y aceptación consensuada y el método de cuantificación de la expresión de p53 aún no se ha validado ³.

En un estudio retrospectivo realizado por Nishioka y cols. correlacionaron los subtipos histológicos de 390 AHNF con hallazgos preoperatorios de resonancia magnética. Descubrieron que los hallazgos de la resonancia magnética, como las lesiones gigantes, la marcada invasión de los senos cavernosos y la configuración lobulada del tumor supraselar, eran significativamente más comunes entre los adenomas silenciosos de

ACTH, GH, TSH y PRL que entre los adenomas de células nulas o adenomas gonadotropos ².

El principal objetivo del tratamiento de los microadenomas hipofisarios no funcionantes es eliminar los efectos de compresión reduciendo el tamaño del tumor y preservar o restaurar la función hipofisaria anterior.

Sin embargo, se puede adoptar una vigilancia expectante en los microadenomas no funcionantes que no comprimen el quiasma óptico. Un estudio retrospectivo de 40 pacientes con diagnóstico de adenomas no funcionantes a los que no se les ofreció cirugía, se reportó ampliación de las dimensiones por estudio radiográfico del 12.5% de los microadenomas y del 50% de los macroadenomas¹. Ningún microadenoma incrementó de tamaño lo suficiente como para resultar en una alteración del campo visual durante 42 meses de seguimiento ¹.

El seguimiento anual de la resonancia magnética también se ha considerado adecuado, aunque esto varía sustancialmente entre regiones. Hasta la fecha, no hay datos específicos que concluyan cuándo es el momento adecuado para finalizar la vigilancia de los adenomas hipofisarios no funcionantes, ni después de la cirugía o de forma conservadora ⁴.

Estudios recientes se ha encontrado un aumento significativo en la tasa de recaída si quedaba tumor residual presente después de la cirugía, y si el tumor residual era extra y no intraselar. Con respecto a los adenomas hipofisarios no funcionales y defectos del campo visual, la cirugía y / o la radioterapia son principalmente las opciones de primera línea de tratamiento.

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 tamaño¹³, 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 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 cambios¹³⁻¹⁶.

Actualmente, el tratamiento inicial de los adenomas hipofisarios se basa en protocolos diseñados para cada tipo de tumor, incluidos los tumores funcionantes y no funcionantes. Los adenomas hipofisarios que producen GH, prolactina, ACTH o TSH pueden tratarse con medicamentos antes o después de la cirugía. En un estudio retrospectivo de 102 pacientes mayores de 70 años sometido a cirugía transesfenoidal en un centro neuroquirúrgico para una variedad de lesiones, más del 80% fueron adenomas no funcionantes, durante 106 meses, las principales complicaciones intraoperatorias reportadas fueron hipotensión en el 1.9% y pérdida sanguínea que requirió transfusión en el 2.9%. Las principales complicaciones a los 30 días incluyeron diabetes insípida transitoria en el 9.6%, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética en un 8,7% y fuga de líquido cefalorraquídeo que requirió drenaje lumbar en el 0.9%.

La radioterapia se reserva para pacientes con adenomas no funcionales que tienen el potencial de comportarse más agresivamente, tumor residual postoperatorio mayor, o recurrencia tumoral no susceptible de cirugía adicional¹.

En un ensayo controlado, aleatorizado, por Reddy y col. descubrieron que más del 20% de las recaídas después de la cirugía ocurrieron más de 10 años después de la primera operación. También encontraron un aumento significativo en la tasa de recaída si existía tumor residual después de la cirugía, y si el tumor residual era extra y no intraselar.

Algunos estudios han encontrado que la invasión del seno cavernoso es predictiva de recurrencia futura de AHNF, aunque los resultados no fueron bien establecidos ⁴.

En un estudio retrospectivo, Chang et al, con 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 y radioterapia adyuvante en el 51%, con una mediana de seguimiento de 8.4 años, hubo 64 (9.7%) recurrencias después del tratamiento, con un tiempo promedio de recurrencia de 5.6 años. Las probabilidades sin recurrencia a 5, 10 y 15 años fueron 0,93, 0,87 y 0,81, respectivamente. El análisis de regresión de riesgo proporcional multivariante de Cox identificó los siguientes predictores asociados con el aumento de la recurrencia: invasión del seno cavernoso (cociente de riesgos [HR] 3.6, intervalo de confianza del 95% [IC] 1.5-6.4; $p < 0.001$) y resección subtotal (STR) sin radioterapia (HR 3.6, IC 95% 1.4-14; $p = 0.01$) ⁸.

Para la evaluación de la mortalidad en las últimas 2 décadas en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes, Olsson et al, realizó un estudio observacional con una serie de 2795 pacientes identificados en el Registro Nacional Sueco en el periodo entre 2007 y 2011 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, especialmente mujeres (REM 1.29; 95% CI 1.11 -1.48). Las principales causas de mortalidad se atribuyeron a enfermedades vasculares e infecciosas, las cuales han sido la principal causa de muerte en las últimas décadas en pacientes con microadenomas no funcionantes ¹².

Por otra parte, más recientemente, Tomlinson et al. realizó un estudio similar, en donde siguió a 1014 pacientes, de los cuales 573 pacientes tenían el diagnóstico de adenomas

hipofisiario no funcionante incluidos en la (West Midlans Hypopituitarism Database) de Reino Unido, de los cuales el 42% recibieron tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia, se encontró una mortalidad de 1.70 (99% CI, 1.34 -2.15) reportándose principalmente por causas respiratorias en un 2.66% ($p < 0.0001$), cerebrovasculares en un 2.44% (2.44) ($p < 0.0001$) y cardiovasculares en un 1.8% ($p < 0.0001$), en orden de frecuencia ¹⁵.

