



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**EPIDEMIOLOGÍA, PERFIL CLÍNICO Y TRATAMIENTO DE LOS  
ADENOMAS HIPOFISARIOS**

EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PROFILE AND TREATMENT OF  
PITUITARY ADENOMA

**Autor/a:** Ana López Martínez

**Director/es:** Fernando Pazos Toral

**Santander, Junio 2022**

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	2
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
A. CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	4
EPIDEMIOLOGÍA .....	4
CLASIFICACIÓN .....	4
B. PRESENTACIÓN Y CLÍNICA .....	11
CLÍNICA.....	12
C. TRATAMIENTO.....	13
Tratamiento quirúrgico .....	13
Tratamiento médico.....	14
Radioterapia .....	15
D. COMPLICACIONES Y SECUELAS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	15
COMPLICACIONES .....	16
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	17
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	17
<b>5. RESULTADOS</b> .....	18
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	22
<b>7. CONCLUSIÓN</b> .....	24
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	25
<b>9. AGRADECIMIENTOS</b> .....	27

## 1. RESUMEN

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas que se originan a partir de las células parenquimatosas de la hipófisis anterior. El efecto de masa tumoral puede causar cefaleas, déficits visuales por compresión del quiasma óptico e hipopituitarismo parcial o total. Los adenomas hipofisarios secretores de hormonas pueden causar distinta sintomatología y síndromes específicos según el tipo de hormona, como la enfermedad de Cushing o la acromegalia. La resección transesfenoidal endoscópica es la opción de tratamiento preferida para la mayoría de los adenomas hipofisarios sintomáticos o crecientes, a excepción de los prolactinomas que, por lo general, pueden tratarse médicamente con agonistas de la dopamina como la cabergolina.

En este estudio retrospectivo analizaremos una muestra de 20 pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal para la resección del adenoma hipofisario en el año 2021 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). También analizaremos su posterior seguimiento, viendo así la evolución tras el procedimiento quirúrgico y las tasas de recurrencia.

## ABSTRACT

Pituitary adenomas are benign neoplasms that originate from the parenchymal cells of the anterior pituitary gland. The tumor mass effect can cause headaches, visual deficits due to compression of the optic chiasm and partial or total hypopituitarism. Hormone-secreting pituitary adenomas can cause different symptoms and specific syndromes depending on the type of hormone, such as Cushing's disease or acromegaly. Endoscopic transsphenoidal resection is the preferred treatment option for most symptomatic or enlarging pituitary adenomas. In exception prolactinomas, which can usually be treated medically with dopamine agonists such as cabergoline.

In this retrospective study we will analyze a sample of 20 patients who underwent transsphenoidal surgery for pituitary adenoma resection in 2021 at the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV). We will also analyze their subsequent follow-up, thus seeing the evolution after the surgical procedure and the recurrence rates.

# EPIDEMIOLOGÍA, PERFIL CLÍNICO Y TRATAMIENTO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

## 2. INTRODUCCIÓN

La hipófisis es uno de los componentes fundamentales del sistema endocrino para el control del metabolismo, la homeostasis, el crecimiento, la reproducción y la lactancia. Esta glándula compuesta por dos lóbulos permanece alojada en la silla turca situada en la base del cráneo y tiene varias partes:

- Adenohipófisis o hipófisis anterior. Está compuesta por cinco grupos celulares: los lactotrofos (sintetizan prolactina (PRL)), los somatotrofos (elaboran la hormona del crecimiento (GH)), los gonadotrofos (producen las gonadotropinas LH y FSH), los tirotrofos (fabrican la TSH) y los corticotrofos (sintetizan POMC-ACTH).
- Neurohipófisis o lóbulo posterior. Está compuesto por proyecciones axonales de las neuronas situadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, que sintetizan la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina. La regulación de estas hormonas es diferente a las de la adenohipófisis. (16) (PMID: 24010395).

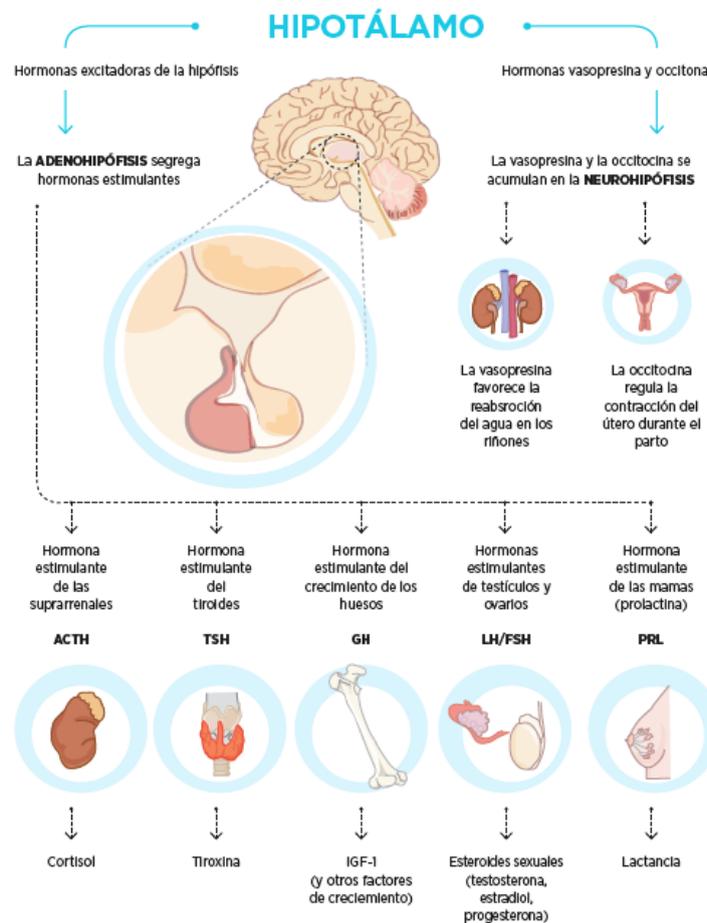


Figura 1. Guía de tumores hipofisarios para pacientes, SEEN. Disponible en: [https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1942/210121\\_021832\\_3674429582.pdf](https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1942/210121_021832_3674429582.pdf)

## A. CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

### EPIDEMIOLOGÍA

Los adenomas hipofisarios constituyen la neoplasia intracraneal benigna más frecuente, representando un 10- 15% de los tumores primarios del SNC (6) (PMID: 32741475).

Las autopsias y los estudios radiológicos muestran que su prevalencia es de del 10-22 % (media 16,7%) de la población total, la mayoría se clasifica como incidentaloma asintomático y no requiere tratamiento. El adenoma hipofisario puede ocurrir a cualquier edad, pero la incidencia aumenta significativamente con la misma. Si bien la incidencia en las mujeres aumenta considerablemente a una edad temprana y luego permanece relativamente estable, no aumenta en los hombres hasta más tarde, lo que sugiere un diagnóstico posterior en los mismos.

Los adenomas hipofisarios funcionantes se dan más en los adultos más jóvenes, mientras que los no secretores se dan más en los adultos mayores (18). Sin embargo, cabe destacar que hay enfermedades en las que aumenta la incidencia como la adenomatosis endocrina múltiple o neoplasia endocrina múltiple (6) (PMID: 32741475).

### CLASIFICACIÓN

Los adenomas hipofisarios pueden ser clasificados según su tamaño en: microadenomas (< 1 cm), macroadenomas ( $\geq$  1cm) y tumores gigantes (> 4cm); o según su función en no funcionantes o funcionantes (prolactinomas, acromegalia, Cushing, tirotropinomas) (16) (PMID: 24010395).

Pese a ser tumores benignos por definición, pueden ocasionar importantes manifestaciones locales y sistémicas; en ocasiones pueden tener comportamiento agresivo, ser resistentes a los tratamientos convencionales o generar una importante compresión o invasión de estructuras vecinas. En estos casos, su comportamiento se acerca más al de los tumores malignos, por lo cual la conducta a adoptar frente a este tipo de pacientes difiere del resto de los tumores. Se los considera “tumores agresivos” si presentan resistencia al tratamiento convencional o recurrencia frente al mismo (16) (PMID: 24010395).

