



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
"CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"  
CURSO DE ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

**Adenoma hipofisarios no  
funcionantes: experiencia en el Centro  
Médico Nacional 20 de Noviembre**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:  
**DRA. DIANA MELISSA RUIZ URIBE**

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:  
**DRA. ADRIANA BALDERRAMA SOTO**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. A OCTUBRE DEL  
2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



## AGRADECIMIENTOS.

---

## **AGRADECIMIENTOS PERSONALES.**

---

## ÍNDICE.

---

AGRADECIMIENTOS.....	3
AGRADECIMIENTOS PERSONALES.....	4
ÍNDICE.....	5
RESUMEN.....	6
ABREVIATURAS.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
ANTECEDENTES.....	10
Etiopatogenia.....	10
Clasificación.....	10
Presentación Clínica.....	12
Diagnóstico.....	13
Tratamiento.....	13
Fármacos.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACION.....	16
HIPOTESIS.....	17
OBJETIVOS.....	18
OBJETIVO GENERAL.....	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
MÉTODOLOGÍA.....	19
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
POBLACIÓN.....	19
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	20
VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.....	20
METODOLOGÍA.....	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS.....	31

## RESUMEN.

---

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.

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 (RMN) 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. 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. 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.

La evidencia comentada muestra que: los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) son los segundos tumores hipofisarios más frecuentes. Se diagnostican cada vez más, como hallazgo incidental de un estudio de imagen por una enfermedad no hipofisaria, de tal manera que su prevalencia será considerable con el advenimiento de estudios de imagen de mayor definición y su uso más frecuente. Los AHNF que se expresan clínicamente se encuentran ya en un grado avanzado, con efectos de compresión de estructuras vecinas.

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre no hay un estudio descriptivo previo sobre este tipo de tumores hipofisarios, que haya evaluado las características de la presentación clínica, estudios hormonales, así como su evolución y experiencia en el manejo.

El presente estudio tiene como objetivo: Hacer un análisis retrospectivo de 10 años de pacientes con AHNF atendidos en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre por el servicio de endocrinología para describir las características clínicas y paraclínicas con el desenlace de seguimiento para las diferentes modalidades de tratamiento, tanto en los micros como macroadenomas, usando los datos capturados en las historias clínicas de los pacientes de un centro de endocrinología de tercer nivel.



## **ABREVIATURAS**

---

AHNF- adenomas hipofisarios no funcionantes

PRL- prolactina

GH- hormona de crecimiento

ACTH- hormona adrenocorticotrópica

FSH- hormona foliculoestimulante

LH- hormona luteinizante

## INTRODUCCIÓN

---

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) representan del 14% al 54% de los adenomas hipofisarios, se llaman así porque no producen ninguna hormona o síndrome de hipersecreción, sin embargo, presenta síntomas y signos relacionados con el efecto de masa de la lesión hipofisaria como cefalea y alteraciones visuales.

A pesar de ser los segundos tumores hipofisarios más frecuentes, los AHNF son los menos estudiados. Los AHNF son encontrados con frecuencia de manera incidental durante los estudios de imágenes realizados por razones no relacionadas y hasta un 25-55% de los adenomas hipofisarios son invasivos y algunos exhiben un comportamiento clínicamente agresivo, estos tumores generalmente, se consideran como aquellos con invasión masiva a los tejidos circundantes, crecimiento rápido, gran tamaño, tendencia a recurrir rápidamente, resistencia a los tratamientos convencionales y algunos pacientes desarrollan un desenlace fatal.

El tratamiento de elección para los AHNF es la cirugía transesfenoidal; aunque es frecuente que durante esta cirugía el tumor no pueda ser eliminado por completo. La tasa de recurrencia y persistencia de estos adenomas varía hasta el 49%, sin embargo, los factores clínicos predictivos asociados con la recaída, estudio endocrino preoperatorio, el seguimiento postoperatorio y el tratamiento de los remanentes o las recidivas siguen siendo controvertidos. La radioterapia adyuvante temprana o tardía es muy eficaz para controlar la recurrencia de los AHNF, pero asocia complicaciones potencialmente excesivas como hipopituitarismo, complicaciones vasculares o neoplasias secundarias. La reintervención está indicada en restos tumorales voluminosos que comprimen la vía óptica. Hasta la fecha, no se dispone de una terapia médica estandarizada para la AHNF recurrente, aunque la cabergolina y la temozolomida muestran resultados prometedores. Ya están disponibles las directrices sobre la gestión de las AHNF recurrentes.

La nueva clasificación de los tumores (OMS de 2017), basada en la inmunohistoquímica y la evaluación del factor de transcripción, identifica un grupo de variantes agresivas de AHNF que pueden beneficiarse de una terapia adyuvante más temprana. No obstante, los pacientes con ANHF presentan una esperanza de vida global reducida en gran parte debido al hipopituitarismo y la morbilidad relacionada con el tratamiento. El manejo del AHNF recurrente se beneficia de un trabajo en equipo multidisciplinario para brindar terapia individualizada y anticipar el deterioro.

Como conclusión se puede decir que los pacientes con adenomas hipofisarios constituyen una población heterogénea y requieren un enfoque individualizado motivo por el cual el propósito de este estudio es evaluar las características clínicas, bioquímicas, de imagen y de resultado de un gran grupo de pacientes con AHNF que había sido diagnosticado y tratado de manera multidisciplinaria en nuestro hospital en el período Enero 2010 a Diciembre del 2020.

## ANTECEDENTES.

---

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) son tumores benignos de la hipófisis anterior que se caracterizan por la ausencia de síntomas o signos derivados de la hipersecreción hormonal<sup>(1)</sup>. Su incidencia exacta es difícil de establecer, ya que depende del método empleado para detectarlos. Los adenomas hipofisarios representan el 15% de las neoplasias intracraneales primarias. Concretamente, los AHNF constituyen un 80% de todos los macroadenomas hipofisarios, ya que al no producir clínica por hipersecreción hormonal suelen diagnosticarse más tardíamente<sup>(2,3)</sup>.