Los diferentes subgrupos de AHNF muestran diferentes comportamientos clínicos, y se sabe que algunos son más agresivos que otros. Por lo tanto, parece razonable que los adenomas hipofisiario no funcionantes son un grupo heterogéneo de tumores con diferentes patrones de crecimiento, y se necesita más información para describir mejor el comportamiento de estos tumores. Hasta la fecha, no existe un marcador conocido de crecimiento invasivo o comportamiento agresivo, lo que hace que el monitoreo de los pacientes sea un desafío ⁴.

Los estudios que caracterizan los receptores de membrana de los APNF han mostrado resultados prometedores, que pueden dar lugar al desarrollo de un tratamiento médico ⁴. En los últimos años, se ha intentado combinar la clasificación histológica e inmunohistoquímica con los signos radiológicos de invasión ⁵.

El índice proliferativo Ki-67 sigue siendo el segundo parámetro en la predicción de recurrencia, después de la invasión de las estructuras circundantes ⁵. Los problemas metodológicos de este índice están dados por las dificultades de interpretación y el uso de diferentes valores de corte en diferentes estudios.

Y el gen supresor tumoral p53 como marcador de proliferación, ya que su acumulación nuclear detectada por inmunohistoquímica sugirió un posible comportamiento agresivo de los tumores hipofisarios en estudios previos. Sin embargo, todavía no existe un

consenso claro sobre su interpretación en los tumores hipofisarios, incluidos los no funcionantes ⁵.

En un ensayo controlado aleatorizado, en donde 153 paciente se sometieron a cirugía de adenomas hipofisarios entre 1999 y 2011 en un Hospital de Toronto, para el estudio del patrón de crecimiento y extensión preoperatorio de adenomas hipofisarios puede predecir la tasa de crecimiento postoperatorio y la recurrencia, además de si la tasa de crecimiento de adenoma hipofisario se correlaciona con la proliferación y la expresión del factor de crecimiento ⁶. En este estudio se concluyó que diversas características específicas del paciente y del tumor, incluyendo la edad y el sexo del paciente, el subtipo específico del microadenoma, su actividad hormonal, su perfil inmunohistoquímico, y su crecimiento en diferentes direcciones en relación con las fosas hipofisarias, además del comportamiento en el preoperatorio, también se relaciona con la tasa de crecimiento en el postoperatorio ⁶.

Recientemente se realizó un estudio retrospectivo durante el 2016 por Lee y cols, en donde incluyeron 289 pacientes que presentaron adenoma hipofisario no funcional entre enero de 2000 y enero de 2012, en el que 193 se resecaron totalmente, 53 se resecaron casi por completo y 43 se resecaron por completo y que habían recibido seguimiento durante al menos un año para este estudio, al final se demostró que la extensión de la resección y la radioterapia adyuvante fueron factores pronósticos estadísticamente significativos de recurrencia y la inmunohistoquímica de muestras tumorales no arrojó resultados consistentes ⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el hospital de Especialidades se cuenta con una clínica de adenomas de hipófisis no funcionantes 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 inmunohistoquímica 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, oportunamente, 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.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los adenomas de la hipófisis no funcionantes y de características lobuladas son más invasores y gigantes en comparación con los adenomas de hipófisis no silentes?

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 funcionantes 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 desde 1985 al 2019.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico macroadenoma de hipófisis no funcional mayores de 18 años.
2. Pacientes con diagnóstico de macroadenoma de hipófisis no funcional que cuenten con un estudio hormonal completo (TSH, T4L, PRL, Testosterona, FSH, LH) al diagnóstico.
3. Pacientes que cuenten con estudio de inmunohistoquímica básica que permita establecer de qué tipo de tumor se trata.
4. Pacientes 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.
2. Pacientes sin resonancia magnética nuclear.

Criterios de eliminación:

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

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= Gonadotropino mas 3. Silentes
HIPERTEN-SION ENDOCRANA	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 CAMPIMETRI-CO	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	0= no 1= si

				campimetría por oftalmología	
PARALISIS OCULOMOTORIA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Alteración en los movimientos oculares debido a afectación de los nervios de cráneo III, IV, VI	Se valora en el examen físico a su ingreso y en las valoraciones posteriores	0= no 1= si
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
INCIDENTALOMIA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Son lesiones ocupantes de espacio en zona selar, identificadas 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.
HIPOSOMATOTROPISMO 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.
HIPOGONADISMO 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 hipotalámica.	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 afección hipotalámica hipofísis	Se registra en cada consulta el valor de cortisol y ACTH	0= no 1= si
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
PANHIPOPIUITARISMO	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución o ausencia de la producción de 3 o más hormonas secretadas por la hipofísis o el producto de los órganos blanco a las que éstas estimulan: hormonal estimulante de tiroides (TSH), T4 libre (T4L), cortisol (F), hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol en mujeres (E2), testosterona en hombres (T), hormona antidiurética (ADH)	Se registra en cada consulta el valor de las hormonas medidas	0= no 1= si
Fecha de diagnóstico.	Cualitativo escala	Escala	Fecha en que se otorgó el diagnóstico de MAHNF	Fecha registrada en el expediente en que se dio el diagnóstico de MAHNF	

Fecha de 1era cirugía.	Cualitativa Escala	Escala	Fecha de realización de la 1era cirugía, documentado en el expediente.	Fecha de 1era cirugía	
Fecha 2da cirugía	Cualitativa Escala	Escala	Fecha de realización de la 2da cirugía, documentado en el expediente.	Fecha de 2da cirugía.	
Fecha 3era cirugía	Cualitativa Escala	Escala	Fecha de realización de la 3era cirugía, documentado en el expediente.	Fecha de 3era cirugía.	
Fecha 4ta cirugía	Cualitativa Escala	Escala	Fecha de realización de la 4ta cirugía, documentado en el expediente.	Fecha de 4ta cirugía.	
Fecha 5ta cirugía.	Cualitativa Escala	Escala	Fecha de realización de la 5ta cirugía, documentado en el expediente.	Fecha de 5ta cirugía	
Radioterapia	Cualitativa Escala	Escala	Paciente que recibió tratamiento con radioterapia.	Sesiones de radioterapia registradas en el expediente.	0= no 1= si
Diagnóstico actual	Cualitativa Escala	Escala	Diagnóstico de la última valoración.	Diagnóstico registrado en la última valoración.	0=estable 1=progresión 2=recurrencia 3=curado 4=sin seguimiento 5=fallecido 6=pendiente 1era cirugía.