#### Clasificación según su funcionalidad

Los adenomas funcionantes pueden manifestarse con signos y síntomas típicos o ser clínicamente silentes a pesar de la hipersecreción hormonal (7)( PMID: 31933100).

- Adenomas silentes: pese a no presentar valores hormonales elevados, presentan inmunomarcación positiva para algún tipo hormonal al examen histopatológico. Incluyen también tumores no inmunorreactivos, oncocitomas y gonadotropinomas (7) (PMID: 31933100).
- AH no inmunorreactivos/null cell adenomas: tumores productores de FSH/LH que no son detectados por ciertos anticuerpos y que suelen tener un crecimiento más rápido, mayor invasión del seno cavernoso y mayor probabilidad de enfermedad

residual postquirúrgica, que suelen requerir una vigilancia más cercana (7) (PMID: 31933100).

En cuanto a la clasificación de los adenomas hipofisarios, en julio de 2017, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer publicó la nueva edición de la Clasificación de tumores de órganos endocrinos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una actualización de la Clasificación de tumores genéticos y patología de órganos endocrinos de 2004 de la OMS.

La nueva edición refleja los últimos avances en la investigación en este campo durante los últimos 13 años (9) (PMID: 28821944). Estos cambios incluyen lo siguiente: (1) un enfoque novedoso para clasificar los tumores neuroendocrinos hipofisarios según los linajes de células adenohipofisarias hipofisarias; (2) cambios en la clasificación histológica de los tumores neuroendocrinos pituitarios con la eliminación del término “adenoma atípico”; y (3) introducción de nuevas entidades como el blastoma hipofisario y redefinición de entidades antiguas como el adenoma de células nulas (9) (PMID: 28821944).

Esta nueva clasificación es muy práctica y se basa principalmente en: la inmunohistoquímica para las hormonas hipofisarias, los factores de transcripción específicos de la hipófisis y otros marcadores inmunohistoquímicos comúnmente utilizados en la práctica patológica que no requieren un análisis ultraestructural de rutina de los tumores.

Se recomienda encarecidamente la evaluación del potencial de proliferación tumoral mediante el recuento mitótico y el índice de marcaje Ki-67, y la invasión tumoral en cada caso individual para identificar adenomas clínicamente agresivos. Además, la clasificación ofrece al equipo clínico tratante información sobre el pronóstico del tumor al identificar variantes específicas de adenomas asociadas con un riesgo elevado de recurrencia. También se proponen cambios en la clasificación de los tumores no neuroendocrinos, en particular aquellos tumores que se originan en la hipófisis posterior, incluido el pituitoma, el tumor de células granulares de la hipófisis posterior y el oncocitoma de células fusiformes (9) (PMID: 28821944).

Un cambio importante en la nueva clasificación de la OMS es la adopción de un linaje de células adenohipofisarias como el principio principal que guiará la clasificación de los adenomas. En las últimas décadas se han descubierto varios factores de transcripción y otros factores impulsores de la diferenciación, como factores clave en la diferenciación celular de la adenohipofisis. Estos factores de transcripción son esenciales para la diferenciación y maduración de las células neuroendocrinas de la bolsa de Rathke que conducen a tres linajes celulares principales: el linaje acidófilo, el linaje gonadotropo y el linaje corticotropo (15) (PMID: 11910101).

Entre varios factores, los principales factores de transcripción con importancia para la práctica son el PIT-1 (factor de transcripción del homeodominio de clase POU específico de la hipófisis), que lidera la diferenciación de somatotrofos, lactotrofos y tirotrofos; el SF-1 (factor esteroideogénico 1), que regula la diferenciación de células gonadotropas; y el factor de transcripción T-PIT (miembro de la familia T-box TBX19), que impulsa el

linaje de proopiomelanocortina (POMC) con diferenciación de corticotrofos (11)(PMID: 8964846) (10) (PMID: 12843142) (12)(PMID: 10367888).

Cada uno de los tumores puede resultar en trastornos metabólicos debido a la hipersecreción de hormonas hipofisarias anteriores, o comportarse como tumores no funcionantes u hormonalmente silenciosos, lo que resulta en insuficiencia hipofisaria y/u otros síntomas asociados con la masa tumoral intraselar (9) (PMID: 28821944). Sin embargo, ~80% de los tumores hipofisarios silenciosos o que no funcionan clínicamente son del subtipo gonadotropo, que expresan la hormona estimulante del folículo (FSH) y/o la hormona luteinizante (LH), los tumores corticotrofos son los segundos más prevalentes y los otros subtipos hormonales rara vez son reportados. Los tumores selares hormonalmente inactivos son negativos tanto para las hormonas de la hipófisis anterior como para los tumores funcionantes específicos de la hipófisis, se denominan adenomas de células nulas (9) (PMID: 28821944.). En ocasiones, los tumores hipofisarios se componen de dos o incluso tres componentes distintos, compatibles con adenomas dobles o triples (13) (PMID: 1331847).

<b>Adenoma funcionante/ Nombre del síndrome</b>	<b>Hormona en exceso</b>	<b>Sintomatología</b>
<b>Prolactinoma</b>	Prolactina	Es el adenoma funcionante más frecuente. Los síntomas en las mujeres consisten en secreción lechosa por los pezones, menstruaciones irregulares o ausencia de menstruación. Los síntomas en los varones incluyen fundamentalmente disfunción eréctil o impotencia, infertilidad y reducción del apetito sexual
<b>Somatotropinoma/ Acromegalia  Gigantismo</b>	GH	Los tumores que producen cantidades excesivas de GH ocasionan acromegalia en los adultos y gigantismo en los niños (en quienes están abiertos los cartílagos de crecimiento, y se acelera el crecimiento lineal). Los síntomas de la acromegalia incluyen aumento gradual de tamaño de las manos, los pies, la mandíbula y la frente, con rasgos faciales toscos, como piel engrosada y crecimiento de nariz o labios, hipertensión,

		hipersudoración y otros síntomas derivados del aumento del tamaño de órganos internos
<b>Tirotropinoma/ Hipertiroidismo secundario</b>	TSH	Si se produce una cantidad excesiva de TSH, el tiroides libera cantidades excesivas de tiroxina, lo que puede provocar hipertiroidismo, aunque los tumores hipofisarios son una causa rara de esta enfermedad.
	ACTH	Los síntomas de la enfermedad de Cushing comprenden cambios en el aspecto físico (cara de «luna llena», aumento de peso, adelgazamiento de piel y estrías de color rojo vinoso), así como afectación general con aparición de hipertensión, diabetes, osteoporosis, depresión, etc.
<b>Corticotropinoma/ Enfermedad de Cushing</b>		

*FIGURA 2. Guía de tumores hipofisarios para pacientes, SEEN. Disponible en: [https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1942/210121\\_021832\\_3674429582.pdf](https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1942/210121_021832_3674429582.pdf)*

Dado que los adenomas hipofisarios se producen en las células de la adenohipófisis que secretan hormonas funcionales (como adenomas somatotrofos, lactotrofos, tirotrofos y corticotrofos), la mayoría de los síntomas clínicos se manifiestan como síntomas del sistema endocrino (como acromegalia, amenorrea, lactancia, síndrome de Cushing e hipertiroidismo) y algunos pacientes experimentan síntomas de compresión (como hipopituitarismo, dolor de cabeza, mareos y cambios en el campo visual) (14) (PMID: 20534753).

Aunque el adenoma hipofisario es un tumor benigno, puede presentar características biológicas invasivas, apoplejía hipofisaria y recurrencia. En la nueva edición de 2017 de las directrices de la OMS, las AP y su clasificación histológica se reclasificaron en líneas celulares de adenohipófisis, que pueden diagnosticarse mediante hormonas hipofisarias, factores de transcripción específicos de la hipófisis y características de inmunohistoquímica (IHC), sin el análisis ultraestructural complicado y costoso utilizado

en la edición de 2004 de las directrices.

Estos factores de transcripción se han localizado en adenomas hipofisarios humanos en un patrón similar a la diferenciación de células hipofisarias normales y, por lo tanto, han servido como herramientas de diagnóstico para la caracterización de adenomas hipofisarios (9) (PMID: 28821944). Por ejemplo, los adenomas somatotropos, los adenomas lactotrofos, los adenomas somato-lactotrofos mixtos y los adenomas tirotrofos expresan una fuerte tinción nuclear para el factor de transcripción de linaje acidófilo PIT-1, mientras que los adenomas corticotrofos y los adenomas gonadotrofos son negativos para la expresión de PIT-1 (14) (PMID: 20534753). Con este nuevo concepto, la clasificación de la OMS de 2017 clasifica los adenomas según su linaje de células hipofisarias en lugar de según un adenoma hipofisario productor de hormonas (figura 3).