### **Etiopatogenia**

Los adenomas hipofisarios están formados por células epiteliales neoplásicas de la hipófisis anterior. Son adenomas monoclonales benignos probablemente derivados de una alteración genética de células hipofisarias somáticas que da lugar a una expansión clonal.<sup>(4,5)</sup>

Son lesiones con un tiempo de duplicación habitualmente lento, aunque en ocasiones pueden comportarse de forma agresiva provocando compresión y/o invasión de estructuras vecinas.

Además, el riesgo de malignidad y comportamiento biológico agresivo en estos tumores, varía ampliamente según el tipo histológico y si los tumores se desarrollan en el contexto de un síndrome genético o son esporádicos<sup>(1)</sup>

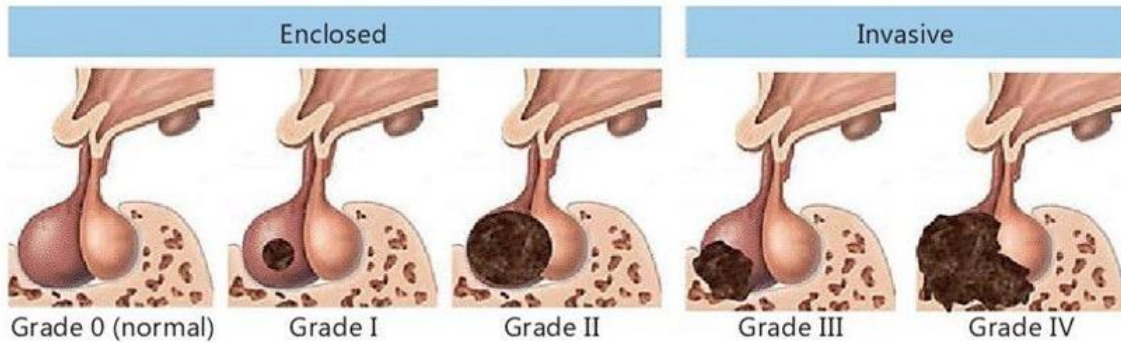
Los AHNF se caracterizan porque no producen hormonas o porque, si las producen, estas no originan clínica evidente, bien por ser defectuosas o en cantidades insuficiente.<sup>(5)</sup>

### **Clasificación**

Los adenomas hipofisarios tradicionalmente se habían clasificado de acuerdo con sus características de tinción con hematoxilina y eosina (HE) como acidófilas, basófilas y cromóforas. En general, los adenomas secretores de PRL y GH son acidófilos, mientras que los adenomas de ACTH son basófilos y AHNF son cromóforos tras la tinción con HE. Con la aparición de técnicas de inmunohistoquímica (IHC) cada vez más sofisticadas, podemos determinar la línea celular precisa del adenoma utilizando anticuerpos específicos contra las hormonas que producen las células. Más del 45% de AHNF muestran inmunotinción positiva para: subunidad así como para LH y/o FSH y por lo tanto son de hecho adenomas gonadotrópicos o gonadotropinomas<sup>(8-10)</sup>.

Actualmente se cuentan con 2 sistemas de clasificación radiológica de los NFPA

- 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.



### CLASIFICACIÓN DE HARDY

Grado 0: Apariencia hipofisaria normal

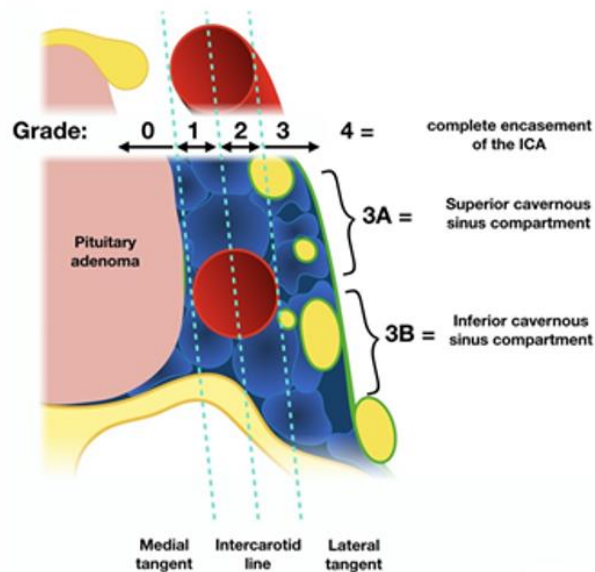
Grado I: Microadenoma menor de 10 mm limitado a la silla turca

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

Grado III: Invasión localizada de la silla turca

Grado IV: Invasión difusa de la silla turca

- 2) La clasificación de Knosp tiene en cuenta la invasión tumoral del seno cavernoso según el corte coronal.



### CLASIFICACIÓN DE KNOSP

Grado 0: no invade el seno cavernoso. 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 pero no sobrepasa la línea tangencial que une los dos centros de la carótida supra e intracavernosa.

Grado 2: 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 carotídea supracavernosa con la intracavernosa.

Grado 4: se caracteriza porque la carótida está totalmente englobada por el tumor.

En los últimos años, se ha intentado combinar la clasificación histológica e inmunohistoquímica con los signos radiológicos de invasión. <sup>(6,7)</sup>

### **Presentación Clínica**

La edad de presentación más habitual de estos tumores es entre 50-55 años y son ligeramente más frecuentes en varones.<sup>(11)</sup> Son lesiones detectadas cada vez con más frecuencia, como incidentalomas: hallazgos casuales encontrados en un estudio de imagen indicado por otro motivo. Así, hasta un 20-40% de los AHNF son hallazgos incidentales lo que está en relación con el amplio uso de las técnicas de imagen y su mayor precisión.<sup>(12)</sup> En función del tamaño, hablamos de microadenomas, cuando son tumores menores de 1 cm, o macroadenomas, cuando el tamaño es de 1 cm o superior y gigantes cuando el tamaño es superior a 4 cm.