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 demuestren las características morfológicas de 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 solicitó se 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 verificó 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 servicio de endocrinología 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 2).

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

2019							2020					
Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abri	May	Jun
Revisión de la literatura												
						Protocolo						
									Comité de Ética			
			Captura de pacientes									
										Análisis de resultados		
											Redacción	

RESULTADOS:

La edad de los pacientes al momento del estudio tuvo una mediana de 58.5 años (RIC, 47-68) y una media de 57 años (DE: 14.6) (Figura.1)

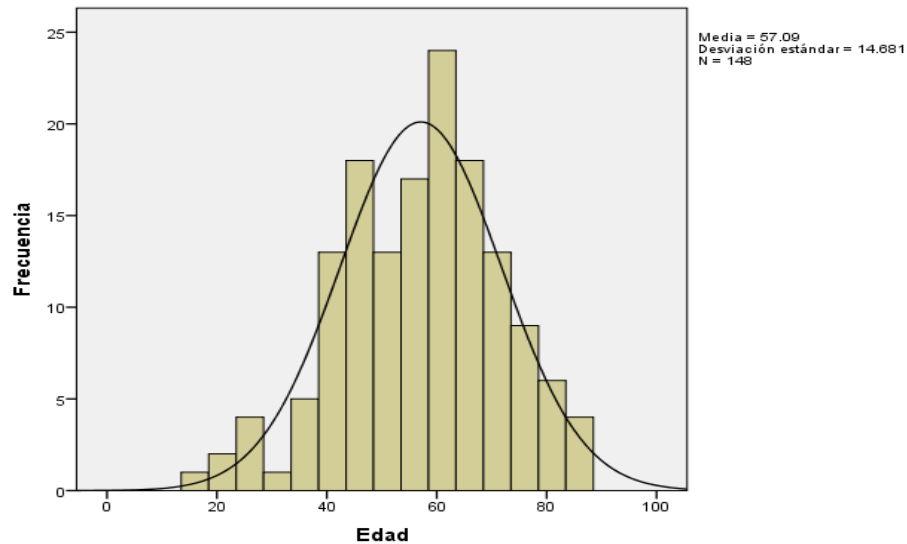


Figura 1: Edad media de presentación

El género masculino fue del 57.3% y el 41.3 % del género femenino.

El 57.4 % tenía antecedentes familiares de enfermedades crónico degenerativas, de los cuales el 21.3 % relacionado con DM2, el 12.3 % con Hipertensión Arterial Sistémica y el 21.9 % relacionados con DM2 en conjunto con Hipertensión arterial sistémica. El 1.3% dislipidemia y el 0.6% con cardiopatía isquémica. Y finalmente el 33.5 %, no tenía ningún antecedente heredofamiliar de enfermedades metabólicas.

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares oncológicos estuvo presente en el 10.4 % y de estos el 3.2% se relacionó con cáncer cervicouterino.

En los antecedentes personales, el 15.5% refirió DM2, el 27.7% hipertensión arterial sistémica y 25.8% dislipidemia.

En cuanto al tiempo que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta la realización del 1er procedimiento quirúrgico fue de 12 meses en el 31.7% de los pacientes, entre 12 y 24 meses el 22%.

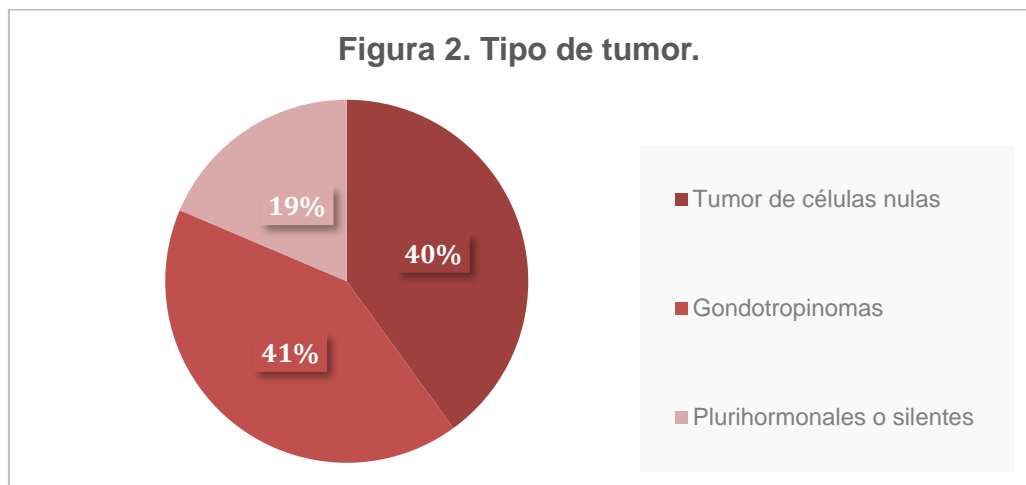
El 25.8% de los participantes, el MAHNF, se presentó como un incidentaloma.