<b>Tipo de adenoma</b>	<b>Variantes morfológicas</b>	<b>Hormonas hipofisarias y otros inmunomarcadores</b>	<b>Factores de transcripción y otros cofactores</b>
<b>Adenomas somatotrofos</b>	Adenoma densamente granulado <sup>a</sup>	GH ± PRL ± subunidad α	PIT-1
	Adenoma escasamente granulado	GH ± PRL, [CK]	PIT-1
	Adenoma mamosomatótrofo	GH + PRL (en las mismas células) ± subunidad α	PIT-1, ERα
	Adenoma mixto somatotrofo-lactotrofo	GH + PRL (en diferentes células) ± subunidad α	PIT-1, ERα
<b>Adenomas lactotrofos</b>	Adenoma escasamente granulado <sup>a</sup>	PRL	PIT-1, ERα
	Adenoma densamente granulado	PRL	PIT-1, ERα
	Adenoma acidófilo de células madre	PRL, GH (focales y variables)	PIT-1, ERα

Tipo de adenoma	Variantes morfológicas	Hormonas hipofisarias y otros inmunomarcadores	Factores de transcripción y otros cofactores
<b>Adenoma tirotrofo</b>		$\beta$ -TSH, subunidad $\alpha$	PIT-1
<b>Adenomas corticotrofos</b>	Adenoma densamente granulado <sup>a</sup>	ACTH, [CK]	T-PIT <sup>b</sup>
	Adenoma escasamente granulado	ACTH, [CK]	T-PIT <sup>b</sup>
	Adenoma de células de Crooke	ACTH, [CK]	T-PIT <sup>b</sup>
<b>Adenoma gonadotropo</b>		$\beta$ -FSH, $\beta$ -LH, subunidad $\alpha$ (varias combinaciones)	SF-1, GATA2, ER $\alpha$
<b>Adenoma de células nulas</b>		Ninguna	Ninguna
<b>Adenomas plurihormonales</b>	Adenoma plurihormonal PIT-1 positivo (anteriormente llamado adenoma silente subtipo 3)	GH, PRL, $\beta$ -TSH $\pm$ subunidad $\alpha$	PIT-1
	Adenomas con combinaciones inmunohistoquímicas inusuales	Varias combinaciones: ACTH/GH, ACTH/PRL	N / A

- <sup>a</sup> Variante morfológica más común
- <sup>b</sup> Los anticuerpos comerciales aún no están disponibles

Figura 3. Clasificación de la OMS de 2017 de los adenomas hipofisarios (8) (PMID: 28821944).

Por ejemplo, la designación “adenoma lactotrofo” engloba a un grupo de tumores

derivados de un linaje PIT-1 y que secretan prolactina (PRL), reemplazando el término anterior “adenoma productor de prolactina”.

Al principio, las designaciones de adenomas basadas en los principales linajes celulares de diferenciación son entonces las siguientes: adenomas somatotrofos, adenomas lactotrofos, adenomas tirotrofos, adenomas corticotrofos, adenomas gonadotrofos y adenomas de células nulas, adenomas para los que aún no se ha determinado el linaje celular. La subclasificación específica en variantes morfológicas se determina según características histológicas e inmunohistoquímicas específicas (8) (PMID: 28821944).

El segundo paradigma de la nueva clasificación es que la principal técnica para la clasificación tumoral es la inmunohistoquímica con la combinación de inmunotinciones para las principales hormonas hipofisarias (GH, PRL, ACTH,  $\beta$ -TSH,  $\beta$ -LH,  $\beta$ -FSH) y, cuando sea necesario, factores de transcripción hipofisarios (PIT-1, SF-1, T-PIT). El uso de factores de transcripción hipofisarios es particularmente importante en ciertos tipos de adenoma por varias razones, por ejemplo, debido a la definición inherente del tumor (p. ej., adenoma positivo para PIT-1 plurihormonal), debido a su ausencia en un adenoma sin diferenciación de linaje celular (p. ej., adenoma de células nulas), o porque las inmunotinciones para hormonas hipofisarias a veces pueden ser focales/débiles o inciertas (p. ej., la fuerte inmunotinción SF-1 define la diferenciación de gonadotropos en un adenoma que expresa solo hormonas de gonadotropinas focales/débiles).

Se pueden usar tinciones inmunohistoquímicas adicionales para la subclasificación de adenomas en variantes. Por ejemplo, la citoqueratina de bajo peso molecular es muy útil para identificar cuerpos fibrosos en adenomas somatotrofos escasamente granulados y en adenomas de células madre acidófilas; la citoqueratina también destaca la diferenciación de células corticotropas y los cambios hialinos de Crooke. Con la combinación de morfología y marcadores inmunohistoquímicos existe una necesidad mínima de análisis ultraestructural para la clasificación de los adenomas (8) (PMID: 28821944).

La Tabla 3 muestra el perfil inmunohistoquímico de los adenomas hipofisarios con diferenciación de los tumores en sus clases principales y variantes. La nueva clasificación es muy práctica, proporcionando información definitiva para la implementación del diagnóstico y valor pronóstico adicional para el equipo clínico tratante. Como ejemplo, la OMS define los adenomas somatotrofos como adenomas que expresan principalmente GH y surgen de un linaje de células PIT-1. Estos tumores pueden estar compuestos exclusivamente por células somatotropas, incluido el adenoma somatotropo densamente granulado y el adenoma somatotropo escasamente granulado, o pueden estar compuestos por células con capacidad secretora de GH y PRL, incluidos los adenomas monocelulares mammosomatotrofos y los adenomas bicelulares mixtos somatotrofos-lactotrofos (9) (PMID: 28821944).

Como se comentó anteriormente, la adición de inmunotinción de citoqueratina puede diferenciar las variantes de adenomas somatotrofos puros en adenomas densamente granulados y adenomas escasamente granulados. Con la segregación de estas dos variantes de adenomas somatotróficos el patólogo brinda al equipo clínico no solo el diagnóstico anatomopatológico, sino también pautas para el comportamiento del tumor

y la respuesta del tumor a la quimioterapia. Varios grupos han demostrado que los adenomas somatotrofos escasamente granulados son más invasivos que otras variantes y, por lo tanto, tienen tasas de curación reducidas (9). Además, varios investigadores han demostrado que los adenomas somatotrofos escasamente granulados tienen una menor capacidad de respuesta a los análogos de la somatostatina, muy probablemente debido a la disminución de los niveles de receptores de somatostatina en la membrana celular (9) (PMID: 28821944).

La inmunotinción para el receptor de estrógeno- $\alpha$  (ER $\alpha$ ), un receptor de esteroides expresado en células lactotrofas y gonadotrofas, puede ser útil para diferenciar los adenomas somatotrofos densamente granulados con expresión focal de PRL de los adenomas mamosomatótrofos, que son tumores que muestran diferenciación somatotrofa y lactotropa con la presencia de extrusiones granulares secretoras a niveles ultraestructurales, y que tienen una tasa de curación más baja que los adenomas somatotrofos densamente granulados (8) (PMID: 28821944).

En resumen, la clasificación de tumores de la hipófisis de la OMS de 2017 proporciona pautas integrales para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos hipofisarios y otros tumores menos frecuentes que afectan a la hipófisis y a la región selar.

Los adenomas hipofisarios, que son los tumores neuroendocrinos más comunes de la hipófisis, se clasifican de acuerdo con la diferenciación de linaje celular específico utilizando la inmunohistoquímica como la principal herramienta de diagnóstico auxiliar y reservando el análisis ultraestructural solo para tumores, muy raro e inusual. Los intentos de identificar adenomas potencialmente agresivos deben hacerse de forma individual considerando la histopatología, el índice mitótico, el índice de marcaje Ki-67 y la invasividad del tumor. Además, es imperativo reconocer las variantes de adenoma que tienen un riesgo intrínseco sustancial de recurrencia y un mal comportamiento clínico. (9) (PMID: 28821944).