En general, son lesiones benignas, aunque en algunos casos, sobre todo los macroadenomas, pueden comportarse agresivamente con invasión de estructuras vecinas.<sup>(13)</sup> La clínica observada en estos pacientes se debe principalmente al efecto masa y al hipopituitarismo, aunque va a variar dependiendo de la localización de la lesión y su crecimiento. La cefalea es un síntoma frecuente, que puede aparecer en más de la mitad de los casos. Se trata de una cefalea inespecífica, que no necesariamente guarda relación con el tamaño tumoral o la extensión supraselar. Se produce por el crecimiento de la propia lesión dentro de la estructura rígida del cráneo, así como por variaciones de la presión intraselar y la presión meníngea. También se pueden llegar a producir náuseas y vómitos como resultado del aumento de presión. <sup>(14-16)</sup>

Otro de los síntomas más comunes son las alteraciones visuales; concretamente, las alteraciones del campo visual provocadas por compresión del quiasma, estructura situada sobre la hipófisis que puede comprimirse si existe extensión supraselar. Los campos temporales son los que suelen afectarse inicialmente, de tal forma que la hemianopsia bitemporal es la alteración más común. En casos más graves se puede llegar a la ceguera por presión continuada sobre el sistema óptico (atrofia óptica).<sup>(18)</sup>

Ante la existencia de una masa hipofisaria es obligatorio la evaluación de la función hormonal, ya que esta puede verse afectada por la compresión del tejido hipofisario sano o por la interrupción de la comunicación entre hipotálamo e hipófisis. La frecuencia del hipopituitarismo varía en función de las series, entre un 30 y un 70%.<sup>(17,19)</sup> Los ejes afectados con más frecuencia (hasta un 70%) son el gonadal y el somatotropo, mientras que el eje tiroideo y adrenal se ve afectado en menos de un tercio de los pacientes.<sup>(20)</sup>

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de estas lesiones se basa, principalmente, en las técnicas de imagen, que pueden ser solicitadas por la sospecha de una lesión hipofisaria ante la presencia de clínica compatible; en otras ocasiones se detectarán incidentalomas en el contexto de una técnica de imagen realizada por otro motivo.<sup>(21)</sup> La técnica de elección es la resonancia magnética (RM) con contraste con gadolinio. Si existe una clara sospecha de tumor hipofisario se debe solicitar una RM centrada en la hipófisis que permite visualizar con precisión la región selar, el quiasma óptico, el tallo hipofisario y los senos cavernosos y esfenoidales. Tras la administración de contraste, los microadenomas suelen ser hipointensos en comparación con la hipófisis normal, mientras que los macroadenomas están más vascularizados y muestran una mayor afinidad por el gadolinio.<sup>(19,22)</sup>

## **Tratamiento**

### **Cirugía**

El principal tratamiento de los AHNF es la cirugía. En la inmensa mayoría de los pacientes la vía de elección es la transesfenoidal, ya que ha demostrado ser un método seguro, eficaz y bien tolerado.<sup>(22)</sup>

El objetivo primordial de la cirugía es lograr la resección completa del tumor, intentando preservar el tejido sano, lo cual se puede conseguir hasta en el 83% de los casos, dependiendo en gran medida de la experiencia del neurocirujano. En aquellos casos en los que exista invasión del seno cavernoso y en tumores de mayor tamaño, la resección completa será menos frecuente. Para evaluar la persistencia de restos tumorales tras la cirugía, se debe realizar una RM de control posterior a los 4 meses, ya que probablemente antes de este tiempo lo que se observen sean cambios postoperatorios que no nos permitan una correcta evaluación.<sup>(22-25)</sup>

La cirugía, aunque no sea completa, mejora tanto la cefalea como los defectos visuales, en cuanto a los cambios de la función hipofisaria, existen diferentes resultados, ya que van a depender del tamaño tumoral y del tiempo de evolución de la lesión.<sup>(26,27)</sup>

### **Radioterapia**

El papel de la radioterapia en el tratamiento de estos tumores es considerada como la segunda línea de tratamiento después de la falla de cirugía o como terapia adjunta. En algunos estudios, se ha observado su papel protector frente a la recidiva tumoral, mientras que otros no han confirmado los mismos resultados. Algunos autores recomiendan la RDT de forma rutinaria cuando existen restos tras la cirugía; mientras que otros la utilizan de forma más selectiva en situaciones con larga esperanza de vida y crecimiento significativo de los restos.<sup>(22)</sup>

## **Radiocirugía**

La radiocirugía puede administrarse de diferentes formas:

- a) una única dosis mediante acelerador lineal modificado: con acelerador lineal de fotones rayos X y guía estereotáxica.
- b) mediante Gammaknife: con Cobalto-60 y guía estereotáxica.
- c) CyberKnife: acelerador línea lde fotones rayos X y máscara esterotáxica que permite hipofraccionamiento en 3–5 sesiones.