Entre las principales manifestaciones clínicas iniciales de los participantes se documentó un 84.5% con déficit campimétrico, 68.4% presentó cefalea, el 49.7% como lesión supraselar que desplaza el quiasma óptico y 70.3% con invasión a estructuras adyacentes.

Entre otras presentaciones clínicas, se reportó parálisis ocular con un 3.9%, datos clínicos de hipertensión endocraneana con 7.7% y apoplejía en el 8.1% de la población estudiada.

Se denomina adenoma gigante aquella lesión que mide 4 cm o más de diámetro y se presentó en 35.5%, al momento del diagnóstico.

En relación al tipo de tumor la distribución fue la siguiente: Tumor de células nulas en el 40%, Gonadotropinas en el 41.4% y plurihormonales o silentes en el 18.6% (Figura. 2)



La configuración lobulada se presentó en el 46.7% de los casos, de los cuales el 42.2% (n=30) fueron tumores de células nulas, 35.2% (n=25) son productores de gonadotropina y 9.8 % (n=7) son tumores silentes.

El 100% (n= 148) de los pacientes recibieron al menos una cirugía, el 42.6 % (n= 63) de los pacientes se sometieron a una segunda cirugía por la lesión, el 14.9 % (n=22) se sometieron a una tercera cirugía, el 2.7 % (n=4) se sometieron a una cuarta cirugía, el .7% (n=1) se sometió a una quinta cirugía y el 0.7% (n=1) se sometió a un sexto evento quirúrgico.

El 41.9% (n=62) de los pacientes, se sometieron a radioterapia como tratamiento coadyuvante.

Las características tumorales al momento del diagnóstico fueron, diámetro cefalocaudal con una mediana de 3.2 cm (RIC, 2.6-3.9), diámetro trasversal con una mediana de 2.8 cm (RIC, 2.2-3.3) y diámetro anteroposterior con una mediana de 2.7 cm (RIC, 2.1-3.3).

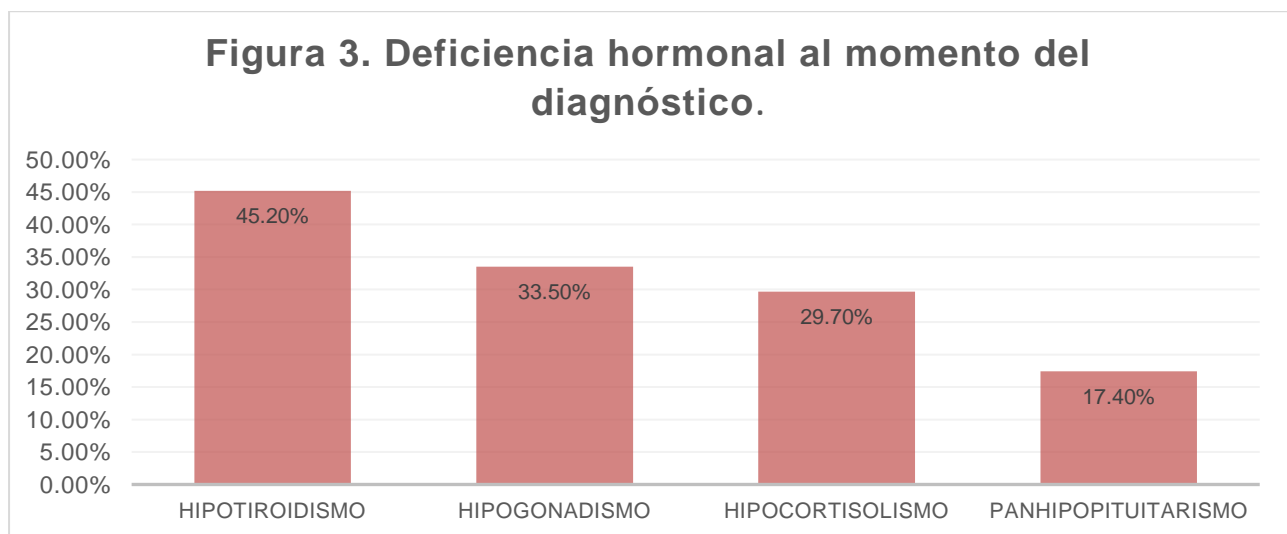
El volumen tumoral inicial en milímetros cúbicos tuvo una mediana de 12 880.56 mm³ (RIC, 7 514.7- 19 536.5).

TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES.	
<i>Edad (años)</i>	58.5 años
<i>Género</i>	
<i>Masculino</i>	57.3%
<i>Femenino</i>	41.3%
<i>Incidentaloma</i>	25.8%
<i>Gigante</i>	35.0%
<i>Déficit campimétrico (%)</i>	84.5%
<i>Cefalea (%)</i>	68.4%
<i>Parálisis oculomotora (%)</i>	3.9%
<i>Apoplejía (%)</i>	8.1%
<i>Hipertensión intracraneana (%)</i>	7.7%
<i>Invasión a estructuras adyacentes (%)</i>	70.3%
<i>Lesión supraquismática (%)</i>	49.7%
<i>Diámetro cefalocaudal (cm), mediana</i>	3.2 cm
<i>Diámetro trasversal (cm), mediana</i>	2.8 cm
<i>Diámetro anteroposterior (cm), mediana</i>	2.7 cm
<i>Volumen tumoral inicial (mm³), mediana.</i>	12 880.56 mm ³ .
<i>Retraso en meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (6 -12 meses)</i>	31.7%

En cuanto a las deficiencias hormonales al momento de diagnóstico de adenoma hipofisario (Figura 3) por orden de frecuencia:

El hipotiroidismo se presentó en el 45.2% de la población, hipogonadismo en el 33.5% de la población, hipocortisolismo en el 29.7% de la población y panhipopituitarismo en el 17.4% de la población.