## B. PRESENTACIÓN Y CLÍNICA

La glándula pituitaria se encuentra bajo el hipotálamo, rodeado caudalmente por el hueso esfenoides en una estructura en forma de canasta llamada silla turca, y superiormente por el quiasma óptico. La silla turca fuerza un adenoma en expansión hacia arriba, lo que lleva a la compresión del nervio óptico y dolores de cabeza por efecto de masa. Además, la destrucción o compresión de la glándula pituitaria puede causar hipopituitarismo total o parcial (PMID: 10843153) (2).

Los adenomas hipofisarios son el tipo más frecuente de trastorno hipofisario, constituyen neoplasias benignas que representan un 10-15% de todas las masas intracraneales. Aunque los estudios radiológicos indican que la prevalencia puede llegar hasta un 20%, la mayoría de estos tumores son incidentalomas sin importancia clínica, ya sea durante la evaluación que comúnmente se presenta o por el descubrimiento incidental de la masa hipofisaria (16) (PMID: 24010395).

La secuencia clásica del déficit hormonal en los tumores hipofisarios es la pérdida precoz de GH y gonadotropinas, posteriormente la TSH, y seguido de la ACTH en último lugar, asociado a la clínica de hipersecreción si se trata de tumores funcionantes y de efecto

masa (16) (PMID: 24010395).

La mayoría de los tumores hipofisarios son benignos desde el punto de vista histopatológico; el carcinoma hipofisario es extremadamente raro y su diagnóstico nos hace demostrar la diseminación a distancia (16) (PMID: 24010395).

## CLÍNICA

Los adenomas hipofisarios se presentan clínicamente de varias formas:

- Síndromes de hipersecreción o deficiencia de hormonas
- Clínica neurológica
- Manifestaciones del efecto de masa de una expansión glándula
- Hallazgo incidental en pruebas de imagen

### Hormonal

Un adenoma pituitario puede presentarse como un síndrome distinto de hipersecreción hormonal, los más comunes son: la hiperprolactinemia, la acromegalia y la enfermedad de Cushing.

Otra manifestación hormonal de un adenoma hipofisario es el hipopituitarismo parcial o completo, más a menudo hipogonadismo. Este es un resultado de una interferencia con la secreción hormonal normal, ya sea de la compresión directa de la glándula pituitaria o (en el caso de hiperprolactinemia) inhibición de la secreción de LH pulsátil, lo que conduce a una estimulación gonadal inadecuada (DOI: 10.1007/978-1-59259-217-3\_9) (3)

La presentación clínica depende del sexo del paciente, en las mujeres la presentación clínica también depende de si la paciente es premenopáusica o posmenopáusica. La fatiga y la pérdida de la libido son comunes en los hombres y mujeres. Los hombres pueden tener disfunción eréctil, mientras que las mujeres premenopáusicas a menudo experimentan oligomenorrea u/o amenorrea. (DOI: 10.1007/978-1-59259-217-3\_9) (3) (PMID: 9204188) (4)

### Neurológica

Los síntomas neurológicos más comunes en pacientes con adenomas hipofisarios son las cefaleas y alteraciones visuales. Estos se dan más en tumores no funcionantes, adenomas o adenomas gonadotropos, ya que estos tumores no secretan las suficientes hormonas como para causar síntomas de carácter endocrino. Por ello, su diagnóstico se retrasa hasta que los pacientes presentan síntomas de efecto masa (PMID: 9204188) (4).

Se cree que las cefaleas son causadas como resultado del estiramiento de la vaina dural, son inespecíficas y no se correlacionan necesariamente con el tamaño del tumor (PMID: 10843153) (2).

Con el crecimiento del tumor, se comprime la parte superior del quiasma óptico,

causando principalmente déficits del campo visual, el más común es la hemianopsia bitemporal. (DOI: 10.1007/978-1-59259-217-3\_9) (3). Si el adenoma se expande lateralmente hacia el seno cavernoso, tiene el potencial para afectar a los nervios craneales alojados en el mismo (oculomotor (III), troclear (IV) y abducens (VI)). Si se produce una compresión más severa o invasión directa del nervio óptico, conlleva una disminución de la agudeza visual.

A diferencia de las cefaleas, las alteraciones visuales sí están correlacionadas con el tamaño del tumor. Además, También tienden a aparecer de forma insidiosa, por lo que muchos pacientes no son conscientes de ellos. Otras presentaciones neurológicas como rinorrea de líquido cefalorraquídeo, convulsiones, apoplejía pituitaria pueden ocurrir, pero son poco comunes (5) (PMID: 20648089).

#### Incidental

Debido a un aumento del uso de la Resonancia Magnética (RM) y de la Tomografía Computarizada (TC) se han podido diagnosticar muchas lesiones de la hipófisis que de otro modo no podrían haber sido detectadas. Los estudios de autopsia y radiología sugieren que entre el 10% y el 20% de todos los adenomas hipofisarios pueden ser encontrados accidentalmente. (PMID: 9204188) (4).

### C. TRATAMIENTO

Los síntomas clínicos y el comportamiento de crecimiento del adenoma hipofisario determinan la indicación del tratamiento. El tipo de adenoma, la etapa y el tipo de sobreproducción hormonal determinan el método de tratamiento.

La resección quirúrgica sigue siendo el gold standard para la mayoría de los adenomas hipofisarios que requieren tratamiento (19). Una excepción es el prolactinoma, que debe tratarse con fármacos que utilicen agonistas de la dopamina (19).

Los objetivos de cualquier tratamiento del adenoma hipofisario son:

1. Reemplazo de hormonas deficientes (especialmente el cortisol)
2. Corrección/reducción de cualquier producción excesiva de hormonas
3. Efecto de masa tumoral fijo/reducido

#### Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica es la opción de tratamiento preferida para los adenomas hormono-inactivos sintomáticos o progresivos, así como para la mayoría de los adenomas productores de hormonas, con la excepción de los prolactinomas. El objetivo es la adenomectomía completa con preservación del tejido sano y la función pituitaria. En el caso de insuficiencia suprarrenal preoperatoriamente existente, está indicada la profilaxis de estrés perioperatoria mediante la sustitución de hidrocortisona. Más del 95 % de todos los adenomas hipofisarios a tratar quirúrgicamente se pueden reseccionar por vía transnasal- transesfenoidal. La vía

transnasal-transesfenoidal permite el acceso más directo a la glándula pituitaria y ofrece al paciente el resultado más atractivo estéticamente sin cicatrices visibles. Hoy en día, la cirugía transcraneal a través de la trepanación de la bóveda craneal (craneotomía) se limita al adenoma hipofisario particularmente grande que crece supraselar o paraselar (18).

En la resección del adenoma transesfenoidal en la región nasal posterior se realiza una esfenoidotomía conservando la arteria esfenopalatina. La pared anterior del seno esfenoidal se abre revelando la pared anterior y el suelo de la silla turca. Se puede llegar a la hipófisis abriendo el suelo selar. Para resecar el adenoma hipofisario, la duramadre debe abrirse hasta el borde medial del seno cavernoso para poder inspeccionar los bordes laterales. Después de completar la resección del adenoma, a menudo se usa una interposición de la fascia lata desde el muslo para evitar una fuga de LCR si hay un fuerte flujo de LCR intraoperatorio (20) (21).

Desde finales de la década de 1990, la técnica asistida por endoscopia para la extirpación de adenomas transesfenoidales se ha establecido en grandes centros, lo que permite una mejor visualización de las estructuras circundantes en comparación con la realización de la cirugía clásica asistida por microscopía. La cirugía moderna de la base del cráneo también incluye el uso de la neuronavegación intraoperatoria para hacer referencia a las imágenes de RM realizadas antes de la operación con la cabeza del paciente. Las clínicas experimentadas confían cada vez más en la RM intraoperatoria de alta resolución, lo que aumenta la seguridad de la operación y permite el control de la resección y, si es necesario, la resección posterior durante la operación. Esto es particularmente importante cuando se resecan adenomas productores de hormonas y permite al cirujano hacer una afirmación fiable sobre el grado de resección de su paciente inmediatamente después de la operación (18)(21).