En adenomas no funcionantes residuales o recurrentes se consigue control del volumen tumoral en más del 90% de los casos a partir de los 5 años de seguimiento. Los efectos a largo plazo sobre la función hipofisaria y la función visual no se han podido establecer debido a que la mayoría de los estudios todavía tienen un seguimiento corto. Pero comienzan a describirse aumento en los déficits de hormonas hipofisarias en más del 40% de pacientes, tras 5 años de su administración, que parecen ser más frecuentes en jóvenes.<sup>(28,29)</sup>

## **Radioterapia estereotáxica fraccionada**

La radioterapia estereotáxica fraccionada FSRT se administra como la RT convencional, en 25–30 sesiones (dosis diarias de 2Gy, hasta llegara 48–54 Gy) o bien en hipofraccionamiento en 3–5 sesiones, mediante acelerador lineal de fotones rayos X y guías o máscaras estereotáxicas recolocables. Consigue controlar la progresión del tumor en más del 95% de pacientes a partir de los 5 años de seguimiento.<sup>(28,29)</sup>

## **Fármacos**

Los fármacos agonistas dopaminérgicos, los análogos de somatostatina y los análogos de GnRH pueden producir reducciones modestas de los tumores en unos pocos pacientes, pero su escasa eficacia impide que sean tratamiento de primera línea.<sup>(17)</sup>

La combinación de cabergolina y análogos de somatostatina en un estudio realizado con 10 pacientes condujo a la reducción de defectos visuales en un 30%. Pero se requieren estudios con mayor número de pacientes.<sup>(13)</sup>

En el caso de la temozolamida, estudios recientes han demostrado que la respuesta a dicho fármaco depende de la inmunexpresión de O6-metilguanina ADN metiltransferasa (MGMT). En un macroadenoma no funcionante tratado con temozolamida se obtuvo una reducción tumoral del 55%(máxima tras 10ciclos). El tejido tenía escasa positividad para MGMT y una expresión de antígeno de proliferación celular ki-67 de 2%.<sup>(30-32)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

---

En Centro Médico Nacional 20 de Noviembre anualmente se atiende a una gran cantidad de pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes; su prevalencia es considerable mas alta con el advenimiento de estudios de imagen de mayor definición y su uso más frecuente. Dada su falta de secreción hormonal y su crecimiento insidioso, en su mayoría se manifiestan tardíamente con síntomas neurológicos por efecto de masa, principalmente alteración del campo visual. Sin embargo, no hay un estudio descriptivo previo sobre este tipo de tumores que haya evaluado las características de la presentación clínica, estudios hormonales, de imagen, así como su evolución y experiencia en el manejo en el CMN 20 de Noviembre.

Por lo tanto, nuestra pregunta de investigación es: ¿Cuáles son las características de los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

La identificación de las carasteristicas de estos pacientes nos permitirá conocer de mejor manera la asociación entre factores de evolución y pronóstico; así como la experiencia en el manejo y tratamiento de los pacientes.



## JUSTIFICACION

---

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) son los segundos tumores hipofisarios más frecuentes. Se diagnostican cada vez más, como hallazgo incidental de un estudio de imagen por una enfermedad no hipofisaria, de tal manera que aunque se dispone de pocos datos sobre el tratamiento de estos tumores asintomáticos y descubiertos de forma incidental, existe una tendencia hacia un enfoque conservador. Sin embargo, no existe un algoritmo de seguimiento establecido y las pautas generalmente se basan en la experiencia clínica.

El tratamiento de primera elección, principalmente en adenomas con compromiso visual o crecimiento, es generalmente la cirugía por vía transnasal. Dado que estos tumores pueden ser localmente invasivos, la cirugía suele dejar remanentes, los cuales pueden crecer a mediano o largo plazo en una proporción importante de pacientes.

## **HIPOTESIS.**

---

Es un estudio descriptivo en el que se va a recolectar información y no requiere hipótesis.

## **OBJETIVOS.**

---

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características de los pacientes con AHNF atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Para alcanzar este objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- a) Describir las características demográficas de los pacientes con AHNF.
- b) Describir las características clínicas en el momento del diagnóstico de los pacientes con AHNF
- c) Determinar la frecuencia de hipopituitarismo preoperatorio y postoperatorio de los pacientes con AHNF.
- d) Describir la respuesta al tratamiento quirúrgico de los pacientes con AHNF.
- e) Describir la respuesta al tratamiento con radioterapia de los pacientes con AHNF.
- f) Describir la evolución de los pacientes con AHNF.

## MÉTODOLÓGÍA.

---

### TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Diseño: observacional, longitudinal, retrolectivo y analítico.

### POBLACIÓN

Pacientes con un expediente clínico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de AHNF en seguimiento por el servicio de Endocrinología del 2010 al 2020. La ejecución del estudio se realizará del 01 de Abril al 30 de Julio del 2021.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se solicitaron los expedientes de Enero del 2010 a Diciembre del 2020 de pacientes con tumor hipofisiario registrados en el departamento de archivo clínico, dado que no hay una clave específica para AHNF del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se realizó una depuración de los tumores hipofisarios: tumor benigno, maligno de la hipófisis, otras formas de hiperfunción de la hipófisis, tumor de evolución incierta en hipófisis y conducto craneofaríngeo, tumor hipofisiario de comportamiento incierto e hipofisectomía. Los términos previos incluyeron a los tumores hipofisarios diferentes de los claramente funcionantes (cushing, acromegalia, prolactinoma, tirotropoma).

Debido a que es un estudio retrospectivo exploratorio descriptivo y dentro del servicio de endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre no se tiene ningún registro (base de datos) del número de caso de AHNF que se atienden al año; el tamaño de muestra se calculó con la fórmula para una población finita, para incluir una muestra representativa de casos de ésta patología que nos permita observar todas las características clínicas del diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes.