Y un 33.5 % no presentó ninguna deficiencia hormonal al momento del diagnóstico.



Respecto al tipo de cirugía que recibieron los pacientes por primera vez y como parte del tratamiento, se realizó resección transesfenoidal en el 83.2% y sometidos a resección transcraneal en el 16.8%. De acuerdo a la evolución clínica una o más de una cirugía fueron realizadas en la población estudiada (Figura 4).

Primera cirugía transcraneal o transesfenoidal en el 100% de la población (n=148)

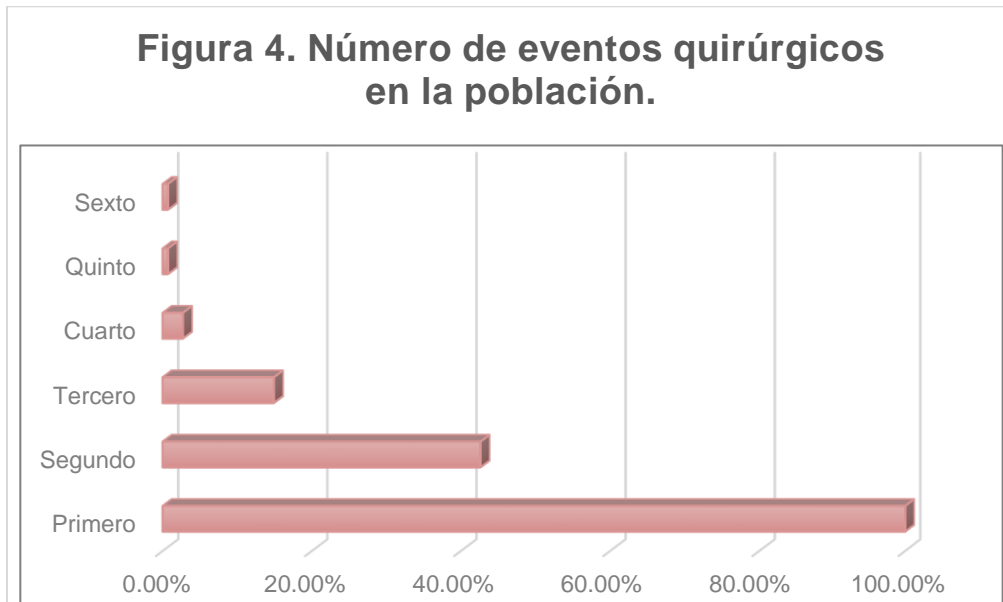
Segunda cirugía transcraneal o transesfenoidal en el 42.6% de la población (n= 63).

Tercera cirugía transcraneal o transesfenoidal en el 14.9% de la población (n=22).

Cuarta cirugía transcraneal o transesfenoidal en el 2.7% de la población (n=4).

Quinta cirugía transesfenoidal en el .7% de la población (n=1).

Sexta cirugía transesfenoidal en el .7% de la población (n=1).



La radioterapia coadyuvante se administró en el 41.9% (n=62).

Fistula de líquido cefalorraquídeo después de la 1era cirugía se presentó en el 7.1% (n=9)

Fistula de líquido cefalorraquídeo después de la 2da cirugía se presentó en el 2.6% (n=4).

Fistula de líquido cefalorraquídeo después de la 3ra cirugía se presentó en el .6% (n=1).

No se presentaron complicaciones postquirúrgicas después de la 4ta, 5ta y 6ta cirugía.

Las características tumorales posterior a la primera intervención quirúrgica fueron, diámetro cefalocaudal con una mediana de 16 mm, diámetro trasversal con una mediana de 17 mm y diámetro anteroposterior con una mediana de 17 mm. El volumen tumoral posterior a primera intervención quirúrgica en milímetros cúbicos tuvo una mediana de 2,463 mm³ (RIC 523 - 5,643).

Las características tumorales posterior a la segunda intervención quirúrgica fueron, diámetro cefalocaudal con una mediana 19 mm, diámetro trasversal con una mediana de 20 mm y diámetro anteroposterior con una mediana de 20 mm. El volumen tumoral

posterior a segunda intervención quirúrgica en milímetros cúbicos tuvo una mediana de 3,641.1 mm³ (RIC 778 -14,352).

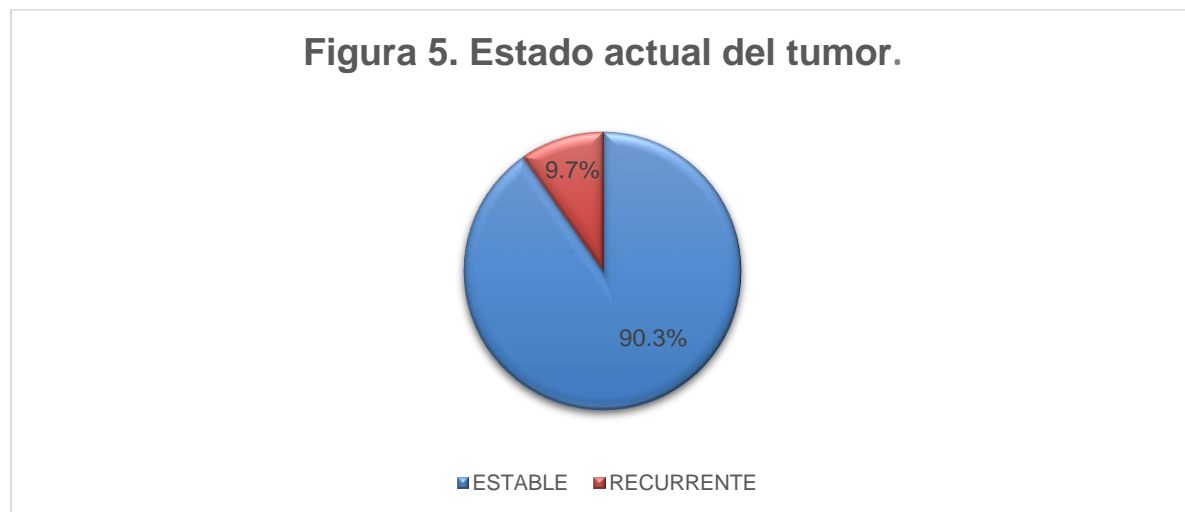
Las características tumorales posterior a la tercera intervención quirúrgica fueron, diámetro cefalocaudal con una mediana de 31 mm, diámetro trasversal con una mediana de 27 mm, y diámetro anteroposterior con una mediana de 30 mm. El volumen tumoral posterior a tercera intervención quirúrgica en milímetros cúbicos tuvo una mediana de 10,051.5 mm³ (RIC 7,257-22,950).