### Tratamiento médico

Los prolactinomas son una excepción dentro de los adenomas hipofisarios, ya que la mayoría de ellos pueden tratarse con éxito principalmente con medicación (22). La terapia con agonistas de la dopamina (hoy en día generalmente cabergolina) conduce a una normalización de los niveles de prolactina en la sangre en más del 90% de todos los casos al inhibir la secreción de prolactina, por lo que generalmente se requiere un tratamiento a largo plazo. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos produce una reducción del tamaño tumoral, una reducción de las alteraciones visuales y una mejora de la fertilidad, variando la tasa de respuesta según la serie de casos. Los efectos secundarios más comunes de los agonistas de la dopamina incluyen náuseas, vómitos y fatiga. También se puede utilizar cuando existe el deseo de tener hijos y posiblemente durante el embarazo, pero debe ser evaluado por un experto (23)(PMID: 18413427).

La terapia farmacológica de otros adenomas hipofisarios productores de hormonas es significativamente menos eficaz. Suele limitarse a pacientes que se consideran no aptos para la cirugía por comorbilidades y secundarios a adenomas resecaos de forma incompleta. En pacientes con acromegalia, los análogos de la somatostatina (octreotida/lanreotida/pasireotida) pueden suprimir la secreción de GH, lo que produce un alivio de los síntomas y, en ocasiones, a una reducción del volumen del adenoma

secretor de GH. En el caso de los adenomas secretores de ACTH, la producción y el efecto de los glucocorticoides pueden verse influenciados a diferentes niveles (hipófisis/corteza suprarrenal/receptores hormonales periféricos) (24) (PMID: 18413427).

### Radioterapia

La radioterapia puede discutirse como un tratamiento adyuvante en caso de fracaso de la terapia farmacológica o quirúrgica, y en caso de resección incompleta. Debido al efecto retardado sobre la secreción de hormonas y el tamaño del tumor, la radioterapia primaria es solo una opción si la terapia farmacológica o quirúrgica no es posible o está contraindicada. Se hace una distinción entre la radiocirugía estereotáctica que usa una dosis única de irradiación alta (p. ej., Gamma Knife, terapia de protones) y la radioterapia fraccionada de dosis baja durante varios días y semanas. La radiocirugía estereotáctica se utiliza preferentemente para hallazgos más pequeños.

En general, la radiación conlleva un riesgo relativamente alto de desarrollar insuficiencia hipofisaria; dependiendo del procedimiento, esto ocurre hasta en un 5-30 % de los casos después de diez años, por lo que se debe informar a los pacientes sobre la necesidad de una observación de por vida (25) (PMID: 28537768) (26) (PMID: 26341248) (27) (PMID: 17197121).

### D. COMPLICACIONES Y SECUELAS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Después de la operación, los pacientes son atendidos de forma rutinaria en nuestra unidad de post-anestesia y luego trasladados a planta. Los pacientes se someten a controles neurológicos periódicos, cada 4 h, que incluyen monitorización de campos visuales y agudeza visual. La insuficiencia suprarrenal se trata en el momento de la cirugía y los pacientes se mantienen con reemplazo de esteroides, generalmente con hidrocortisona, que se reduce durante 2 días hasta niveles fisiológicos.

La duración total del reemplazo se determina según la gravedad de los síntomas preoperatorios y los hallazgos de laboratorio. Por ejemplo, los pacientes con manifestaciones clínicas de hipoadrenalismo o niveles de cortisol sérico en ayunas muy por debajo de lo normal generalmente se mantienen con hidrocortisona durante un mínimo de 6 semanas. Por el contrario, los pacientes con solo evidencia subclínica de laboratorio de hipoadrenalismo pueden retirarse del reemplazo, a veces tan pronto como 1 semana después de la operación. Los pacientes que no requieren reemplazo suprarrenal perioperatorio son monitorizados con controles diarios de cortisol sérico matutino en ayunas como marcador de laboratorio para evaluar la función apropiada de la glándula pituitaria restante. La evaluación completa de laboratorio endocrino postoperatorio se realiza rutinariamente a las 6 y 12 semanas después de la operación. Se realizan más pruebas endocrinas según sea necesario, los pacientes con solo evidencia subclínica de laboratorio de hipoadrenalismo pueden retirarse del reemplazo, a veces tan pronto como 1 semana después de la operación.

Mientras está hospitalizado, la producción de sodio sérico y orina y la gravedad específica se controlan de cerca para detectar signos de diabetes insípida y el síndrome de hormona antidiurética inapropiada (SIADH). El sodio sérico y la gravedad específica

de la orina se controlan cada 6 h. Los pacientes que experimentan diabetes insípida después de la cirugía hipofisaria experimentarán un aumento de la producción de orina, a menudo definida como superior a 250 ml/h durante tres horas consecutivas, gravedad específica de la orina inferior a 1,005 y sodio sérico superior a 145 mEq/dl. Por lo general, esto es transitorio y tratamos de controlarlo permitiendo que el paciente beba cuando tenga sed. Los pacientes que experimentan SIADH pueden mostrar hiponatremia con concentraciones séricas de sodio inferiores a 135 mEq/dL, a menudo con cambios mínimos en la diuresis y, a veces, un aumento de la gravedad específica de la orina. Dadas las consecuencias de la hiponatremia severa, tratamos agresivamente a los pacientes con restricción de líquidos cuando los niveles de sodio están por debajo de los límites normales o tienden a disminuir rápidamente. Dado que los pacientes que se han sometido a una cirugía hipofisaria pueden estar en riesgo de SIADH hasta 10 días después de la operación, los pacientes son dados de alta con una restricción de líquidos de 1 litro al día hasta que se vuelva a controlar su sodio en la visita de 1 semana después de la operación (28) (PMID: 9322839).

Los pacientes con daño grave en la hipófisis posterior o el tallo hipofisario por manipulación quirúrgica pueden exhibir una fase triple: un período de DI, seguido de SIADH y luego regresar a la DI permanente. La resonancia magnética posoperatoria de rutina se obtiene 3 meses después de la operación y luego anualmente y cada dos años una vez que se confirma la estabilidad (29) (PMID: 17236489) (30) (PMID: 29280026).

## COMPLICACIONES

Hay una serie de complicaciones asociadas con las operaciones transnasales transesfenoidales que van desde menores hasta graves. Las complicaciones graves incluyen lesiones en la vasculatura principal, incluidas las arterias carótidas internas y el complejo de la arteria cerebral anterior. La pérdida visual también puede ocurrir a través de una serie de mecanismos diferentes, que incluyen lesión directa del aparato óptico, hemorragia, taponamiento excesivo con material de cierre selar y desvascularización de los diminutos vasos que irrigan el quiasma óptico. Puede ocurrir hipopituitarismo temporal o permanente anterior y/o permanente. La fuga de LCR posoperatoria persistente, que en algunos casos puede ser benigna, puede aumentar significativamente el riesgo de infección, meningitis, neumocéfalo y hemorragia intracraneal y, por lo tanto, debe tratarse con urgencia. Además, pueden ocurrir complicaciones nasosinusales, como formación de costras, perforación septal o epistaxis.

Los datos de complicaciones, específicos del adenoma hipofisario no funcionante, son limitados; sin embargo, un gran análisis de un solo centro demuestra que la cirugía transesfenoidal para los adenomas hipofisarios se puede realizar de manera segura con una tasa general de complicaciones del 9,1% (31) (PMID: 24343227). Las complicaciones más frecuentes son: la fuga de LCR (4,7 %), la meningitis (2,0 %) y el deterioro visual (2,0 %), con complicaciones graves como la lesión carotídea y la mortalidad con una tasa del 0,4 y el 0,6 %, respectivamente (30) (PMID: 24343227).

### 3. OBJETIVOS

- A. Analizar el perfil bioquímico, clínico y epidemiológico de los pacientes con patología hipofisaria y tumoral sometidos a cirugía en la comunidad de Cantabria.
- B. Establecer un diagnóstico de presunción o un perfil clínico de presentación que ayude al diagnóstico precoz, dado que siempre se diagnostica de forma tardía.
- C. Evaluar las complicaciones o secuelas derivadas de la patología tumoral y del tratamiento quirúrgico a corto y medio plazo.
- D. Establecer un estudio piloto y/o colaborativo de los últimos 10 años en la comunidad de Cantabria, que nos ayudará a la definición epidemiológica de incidencia y prevalencia de esta patología en la comunidad dentro de los estudios de predisposición y estudios de cohortes retrospectiva de Cantabria en relación con esta patología.
- E. Completar este TFG. Formación y aprendizaje de una cohorte retrospectiva.

### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

- A. Muestra de 20 pacientes con adenoma hipofisario sometidos a cirugía transesfenoidal con exéresis endoscópica en la Comunidad de Cantabria en el año 2021. Estos pacientes fueron sometidos a los procedimientos diagnósticos y tratamiento habituales en el servicio de Endocrinología y en colaboración con el servicio de Neurocirugía. Todos los pacientes prestaron su consentimiento para ser evaluados y obtener su información para el estudio de su proceso.
- B. Los datos clínicos y complementarios han sido recogidos y evaluados mediante técnicas de estadística descriptiva y análisis de correlaciones a través del paquete estadístico incluido en el programa Excel de Microsoft.
  - Registros de la historia clínica en Altamira.
  - Determinación bioquímica.
  - Protocolo quirúrgico en neurocirugía.
  - Búsqueda bibliográfica en Pubmed y Google Scholar, donde solamente he tenido en cuenta los artículos de los últimos 10 años.

He introducido las palabras clave: pituitary adenoma, pituitary neuroendocrine tumor, null cell adenoma, pituicytoma, non-functioning pituitary adenomas, transsphenoidal surgery, perioperative management, postoperative outcomes.

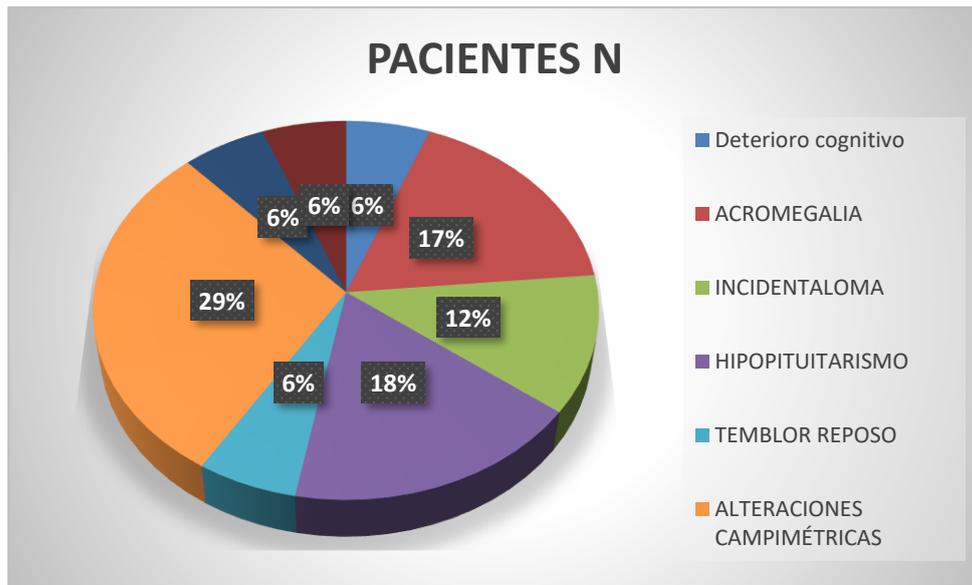
## 5. RESULTADOS

<b>N pacientes</b>	<b>17</b>
<b>N episodios quirúrgicos</b>	<b>18</b>
<b>EDAD</b>	<b>57±3,2</b>
<b>IMC</b>	<b>31±5,2</b>
<b>Varones/Mujeres</b>	<b>9/8</b>
<b>Obesidad</b>	<b>50%</b>
<b>Sobrepeso</b>	<b>50%</b>
<b>Macro-adenoma hipofisario</b>	<b>100%</b>
<b>Recidiva o persistencia tumoral</b>	<b>2</b>
<b>Cirugía endoscópica transesfenoidal</b>	<b>100%</b>
<b>Tiempo desde el diagnóstico hasta cirugía</b>	<b>17±20 Meses</b>

### ***Grupo de estudio de pacientes sometidos a cirugía hipofisaria por un adenoma o masa hipofisaria: perfil clínico de los episodios quirúrgicos***

La población de Cantabria es de aproximadamente 580.000 habitantes, de los cuales 477.273 son mayores de 20 años. En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla hemos realizado un estudio de cohortes retrospectivo de los pacientes que han sido operados en el pasado año (2021).

En nuestro estudio hemos recogido una muestra de 17 pacientes sometidos a cirugía de macroadenoma hipofisario, 2 de los cuales presentaban recidiva o resistencia tumoral. Estos pacientes presentaban una media de edad de 57±3,2 años, sin predominio en función del sexo, afectando prácticamente a partes iguales. El 50% de los pacientes intervenidos en 2021 presentaban obesidad o sobrepeso con un IMC de media de 31±5,2. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía es de 17±20 meses.



***En la anterior figura representamos las frecuencias relativas de los diferentes motivos de consulta de nuestro grupo de estudio***

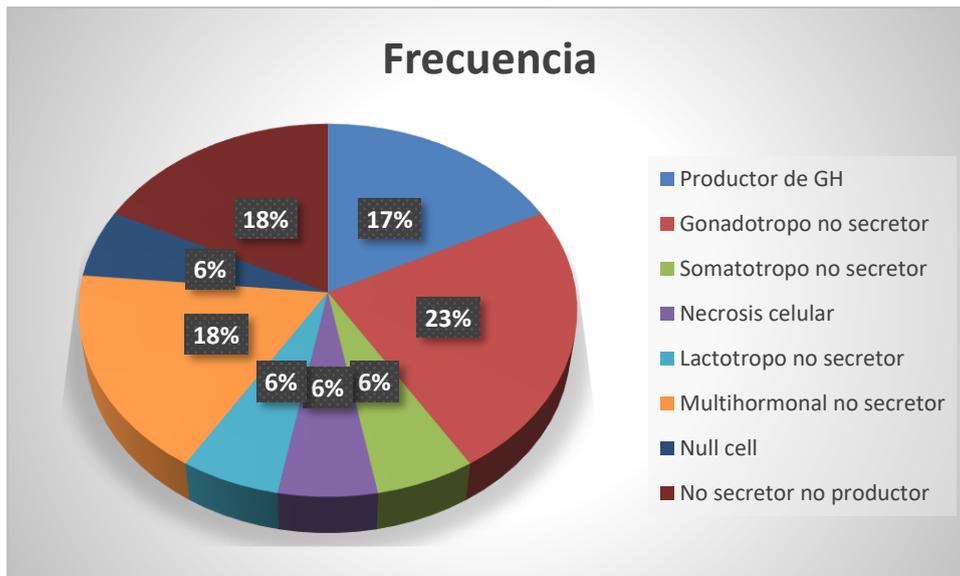
El motivo de consulta suele ser un hallazgo incidental por una exploración neurológica con sintomatología relacionada o no con el tumor, iniciada por especialistas que no son ni el cirujano ni el endocrinólogo.

El diagnóstico por alteraciones del campo visual o por hipersecreción hormonal siempre es tardío, y estas se asocian con secuelas tanto por la propia enfermedad como por el tratamiento quirúrgico.

Otro hallazgo tardío son los signos y síntomas característicos de la acromegalia y derivados del hipopituitarismo, de ahí la demora en el diagnóstico de esta patología.

En el grupo de estudio predominan los tumores no secretores, aunque sean productores o se haya podido observar la presencia de un producto hormonal específico.

Además, podemos ver que este grupo quirúrgico está sobre todo representado los tumores productores y secretores de GH que han ocasionado la clínica de acromegalia.