Una vez realizado la identificación del número total de casos se realizó el cálculo de la muestra con la siguiente fórmula:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N}\right)}$$

Si el número de casos promedio de AHNF al año es de 15, se tendrán al menos 150 pacientes en total y por lo tanto la muestra representativa con el número mínimo de casos será de 109 con intervalo de confianza de 95% y un margen de error del 5%.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Hombres y mujeres.
- Diagnóstico de adenoma hipofisiario no funcinante confirmado por médico endocrinólogo.
- Mayores a 18 años de edad al momento del diagnóstico.
- Pacientes con diagnóstico de macroadenoma de hipófisis no funcional que cuenten con un estudio hormonal completo (TSH, T4L, PRL, FSH, LH, ACTH, GH) al diagnóstico y posterior a la cirugía.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de macroadenoma de hipófisis no funcional que no cuenten con un estudio hormonal completo (TSH, T4L, PRL, FSH, LH, ACTH, GH) al diagnóstico y posterior a la cirugía.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente clínico incompleto para el análisis.

## VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION 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
GENERO	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 dicotómica	Nominal	Tamaño del adenoma hipofisarios correspondiente.	Tipo de adenoma según el reporte de la IHQ.	1= Micro 2= Macro

HIPERTENSION ENDOCRANEANA	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 dirioido	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 oftalmología	0= No 1= si
PARALISIS OCULOMOTORA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Alteración en los movimientos oculares debido a afectación de los nervios de cráneo 111, I V, 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
INCIDENTALOMA	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 asintomatico y el diagnostico de adenoma fue incidental	0= No 1= si
HIPOTIROIDISMO CENTRAL	Cualitativa dicotómica	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 TSH y TRH	0= Negativo 1= Positivo

HIPOSOMATOTR OPISMO CENTRAL	Cualitativa dicotómica	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= Negativo 1= Positivo
HIPOGONADISMO HIPOGONADO TROPICO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Disminución en la producción de la hormona estrógenos / progesterona o testosterona por deficiencia o ausencia de LH o FSH por afección hipofisaria o deficiencia de GnRH por afección hipotalámica	Se registra en cada consulta el valor	0= Negativo 1= Positivo
HIPOCORTISOLIS MO CENTRAL	Cualitativa dicotómica	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
HIPERPROLACTIN EMIA	Cualitativa dicotómica	Nominal	Aumento en la producción de prolactina por disrupción de la vía dopaminérgica por efecto compresivo del tumor. Se considera elevada si las concentraciones PAL son mayores de 30 ng/dL.	Se registra en cada consulta el valor de prolactina.	0= No 1= si

PANHIPOPITUITARISMO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Disminución o ausencia de la producción de 2 o más hormonas secretadas por la hipófisis 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.	Cualitativa 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
--------------------	--------------------	--------	--------------------------------------	---	---

## METODOLOGÍA

Se identificaron y seleccionaron a través del expediente electrónico los pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisiario no funcionante atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del periodo del 2010 al 2020, que cumplieron con los criterios de selección.

Se recabó la siguiente información a través de un instrumento de recolección de datos:

- Datos sobre el diagnóstico de adenoma hipofisiario no funcionante: meses del inicio del padecimiento, cuadro clínico y fecha de diagnóstico.
- Terapias relacionadas y procedimientos para adenoma hipofisiario no funcionante durante el periodo de observación: cirugía hipofisaria, tratamiento farmacológico y radioterapia.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se estableció la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con  $\chi^2$  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 utilizó la 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 utilizó la prueba de Wilcoxon.

Se usó el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 26 para analizar los datos. Un IC al 95% que no atravesase la unidad y un valor de  $p < 0.05$  se determinaron como una significancia estadística.

## RESULTADOS.

En el estudio se incluyeron 120 pacientes; la mediana de edad de los pacientes al momento del estudio fue de 49 años (Rango= 10-77) y una media de 49.17 años (S.D= 12.44); el 82% de los pacientes incluidos fueron mujeres y el 31.7% hombres. Se denomina adenoma gigante aquella lesión que mide 4 cm o más de diámetro siendo el 10.8% (13 pacientes) la proporción encontrada en nuestra población, el 75.8% de los pacientes presentaba un tipo de adenoma macro (91 pacientes) y 13.3% un adenoma micro (16 pacientes). El 20% de los participantes, presentó algún incidentaloma y el 77.5% no lo reportó. Entre las principales manifestaciones clínicas iniciales de los participantes se documentó un 65% con déficit campimétrico, 40% presentó cefalea, entre otras presentaciones clínicas, se reportó parálisis ocular con un 6.7% y apoplejía en el 8.3% de la población estudiada (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Características generales</b>	
Variable	Total N= 120
<b>Género</b>	
Masculino	31.7 (38/120)
Femenino	68.3 (82/120)
<b>Edad Dx (años)</b>	
Media ± SD	49.17 ± 12.44
Median (Rango)	49 (10 - 77)
<b>Tipo de adenoma</b>	
Micro	13.3 (16/120)
Macro	75.8 (91/120)
Gigante	10.8 (13/120)
<b>Cefalea</b>	
Negativo	11.7 (14/120)
Positivo	40 (48/120)
No reportado	48.3 (58/120)
<b>Deficit capimetrico</b>	
Negativo	24.2 (29/120)
No reportado	10.8 (13/120)
Positivo	65 (78/120)
OD	20.5 (16/78)
OI	20.5 (16/78)
Ambos	59 (46/78)
<b>Paralisis oculomotora</b>	
Negativo	7.5 (9/120)
Positivo	6.7 (8/120)
No reportado	85.8 (103/120)
<b>Apoplejia hipofisiaria</b>	
Negativo	9.2 (11/120)
Positivo	8.3 (10/120)
No reportado	82.5 (99/120)
<b>Incidentaloma</b>	
Negativo	2.5 (3/120)
Positivo	20 (24/120)
No reportado	77.5 (93/120)

El 32.5% (n= 39) de los pacientes recibieron al menos una cirugía, el 31.7 % (n= 39) de los pacientes se sometieron a una segunda cirugía por la lesión, el 10.8 % (n=13) se sometieron a una tercera

cirugía, el 6.7 % (n=8) se sometieron a una cuarta cirugía, el 1.7% (n=2) se sometió a una quinta cirugía y el 16.7% (n=20) de los pacientes no se sometió a un evento quirúrgico.