Las características tumorales posterior a la cuarta intervención quirúrgica fueron, diámetro cefalocaudal con una mediana de 20 mm, diámetro trasversal con una mediana de 21 mm y diámetro anteroposterior con una mediana de 20 mm. En relación al volumen final de la 4ta intervención este tuvo una mediana de 4,838.5 mm³ (RIC 1,559-39,373).

El 41.9% (n=62) de la población recibió radioterapia.

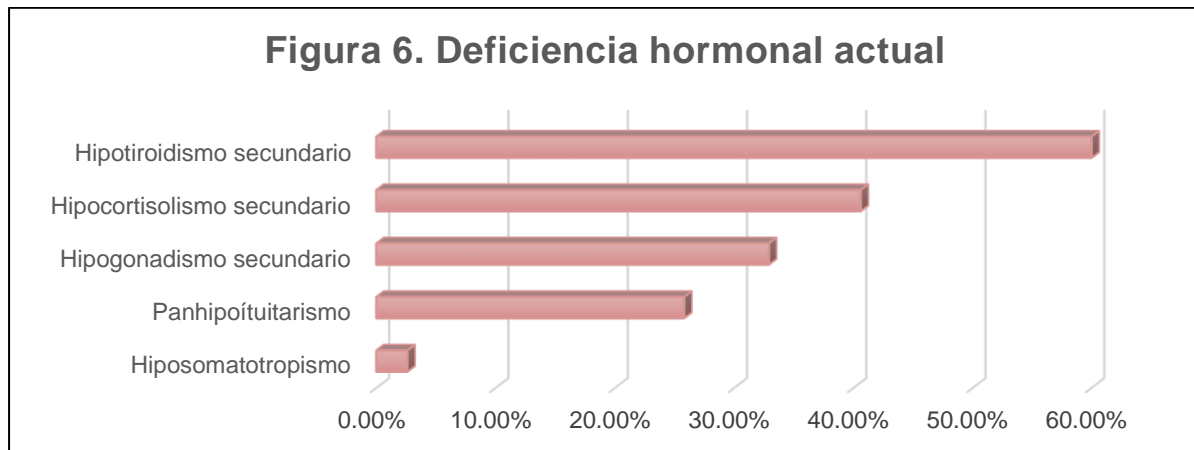
El diagnóstico actual de los pacientes al momento de finalizar el estudio es el siguiente:

El 98.7% de la población estudiada está vivo, 90.3 % de los pacientes se encuentra estable y el 9.7% de los pacientes se encuentra en recurrencia de la enfermedad (figura 5).



De acuerdo a las deficiencias hormonales al día de hoy son las siguientes:

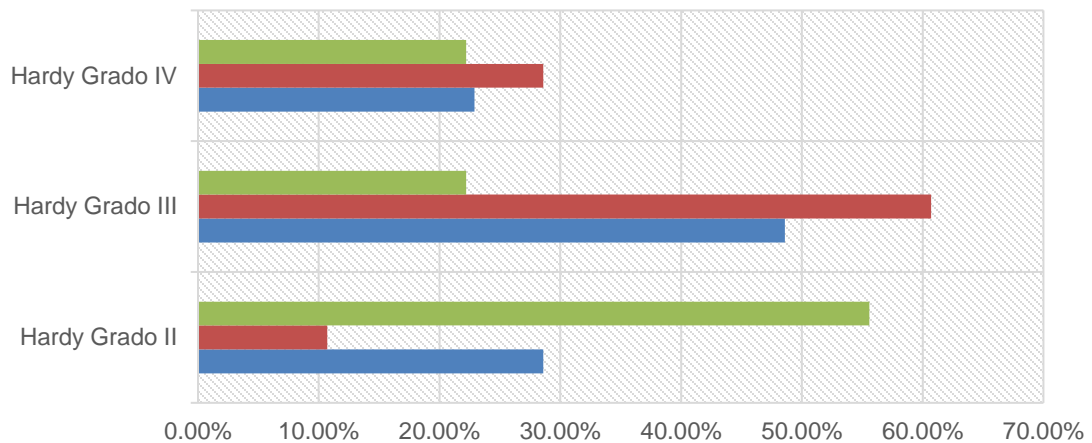
Hipotiroidismo secundario en el 60% (n=93), hipocortisolismo secundario en el 40.6% (n=63), hipogonadismo secundario en el 32.9% (n=51), panhipopituitarismo en el 25.8% (n=40) y hiposomatotropismo en el 2.6% (n=4), (Figura 6).