#### ***En el grupo de estudio, la anatomía patológica del tumor***

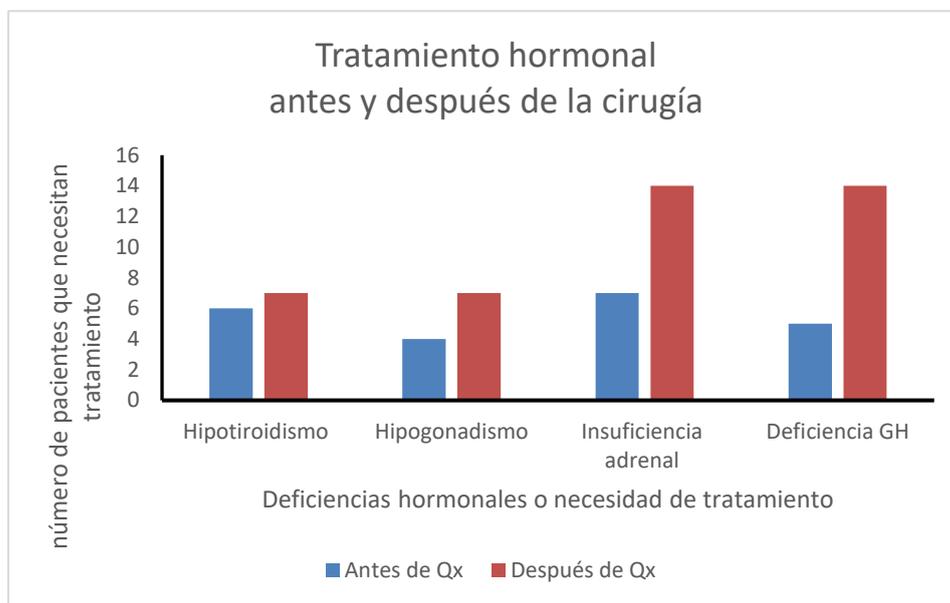
Como observamos en la figura y en los resultados histológicos, el 88% de los pacientes tienen tumores no secretores, en los que no se asocia ningún síndrome clínico.

Entre los tumores secretores (12%) vemos que todos son productores de GH, lo que implica síndrome de acromegalia. Estos son los tumores secretores más frecuentes que requieren cirugía, ya que los prolactinomas no requieren habitualmente intervención quirúrgica. Todos han demostrado un índice de proliferación Ki 67 menor de 1%.

Características RMN	% del total
<b>Macroadenoma hipofisarios (en algún momento del diagnóstico)</b>	100%
<b>Compresión quiasmática</b>	40%
<b>Seno cavernoso Knosp 1</b>	12%
<b>Seno cavernoso Knosp 2</b>	30%
<b>Seno cavernoso Knosp 4</b>	7%
<b>Persistencia tumoral, resto</b>	10%
<b>Necrosis hemorrágica</b>	6%

***Características en la RMN del estudio muestral.*** Esta tabla demuestra que el diagnóstico tardío determina secuelas por afectación de los pares craneales en el seno cavernosos y de los campos visuales por afectación quiasmática.

Todos los tumores son macroadenomas, esto significa que tienen más de 1 cm de diámetro mayor y generalmente tienen una extensión suprasellar y hacia ambos senos cavernosos. En nuestro grupo de estudio, como vemos en la Tabla anterior la compresión quiasmática o la invasión del seno cavernoso ocurre en la mayoría de los pacientes, sobre todo al inicio del diagnóstico, lo que evidencia lo tardío del diagnóstico en una patología que evoluciona lentamente.



**Resultados quirúrgicos en nuestro grupo de estudio, desde el punto de vista hormonal y tumoral.**

En cuanto a la figura anterior tenemos representados los tratamientos hormonales antes y después de la cirugía. Como podemos comprobar, el tratamiento hormonal aumenta después de la cirugía; sin embargo, donde hay un mayor aumento de terapia hormonal es en la insuficiencia adrenal y en la deficiencia de GH.

Los cuatro pilares fundamentales a tener en cuenta en la terapia hormonal en un adenoma hipofisario con requerimientos quirúrgicos son: hipotiroidismo, hipogonadismo, insuficiencia adrenal y deficiencia de GH.

PARAMETRO	ANTES DE LA CIRUGÍA	3 M DESPUÉS DE CIRUGÍA
Glucosa (mg/dl)	107,5 ±	91±11
Creatinina (mg/dl)	0.78±0.2	0.74±0.18
Colesterol total (mg/dl)	178±39	196±30
Triglicéridos (mg/dl)	131±69	166±106
HbA1c (%)	6±0.7	5.5±0.34

T4L (ng/dl)	1.35±1.4	1.1±1.13
TSH (mUI/ml)	1.2±0.9	1±0.9
Cortisol (µg/dl)	11.7±11	12.5±6.4
DHEAS (µg/dl)	23±12	63±24
ACTH (pg/ml)	38.5±28	24.1±13.3
Testosterona total (ng/dl)	1±1.16	2.31±2.1
Prolactina (ng/ml)	13.8±19	7.8±4
LH (mUI/ml)	5.8±8	12±18
FSH (mUI/ml)	16.3±20	23±21

***Perfil endocrino-metabólico basal en pacientes del estudio, antes y después de la cirugía.***

En la tabla anterior tenemos representado el perfil endocrino-metabólico basal de nuestro estudio muestral antes y 3 meses después de la cirugía.

Tenemos reflejados parámetros como la glucosa, HbA1c, prolactina, LH y FSH donde podemos ver una clara mejoría postquirúrgica (107,5/ 91±11; 6±0.7/ 5.5±0.34; 13.8±19/ 7.8±4; 5.8±8/12±18; 16.3±20/ 23±21).

No se encontraron diferencias significativas en los parámetros de creatinina, T4L, TSH, cortisol, ACTH y testosterona total (0.78±0.2/ 0.74±0.18; 1.35±1.4/ 1.1±1.13; 1.2±0.9/1±0.9; 11.7±11/ 12.5±6.4; 1±1.16/ 2.31±2.1) antes y después de la cirugía.

En cuanto a los datos de colesterol, triglicéridos y DHEAS (178±39/ 196±30; 131±69/ 166±106; 23±12/ 63±24) todos los valores observados en el estudio empeoraron tras la cirugía.

## **6. DISCUSIÓN**

Los adenomas hipofisarios no funcionantes son tumores benignos de la glándula pituitaria que comúnmente se presentan con síntomas de efecto de masa (dolores de cabeza, pérdida visual e hipopituitarismo), en oposición a los síntomas de hipersecreción hormonal.

Aunque existen múltiples subtipos patológicos de adenoma hipofisario no funcionante, el tratamiento de primera línea para las lesiones sintomáticas sigue siendo la resección quirúrgica, más comúnmente a través de un abordaje transnasal transesfenoidal, y la radioterapia adjunta se reserva para tumores más agresivos y recurrentes. El estudio preoperatorio debe incluir estudios endocrinológicos, oftalmológicos y radiográficos

minuciosos; el cuidado postoperatorio requiere una estrecha atención al examen neurológico y vigilancia de signos de diabetes insípida (DI) y Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Aunque las complicaciones pueden ser graves, en manos capacitadas, la cirugía de los adenomas hipofisarios se puede realizar de forma segura con una morbilidad y mortalidad bajas.

Según los datos obtenidos en este estudio de cohortes retrospectivo de 17 pacientes (9 varones y 8 mujeres) sometidos a intervención quirúrgica por vía transesfenoidal, el 100% de los pacientes presentaban un macroadenoma hipofisario.

Además, con una media de edad de  $57\pm 3,2$  años en el momento de la intervención, el 50% de los pacientes presentaban obesidad y sobrepeso. Por tanto, podemos ver reflejada la importancia de la obesidad y el sobrepeso en este grupo de pacientes y su estrecha relación con las alteraciones hormonales encontradas en ellos.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía ha sido de una media de  $17\pm 20$  meses, esto es debido a que el motivo de consulta suele ser un hallazgo incidental por una exploración neurológica con sintomatología (relacionada o no con el tumor) por otros profesionales sanitarios que derivan a nuestra consulta de endocrinología y neurocirugía.

Dentro de los restantes motivos de consulta inicial en nuestro grupo de estudio tenemos: 6% deterioro cognitivo, 17% acromegalia, 12% incidentaloma, 18% hipopituitarismo, 6% temblor en reposo y 29% alteraciones campimétricas. Por ende, las alteraciones campimétricas corresponden a las primeras manifestaciones clínicas que han padecido nuestros pacientes, seguidamente tenemos el hipopituitarismo y la acromegalia. Esto quiere decir que predominan los tumores no secretores y, dentro de los secretores, los más frecuentes sometidos a intervención quirúrgica son los secretores de GH, lo cual implica síndrome de acromegalia. Los tumores secretores son más frecuentemente los prolactinomas, pero estos no requieren habitualmente cirugía, ya que el tratamiento inicial es la terapia farmacológica con cabergolina.