El 50% (n=60) de los pacientes, se sometieron a radioterapia como tratamiento coadyuvante.

Las características tumorales al momento del diagnóstico fueron un volumen tumoral inicial en milímetros cúbicos tuvo una media de 1875.47 mm<sup>3</sup> (SD= 14067.90) y la invasión al seno cavernoso en un 51.7% de los casos. Respecto al tipo de cirugía que recibieron los pacientes por primera vez y como parte del tratamiento, se realizó resección transesfenoidal y sometidos a resección transcraneal. De acuerdo a la evolución clínica una o más de una cirugía fueron realizadas en la población estudiada (Tabla 2).

Las características tumorales posterior a la cirugía y la radioterapia fue un volumen tumoral al seguimiento en milímetros cúbicos tuvo una mediana de 3924.45 mm<sup>3</sup> (Rango= 0 - 63000). La delta de cambio del volumen tumoral al Dx – el volumen tumoral al seguimiento tuvo una mediana de 10.99 (-99680 / 45696).

<b>Tabla 2. Características clínicas de CX</b>	
<b>Variable</b>	<b>Total N= 120</b>
<b>Cx</b>	
Externo	18.3 (22/120)
Interno	71.7 (86/120)
NR	10 (12/120)
<b>Invasión al seno cavernoso</b>	
Negativo	31.7 (38/120)
Positivo	51.7 (62/120)
No reportado	16.7 (20/120)
<b>RNM_Dx</b>	
Media ± SD	8175.47 ± 14067.90
Median (Rango)	1870.50 (0 - 100000)
<b>Cirugías</b>	
Media ± SD	1.63 ± 1.18
Median (Rango)	2 (0 - 5)
<b>RNM_seguimiento</b>	
Media ± SD	7194.07 ± 10213.39
Median (Rango)	3924.45 (0 - 63000)
<b>ΔRNM</b>	
Media ± SD	-2060.51 ± 15436.90
Median (Rango)	-10.99 (-99680 - 45696)

En cuanto a las deficiencias hormonales:

-Al momento de diagnóstico de adenoma hipofisario el hipotiroidismo se presentó en el 10.8%, hiposomatotropismo en 5.8%, hipogonadismo en el 23.3%, hipocortisolismo en el 9.2% de la población, hiperprolactinemia en el 80% de la población, Diabetes insípida en 0.8% (1 paciente) e hipopituitarismo en 4.2% (Tabla 3).

-Desarrolladas posterior a la cirugía el hipotiroidismo se presentó en el 51.7%, hiposomatotropismo en 35%, hipogonadismo en el 43.3%, hipocortisolismo en el 28.3% de la población,

hiperprolactinemia en el 52.5% de la población, Diabetes insípida en 8.3%, hipopituitarismo en 45% y panhipopituitarismo en 7.5% de los casos (Tabla 3).

-Desarrolladas posterior a la radioterapia el hipotiroidismo se presentó en el 3.3%, hiposomatotropismo en 10.8%, hipogonadismo en el 6.7%, hipocortisolismo en el 11.7% de la población, hiperprolactinemia en el 6.7% de la población, hipopituitarismo en 5% y panhipopituitarismo en 0.8% de los casos (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Deficiencias hormonales</b>			
<b>Variable</b>	<b>Central</b>	<b>PO</b>	<b>RT</b>
	<b>% (n/N)</b>	<b>% (n/N)</b>	<b>% (n/N)</b>
<b>Hipotiroidismo</b>			
Negativo	89.2 (107/120)	28.3 (34/120)	9.2 (11/120)
Positivo	10.8 (120)	51.7 (62/120)	3.3 (4/120)
Sin Cx y/o RT	--	14.2 (17/120)	48.3 (58/120)
<b>Hiposomatotropismo</b>			
Negativo	94.2 (113/120)	45.8 (55/120)	20.8 (25/120)
Positivo	5.8 (7/120)	35 (42/120)	10.8 (13/120)
Sin Cx y/o RT		15.8 (19/120)	49.2 (59/120)
<b>Hipogonadismo hipogonadotropico</b>			
Negativo	76.7 (92/120)	23.3 (28/120)	7.5 (9/120)
Positivo	23.3 (28/120)	43.3 (52/120)	6.7 (8/120)
Sin Cx y/o RT	--	15.8 (19/120)	49.2 (59/120)
<b>Hipocortisolismo</b>			
Negativo	90.8 (109/120)	50.8 (61/120)	20 (24/120)
Positivo	9.2 (11/120)	28.3 (34/120)	11.7 (14/120)
Sin Cx y/o RT	--	15.8 (19/120)	49.2 (59/12)
<b>Hiperprolactinemia</b>			
Negativo	20 (24/120)	30.8 (37/120)	41.7 (50/120)
Positivo	80 (96/120)	52.5 (63/120)	6.7 (8/120)
Sin Cx y/o RT	--	15.8 (19/120)	50.8 (61/120)
<b>DI</b>			
Negativo	99.2 (119/120)	77.5 (93/120)	--
Positivo	0.8 (1/120)	8.3 (10/120)	--
Sin Cx y/o RT	--	14.2 (17/120)	--
<b>Hipopituitarismo</b>			
Negativo	77.5 (93/120)	30.8 (37/120)	15 (18/120)
Positivo	22.5 (27/120)	35.8 (43/120)	5 (6/120)
0	65 (78/120)	15.8 (19/120)	29.2 (35/120)
1	13.3 (16/120)	14.2 (17/120)	9.2 (11/120)
2	10.8 (13/120)	25 (30/120)	5 (6/120)
3	5 (6/120)	16.7 (20/120)	1.7 (2/120)
4	0.8 (1/120)	8.3 (10/120)	1.7 (2/120)
5	0 (0/120)	1.7 (2/120)	0 (0/120)
Sin Cx y/o RT	--	18.3 (22/120)	53.3 (64/120)
<b>Panhipopituitarismo</b>			
Negativo	--	79.5 (95/120)	50 (60/120)
Positivo	--	7.5 (9/120)	0.8 (1/120)
Sin Cx y/o RT	--	13.3 (16/120)	49.2 (59/12)