El grado de invasividad tumoral de acuerdo la clasificación de Hardy (Figura 7), fue la siguiente:

- ✓ Tumor de células nulas: Grado II (28.6%), grado III (48.6%), grado IV (22.9%).
- ✓ Gonadotropinoma: Grado II (10.7%), grado III (60.7%), grado IV (28.6%).
- ✓ Plurihormonal: Grado II (55.6%), grado III (22.2%), grado IV (22.2%).

Figura 7. Invasividad tumoral de acuerdo la clasificación de Hardy

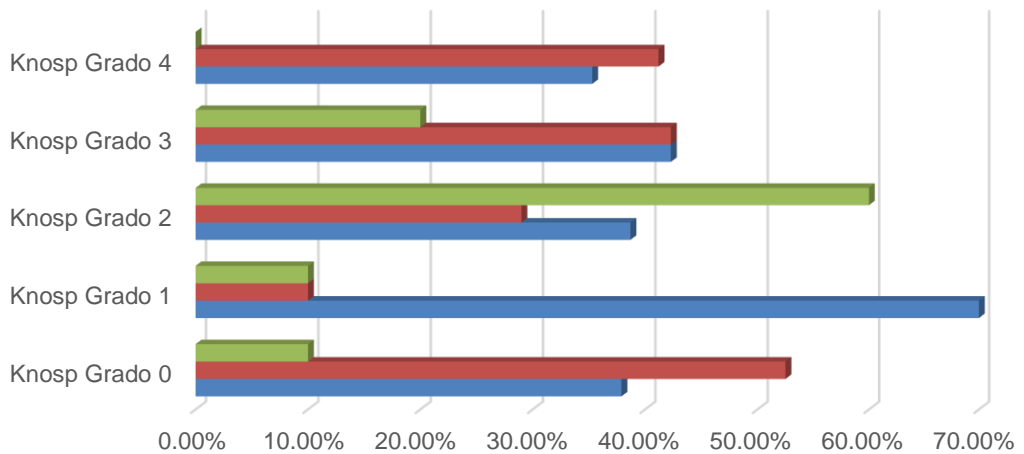


	Hardy Grado II	Hardy Grado III	Hardy Grado IV
■ Plurihormonales o silentes	55.60%	22.20%	22.20%
■ Gondotropinomas	10.70%	60.70%	28.60%
■ Tumor de células nulas	28.60%	48.60%	22.90%

El grado de invasividad tumoral de acuerdo la clasificación de Knosp (Figura 8) fue la siguiente:

- ✓ Tumor de células nulas: Grado 0 (37.9%), Grado 1 (70%), Grado 2 (38.7%), Grado 3 (42.3%), Grado 4 (35.3%).
- ✓ Gonadotropinoma: Grado 0 (52.5%), Grado 1 (10%), Grado 2 (29%), Grado 3 (42.3%), Grado 4 (41.2%).
- ✓ Plurihormonal: Grado 0 (10%), Grado 1 (10%), Grado 2(60%), Grado 3 (20%), Grado 4 (0%).

Figura 8. Invasividad tumoral de acuerdo la clasificación de Knosp



	Knosp Grado 0	Knosp Grado 1	Knosp Grado 2	Knosp Grado 3	Knosp Grado 4
Plurihormonales o silentes	10.00%	10.00%	60.00%	20.00%	0.00%
Gondotropinomas	52.50%	10.00%	29.00%	42.30%	41.20%
Tumor de células nulas	37.90%	70.00%	38.70%	42.30%	35.30%

La proporción del grado de invasividad de acuerdo a la clasificación de Hardy en términos generales fue la siguiente: Grado II (24.7%), Grado III (49.4%), Grado IV (25.9%).

La proporción del grado de invasividad de acuerdo a la clasificación de Knosp en términos generales fue la siguiente: Grado 0 (44.5%), Grado 1 (6.5%), Grado 2 (20 %), Grado 3 (17.4%), Grado 4 (11.6%).

La proporción del grado de invasividad a estructuras vecinas de acuerdo a la configuración lobulada en términos generales fue del 54.1% y 35.9% de configuración lobulada no presentó invasión a estructuras vecinas.

Los MAHNF de configuración no lobulada presentaron el 45.9 % de invasividad a estructuras vecinas y el 64.1% no presentaron invasividad a estructuras vecinas.

DISCUSION:

En los hallazgos más importantes que se reportaron en el presente estudio es la similitud con la literatura internacional. De acuerdo con Rogers A y Ntali G, la edad de presentación de los adenomas hipofisarios ocurre entre la cuarta y octava década de la vida, con dos picos de edad de incidencia, de 25 a 45 años y de 60 a 70 años; con un promedio de edad al diagnóstico de 58.9 años +/- 16.8 años, lo que corresponde a nuestro estudio con una mediana de edad de presentación de 58.5 años (RIC, 47-68), y también con mayor prevalencia en el sexo masculino en un 57.3%.

En cuanto a la presentación clínica de los adenomas hipofisarios, según Ntali G, los macroadenomas son los tumores con presentación clínica más frecuente debido al efecto de masa y al incremento de tamaño que llegan adquirir estas lesiones, entre los

principales síntomas destacan cefalea presente en el 19 al 75% en pacientes con tumores hipofisarios, defectos del campo visual, oftalmoplejías e hipopituitarismo; en nuestro estudio presente determinó similitud donde se documentó un 84.5% con déficit campimétrico, 68.4% presentó cefalea, el 49.7% como lesión supraselar que desplaza el quiasma óptico y 70.3% con invasión a estructuras adyacentes. Entre otras presentaciones, se reportó parálisis ocular con un 3.9%, datos clínicos de hipertensión endocraneana con 7.7% y apoplejía en el 8.1% de la población estudiada.

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, aquella lesión que mide 4 cm o más de diámetro y se presentó en el 35.5%, al momento del diagnóstico y en un 25.8% de los participantes, el MAHNF, se presentó como un incidentaloma.