Como hemos dicho anteriormente, en cuanto a los diferentes motivos de consulta de nuestro grupo de estudio predominan las alteraciones campimétricas, y precisamente por esto es por lo que nos derivan desde otras especialidades. Seguidamente, encontramos las manifestaciones clínicas derivadas del hipopituitarismo, y en tercer y cuarto lugar encontramos la acromegalia y el incidentaloma.

Por lo tanto, a pesar de que la literatura clásica hace referencia a que el motivo de consulta más frecuente es el incidentaloma, en nuestro estudio vemos que los pacientes en realidad acuden más por alteraciones campimétricas y signos de hipopituitarismo.

En cuanto a la anatomía patológica del tumor, el 88% de los pacientes tenían tumores no secretores, en los que no se asociaba ningún síndrome clínico, lo que confirma la teoría de que la mayoría de los tumores que se detectan son incidentalomas. El 12% restante eran tumores secretores de GH, lo que implicaba el síndrome de acromegalia.

En cuanto a las pruebas complementarias, el gold standard es la resonancia magnética. Con ella podemos hacernos una idea de la invasión en estructuras vecinas de los

adenomas, resaltando la importancia del habitual diagnóstico tardío que solemos hacer en los macroadenomas (ya que no producen clínica invasiva en estructuras vecinas hasta no ocupar 1 cm en la región supraselar), lo que conlleva una afectación tanto de los pares craneales en el seno cavernoso como de los campos visuales por afectación quiasmática.

Muchos pacientes antes de la intervención quirúrgica empiezan tomando terapia hormonal sustitutiva en función de las analíticas obtenidas. Aunque con la resección evitamos que el tumor siga expandiéndose y produciendo sintomatología, es importante tener en cuenta que los pacientes sometidos a dicha intervención van a tener una mayor terapia hormonal sustitutiva después de esta.

Por último, en cuanto al perfil endocrino-metabólico basal en los pacientes de nuestro estudio, vemos en los parámetros de glucosa, HbA1c, prolactina, LH y FSH una clara mejoría postquirúrgica, lo que puede suponer a la larga para estos pacientes una mejora en su calidad de vida pese a las complicaciones postquirúrgicas que puedan surgir (es precisamente por esto por lo que son pocos los casos seleccionados para dicha intervención).

## **7. CONCLUSIÓN**

A pesar de que los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas en su mayoría, pueden producir efectos de masa tumoral por compresión de estructuras vecinas, pudiendo dar lugar a cefaleas, déficits visuales por compresión del quiasma óptico e hipopituitarismo parcial o total.

Esto hace que sea importante el seguimiento exhaustivo desde el momento del diagnóstico para evaluar si hay crecimiento con el paso del tiempo o permanece estable, y así valorar si la indicación quirúrgica es necesaria o no en cada caso.

Los adenomas hipofisarios secretores de hormonas son menos frecuentes y pueden causar distinta sintomatología o síndromes específicos según el grupo hormonal afectado. Es importante conocer que en estos casos los pacientes suelen comenzar previamente a la cirugía con tratamiento hormonal sustitutivo.

Los que son sometidos a intervención quirúrgica vía transesfenoidal son los macroadenomas hipofisarios más sintomáticos y resistentes a tratamiento, ya que, tras la cirugía, hay un conjunto de comorbilidades que debemos tener en cuenta y es necesario un posterior seguimiento para evaluar las posibles complicaciones que puedan surgir y tratarlas mediante medicación.

Además, también debemos tener en cuenta que van a tener una mayor terapia hormonal que previamente a la cirugía, por lo que podemos concluir que la cirugía no es curativa sino reparadora o paliativa.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4769–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>
2. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1789–93. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6611>.
3. Vance ML, Totowa NJ. Diagnosis, management, and prognosis of pituitary tumors. *Totowa* 2001:165–72. [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-217-3\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-217-3_9).
4. Snyder PJ. Gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Cancer Treatment and Research*, Boston, MA: Springer US; 1997, p. 57–72.
5. Monteiro MLR, Zambon BK, Cunha LP. Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. *Can J Ophthalmol* 2010; 45:404–8. <https://doi.org/10.3129/i09-276>.
6. Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020; 49:347–55. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>.
7. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones (Athens)* 2020; 19:145–55. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00168-8>.
8. Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. *Brain Tumor Pathol* 2018; 35:51–6. <https://doi.org/10.1007/s10014-018-0314-3>.
9. Vallette-Kasic S, Figarella-Branger D, Grino M, Pulichino A-M, Dufour H, Grisoli F, et al. Differential regulation of proopiomelanocortin and pituitary-restricted transcription factor (TPIT), a new marker of normal and adenomatous human corticotrophs. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3050–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021934>.
10. Asa SL, Bamberger AM, Cao B, Wong M, Parker KL, Ezzat S. The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2165–70. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.6.8964846>.
11. Dasen JS, O'Connell SM, Flynn SE, Treier M, Gleiberman AS, Szeto DP, et al. Reciprocal interactions of Pit1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. *Cell* 1999; 97:587–98. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80770-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80770-9).
12. Kontogeorgos G, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd RV, Smyth HS, Rologis D. Double adenomas of the pituitary. *Neurosurgery* 1992; 31:840–53. <https://doi.org/10.1227/00006123-199211000-00003>.
13. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4268–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0537>.

14. Scully KM, Rosenfeld MG. Pituitary development: Regulatory codes in mammalian organogenesis. *Science* 2002; 295:2231–5. <https://doi.org/10.1126/science.1062736>.
15. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician* 2013; 88:319–27.
16. Guía de tumores hipofisarios para pacientes. [https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1942/210121\\_021832\\_3674429582.pdf](https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1942/210121_021832_3674429582.pdf)
17. Maldaner N, Serra C, Tschopp O, Schmid C, Bozinov O, Regli L. *Praxis (Bern)* 1994) 2018;107:825–35. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003035>.
18. Miller BA, Ioachimescu AG, Oyesiku NM. Contemporary indications for transsphenoidal pituitary surgery. *World Neurosurg* 2014;82: S147-51. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.07.037>.
19. Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, Valente V, de Divitiis E. Sellar repair in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Results of 170 cases. *Neurosurgery* 2002; 51:1365–72. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000309112.17087.28>.
20. Sylvester PT, Evans JA, Zipfel GJ, Chole RA, Uppaluri R, Haughey BH, et al. Combined high-field intraoperative magnetic resonance imaging and endoscopy increase extent of resection and progression-free survival for pituitary adenomas. *Pituitary* 2015; 18:72–85. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0560-2>.
21. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. Diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:273–88.
22. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL. Hulting AL: hiperprolactinemia en 271 mujeres: hasta tres décadas de seguimiento clínico. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63:450–5.
23. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2454–62. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2734>.
24. Zibar Tomšić K, Dušek T, Kraljević I, Heinrich Z, Solak M, Vučinović A, et al. Hypopituitarism after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma. *Endocr Res* 2017; 42:318–24. <https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1323913>.
25. Cohen-Inbar O, Ramesh A, Xu Z, Vance ML, Schlesinger D, Sheehan JP. Gamma knife radiosurgery in patients with persistent acromegaly or Cushing's disease: long-term risk of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84:524–31. <https://doi.org/10.1111/cen.12938>.
26. Van den Bergh ACM, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, et al. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: Beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:863–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.09.049>.
27. Olson BR, Gumowski J, Rubino D, Oldfield EH. Pathophysiology of hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 1997; 87:499–507. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.4.0499>.

28. Zada G, Liu CY, Fishback D, Singer PA, Weiss MH. Recognition and management of delayed hyponatremia following transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 2007; 106:66–71. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.1.66>.
29. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary* 2018; 21:145–53. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0854-2>.
30. Halvorsen H, Ramm-Pettersen J, Josefsen R, Rønning P, Reinlie S, Meling T, et al. Surgical complications after transsphenoidal microscopic and endoscopic surgery for pituitary adenoma: a consecutive series of 506 procedures. *Acta Neurochir (Wien)* 2014; 156:441–9. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1959-7>.

## 9. AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mi familia y a las doctoras Sara Ghais y Rosa Fernández por su apoyo durante este proceso.