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 5.2 años y el diagnóstico actual de los pacientes al momento de finalizar el estudio es el siguiente: El 20% de la población estudiada está vivo con enfermedad estable, 72.5% de los pacientes con pérdida de seguimiento y el 7.5% de los pacientes

se encuentra en alta medica con una mediana de sobrevida global de 132 meses (11 años) (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Características clínicas de seguimiento</b>	
<b>Variable</b>	<b>Total</b>
	<b>N= 120</b>
<b>RT</b>	
Negativo	50 (60/120)
Positivo	50 (60/120)
<b>Seguimiento residual</b>	
Negativo	7.5 (9/120)
Positivo	75 (90/120)
No reportado	17.5 (21/120)
<b>Estatus pacientes</b>	
Estable	20 (24/120)
Sin Seguimiento	72.5 (87/120)
Alta	7.5 (9/120)
<b>Sobrevida global (Meses)</b>	
Media ± SD	133.50 ± 77.02
Median (Rango)	132 (12 - 384)

Se realizó un análisis para comparar el volumen tumoral de acuerdo a los pacientes que tuvieron radioterapia e invasión en el seno cavernoso. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos debido a que el volumen tumoral al diagnóstico, así como al seguimiento y se encontró que el volumen tumoral es mayor en los pacientes que recibieron radioterapia y tenía invasión en los senos cavernosos comparado con el volumen de los pacientes que no tenían invasión y tampoco recibieron radioterapia (Tabla 5).

<b>Tabla 5. Volúmen tumoral</b>					
<b>Variable</b>	<b>Sin RT- Sin Invasión</b>	<b>RT - Invasión</b>	<b>RT - Sin Invasión</b>	<b>Sin RT- Invasión</b>	<b>P</b>
	n= 16	n=50	n=13	n=23	
<b>RNM_Dx</b>					
Media ± SD	1272.7 ± 1910.5	9785.3 ± 12816.24	7261.7 ± 9350.6	11654.71 ± 21366.19	0.061
Median (Rango)	274.5 (2.90 - 5508)	3960 (7.50 - 43956)	2856 (11.20 - 27300)	3402 (0.00 - 100000)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>RNM_seguimiento</b>					
Media ± SD	2021.78 ± 2920.90	8268.5 ± 11049.8	4650.15 ± 4996.7	9894.3 ± 12408.9	0.067
Median (Rango)	675 (0.63 - 10374)	5232 (0.00 - 63000)	2464 (4.00 - 15288)	6384 (0.00 - 45696)	<b>0.013</b>
<b>P</b>	0.352	0.792	0.388	0.733	

## DISCUSIÓN.

---

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) son los segundos tumores hipofisarios más frecuentes. Se diagnostican cada vez más, como hallazgo incidental de un estudio de imagen por una enfermedad no hipofisaria, de tal manera que aunque se dispone de pocos datos sobre el tratamiento de estos tumores asintomáticos y descubiertos de forma incidental, existe una tendencia hacia un enfoque conservador. Sin embargo, no existe un algoritmo de seguimiento establecido y las pautas generalmente se basan en la experiencia clínica. El tratamiento de primera elección, principalmente en adenomas con compromiso visual o crecimiento, es generalmente la cirugía por vía transnasal. Dado que estos tumores pueden ser localmente invasivos, la cirugía suele dejar remanentes, los cuales pueden crecer a mediano o largo plazo en una proporción importante de pacientes

El objetivo del estudio fue describir las características de los pacientes con AHNF atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. De los hallazgos más importantes que se encontraron 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 no corresponde a nuestro estudio con una mediana de edad de presentación de 49 años y también con mayor prevalencia en el sexo femenino.

En cuanto a las características clínicas de los AHNF, los macroadenomas tienen mayor presentación de afectaciones clínicas o con mayor frecuencias debido al tamaño del tumor o las lesiones; entre los principales síntomas destacan cefalea, defectos del campo visual, oftalmoplejías e hipopituitarismo. En este estudio se encontraron resultados similares a los presentados en la literatura y los AHNF pueden extenderse de forma extraselar al seno esfenoidal y cavernoso. Los resultados de nuestro estudio determinaron que el hipotiroidismo se presentó en el 57.5% de la población, hipogonadismo en el 35.8% de la población, hipocortisolismo en el 32.5% de la población.

## **CONCLUSIONES.**

---

En Centro Médico Nacional 20 de Noviembre anualmente se atiende a una gran cantidad de pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes; su prevalencia es considerable mas alta con el advenimiento de estudios de imagen de mayor definición y su uso más frecuente.

La mayoría de los pacientes con macroadenomas son diagnosticados de manera tardía y presentan mayor cantidad de afectaciones visuales y mayor sintomatología. La afección endocrina fue dado principalmente por los macroadenomas al diagnóstico en los AHN como el hipogonadismo, hiperprolactinemia e hipotiroidismo.

Dado el diseño retrospectivo del estudio y es muy probable que se infraestime la frecuencia de las afecciones endocrinas debido a que en muchos casos la información no fue registrada en los expedientes clínicos.

Este es el primer estudio de la institucion que evalua las características de pacientes con AHNF por lo que la identificación de las características de estos pacientes permitirá conocer de mejor manera la asociación entre factores de evolución y pronóstico; así como la experiencia en el manejo y tratamiento de los pacientes.