En estudios realizados por Ntali G y Wass J, la prevalencia general de hipopituitarismo parcial en pacientes con AHNF, al momento del diagnóstico, oscila entre 37-85% y el panhipopituitarismo ocurre en 6 a 29% de los pacientes, el eje más comúnmente afectado es el eje GH que ocurre en un 61-100% de los pacientes, se observa hipogonadismo central en el 36-96% de los pacientes y la insuficiencia suprarrenal en el 17-62%. El hipotiroidismo central se presenta en el 80-81% y la presencia de diabetes insípida en el momento de la presentación clínica de adenomas hipofisarios no funcionantes es muy rara. Los resultados de nuestro estudio determinaron que el hipotiroidismo se presentó en el 45.2% de la población, hipogonadismo en el 33.5% de la población, hipocortisolismo en el 29.7% de la población y panhipopituitarismo en el 17.4% de la población. El 33.5 % no presentó ninguna deficiencia hormonal al momento del diagnóstico.

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 83.2% y sometidos a resección transcraneal en el 16.8%, como complicación postquirúrgica principal fue la fistula de líquido cefalorraquídeo después que se presentó en el 7.1% (n=9) de la población.

Por otro lado, en un estudio retrospectivo realizado por Nishioka y cols. correlacionaron los subtipos histológicos de 390 AHNF con hallazgos preoperatorios de resonancia magnética, descubriendo que las lesiones gigantes, la marcada invasión de los senos cavernosos y la configuración lobulada del tumor supraselar, eran significativamente más comunes entre los adenomas silenciosos de ACTH, GH, TSH y PRL que entre los adenomas de células nulas o adenomas gonadotropos. 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%. Correspondiente así a lo que Di leva A, reporta que hasta el 30% de los AHNF tienen células nulas, que en nuestro estudio nos documenta hasta 42.3%.

De acuerdo al grado de invasividad tumoral por clasificación de Hardy y Knosp los gonadotropinomas, al contrario que en lo establecido en la literatura internacional, comprenden el mayor grado de invasividad tumoral hasta en un 28.6 % grado IV de clasificación Hardy y un 41.2% grado 4 por clasificación de Knosp.

El diagnóstico actual de los pacientes al momento de finalizar el estudio es el siguiente: El 98.7% de la población estudiada está vivo, 90.3 % de los pacientes se encuentra estable y el 9.7% de los pacientes se encuentra en recurrencia de la enfermedad.

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, se documenta, que no hay una relación con la literatura internacional con los hallazgos encontrados en nuestro centro, ya que los tumores productores de gonadotropinas son considerados de mayor agresividad debido a que este tipo de tumores tienden a ser invasores y de configuración lobulada, lo que repercute en una mayor tasa de recurrencia. Ya que el tamaño de la muestra que se obtuvo es significativo, se puede establecer la posibilidad de que los pacientes que presenten tumores de estas mismas características, podrían beneficiarse de tratamientos adyuvantes de manera temprana y disminuir la tasa de recurrencia que nos incrementen el número de las reintervenciones por recurrencia, así como los riesgos de complicaciones trans y postquirúrgicas, y sobre todo la prevención de desenlaces fatales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rogers A, Karavitaki N, Wass J. A.H, (2014) Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. Department of Endocrinology, Oxford Centre for Diabetes.
- 2.-Ntali G, Wass J (2018) Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. Springer Nature
- 3.- Di Ieva A, Rotondo F, Syro L, Cusimano M, and Kovacs K, (2014) Aggressive pituitary adenomas: diagnosis and emerging treatments. Department of Neurosurgery, Hospital Pablo Tobón Uribe and Clínica Medellín. Nature Reviews Endocrinology.
- 4.- Øystese KA, Evang J and Bollerslev J, (2016) Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness. Department of Specialized Endocrinology, Oslo University Hospital. Springer
- 5.- Manojlovic-Gacic E, Engström B and Casar-Borota O, (2018). Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. Springer Pituitary
- 6.- Monsalves E, Larjani S, Loyola B, Juraschka K, Carvalh, (2014) Growth Patterns of Pituitary Adenomas and Histopathological Correlates. J Clin Endocrinol Metab.
- 7.- Lee MH, Lee JH, Seol HJ, Lee J, Kim JH, (2016) Clinical Concerns about Recurrence of Non-Functioning Pituitary Adenoma. Brain Tumor Res Treat
- 8.- 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.
- 9.- Mamelak A, Carmichael J, Park P, Bannykh S, Fan X, Bonert H, (2011) Atypical pituitary adenoma with malignant features. Springer Pituitary

- 10.- 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.
- 11.- Landeiro JA, Fonseca E, Cruz A, Fernandes G, (2015) Nonfunctioning giant pituitary adenomas: Invasiveness and recurrence. Surgical Neurology International
- 12.- 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.
- 13.- Camara R. (2012) Tumores hipofisarios no funcionantes: actualizacion 2012. Endocrinol Nutr.
- 14.- 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 Inmunohistochemical Profile. World Neurosurg. (2018)
- 15.-Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC and Stewart PM, (2001) Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands prospective Hypopituitary Study Group. Lancet.
- 16.-Lopes B, (2017) The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. Acta Neuropathol.

ANEXO 1. CLASIFICACIONES SEGÚN EL GRADO DE INVASIÓN TUMORAL

1. CLASIFICACIÓN DE HARDY

Según el grado de invasión 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
**INDICADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y RADIOLÓGICOS DE AGRESIVIDAD EN
ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES**

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 inmunohistoquímica.

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 recopilarán 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 seguirá 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

No autoriza que se tome la muestra.

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

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 1 ^a . 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)