## REFERENCIAS.

---

1. Yavropoulou MP, Tsoi M, Barkas K, Kaltsas G, Grossman A. The natural history and treatment of non-functioning pituitary adenomas (non-functioning PitNETs). *Endocr Relat Cancer*. 2020 Oct;27(10):R375-R390.
2. Pérez-López C, Palpán AJ, Abenza-Abildúa MJ, Zamarrón A, Alfonso C, Álvarez-Escolá C, Lecumberri B, Isla A. Adenomas hipofisarios no funcionantes: epidemiología, clínica y evolución posquirúrgica [Non-functioning pituitary adenomas: epidemiology, clinical and postoperative outcome]. *Rev Neurol*. 2020 Sep 1;71(5):163-170. Spanish.
3. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):111-118.
4. Zatelli MC. Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):130-137.
5. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Aug-Sep;64(7):384-395. English, Spanish.
6. Aghi MK, Chen CC, Fleseriu M, Newman SA, Lucas JW, Kuo JS, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas: executive summary. *Neurosurgery*. 2016;79(4):521–3.
7. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521–35.
8. Ferreira JE, de Mello PA, de Magalhães AV, Botelho CH, Naves LA, Nosé V, Schmitt F. Caracterização clínica e imunoistoquímica dos adenomas clinicamente não-funcionantes de hipófise [Non-functioning pituitary adenomas: clinical features and immunohistochemistry]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Dec;63(4):1070-8. Portuguese.
9. Manojlovic-Gacic E, Engström BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):119-129.
10. Delgado-López PD, Pi-Barrio J, Dueñas-Polo MT, Pascual-Llorente M, Gordón-Bolaños MC. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. *Clin Transl Oncol*. 2018 Oct;20(10):1233-1245.



11. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones (Athens)*. 2020 Jun;19(2):145-155.
12. Mayson SE, Snyder PJ. Silent pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Mar;44(1):79-87
13. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):145-153..
14. Langlois F, Lim DST, Varlamov E, Yedinak CG, Cetas JS, McCartney S, Dogan A, Fleseriu M. Clinical profile of silent growth hormone pituitary adenomas; higher recurrence rate compared to silent gonadotroph pituitary tumors, a large single center experience. *Endocrine*. 2017 Dec;58(3):528-534. doi: 10.1007/s12020-017-1447-6. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29043561.
15. Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F et al (2016) Sellar masses: an epidemiological study. *Can J Neurol Sci* 43(2):291–297
16. Slavinsky, P.T.; Cervio, A.; Sevlever, G.; Arakaki, N.; Antico, J.; Katz, D.A. Adenomas no funcionantes: análisis retrospectivo de 202 pacientes / Non-functional adenomas: retrospective analysis of 202 patients. *Rev. argent. endocrinol. metab* ; 55(2): 11-20, jun. 2018.
17. Vargas G, Gonzalez B, Ramirez C, Ferreira A, Espinosa E, Mendoza V, Guinto G, Lopez-Felix B, Zepeda E, Mercado M. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:756069.
18. Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MF, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):554–61.
19. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Aghi MK, Zada G. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E527-9.
20. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol*. 2011 Mar;102(1):129-38.

21. Pérez-López C, Álvarez-Escolá C, Isla Guerrero A. Therapeutic approach to non-functioning pituitary adenomas. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jan 13;S0025-7753(20)30854-X. English, Spanish.
22. Alameda Hernando C, Lahera Vargas M, Varela Da Costa C. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes [Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas]. *Endocrinol Nutr*. 2010 Feb;57(2):71-81. Spanish.
23. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019 Aug;22(4):422-434.
24. Wang M, Jiang Y, Cai Y, Wu H, Peng Y. Subclinical hemorrhagic nonfunctioning pituitary adenoma: pituitary gland function status, endoscopic endonasal transsphenoidal surgery, and outcomes. *Br J Neurosurg*. 2020 Sep 8:1-7.
25. Kim JH, Lee JH, Lee JH, Hong AR, Kim YJ, Kim YH. Endoscopic Transsphenoidal Surgery Outcomes in 331 Nonfunctioning Pituitary Adenoma Cases After a Single Surgeon Learning Curve. *World Neurosurg*. 2018 Jan;109:e409-e416.
26. Negm HM, Al-Mahfoudh R, Pai M, Singh H, Cohen S, Dhandapani S, Anand VK, Schwartz TH. Reoperative endoscopic endonasal surgery for residual or recurrent pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2017 Aug;127(2):397-408.
27. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*. 2012 Mar;15(1):71-83.
28. Hasegawa T, Shintai K, Kato T, Iizuka H. Stereotactic Radiosurgery as the Initial Treatment for Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. 2015 Jun;83(6):1173-9.
29. Sadik ZHA, Voormolen EHJ, Depauw PRAM, Burhani B, Nieuwlaat WA, Verheul J, Leenstra S, Fleischeuer R, Hanssens PEJ. Treatment of Nonfunctional Pituitary Adenoma Postoperative Remnants: Adjuvant or Delayed Gamma Knife Radiosurgery? *World Neurosurg*. 2017 Apr;100:361-368. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.028. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28108427.
30. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, Ceccato F, Curtò L, De Marinis L, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol*. 2016;126(3):519–25

31. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, Ceccato F, Curtò L, De Marinis L, Iacovazzo D, Lombardi G, Mantovani G, Mazza E, Minniti G, Nizzoli M, Reni M, Scaroni C. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol.* 2016 Feb;126(3):519-25.
32. Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, Rasmussen ÅK, Johannsson G, Hoybye C, van der Lely AJ, Petersson M, Ragnarsson O, Burman P. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1689-98.