

Posición del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología respecto a los adenomas de hipófisis no funcionantes

Position of the Neuroendocrinology Working Group regarding non-functioning pituitary adenomas

GUADALUPE VARGAS-ORTEGA^{1*}, CORALYS ABREU-ROSARIO², LOURDES BALCÁZAR-HERNÁNDEZ¹, ADRIANA BALDERRAMA-SOTO², PERLA CARRILLO-GONZÁLEZ³, DANIEL CUEVAS-RAMOS⁴, BALDOMERO GONZÁLEZ-VIRLA¹, GABRIELA RANGEL-SÁNCHEZ⁵, ALFREDO REZA-ALBARRÁN⁴, ALMA VERGARA-LÓPEZ², MARICELA VIDRIO-VELÁZQUEZ⁶, LESLY PORTOCARRERO-ORTIZ⁴ Y MOISÉS MERCADO-ATRI⁷

¹Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ²Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ³Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México; ⁴Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Neuroendocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁵Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.; ⁶Expresidencia, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Guadalajara, Jal.; ⁷Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. México

RESUMEN

Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (AHCNF) se caracterizan por la ausencia de hipersecreción hormonal con un espectro de manifestaciones clínicas, desde su curso asintomático hasta la presencia de síntomas compresivos o apoplejía hipofisaria. El tratamiento de elección es la cirugía, sin embargo existen diferentes tratamientos adyuvantes que permiten mejorar el pronóstico. La evidencia actual continúa aumentando la información sobre el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. El objetivo del presente documento es actualizar la posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología respecto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las personas que viven con AHCNF, realizando una revisión de la literatura por el Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de nuestra sociedad y estableciendo recomendaciones aplicables a nuestra población.

Palabras clave: Adenomas hipofisarios no funcionantes. Diagnóstico. Tratamiento. Pronóstico.

ABSTRACT

Clinically non-functioning pituitary adenomas (CNPHA) are characterized by the absence of hormonal hypersecretion with a spectrum of clinical manifestations, from asymptomatic course to the presence of compressive symptoms or pituitary apoplexy. The treatment of choice is surgery, however, there are different adjuvant treatments that improve the prognosis. Current evidence continues to increase the information on the diagnosis and treatment of this disease. The objective of this document is to update the position of the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology regarding the diagnosis, treatment and follow-up of people living with CNPHA, reviewing the literature by the Working Group of Neuroendocrinology of our society and establishing recommendations applicable to our population.

Keywords: Non-functioning pituitary adenomas. Diagnosis. Treatment. Prognosis.

***Correspondencia:**

Guadalupe Vargas-Ortega

E-mail: guadalupe.vargas@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 13-03-2023

Fecha de aceptación: 14-03-2023

DOI: 10.24875/RME.M23000027

Disponible en internet: 05-07-2023

RevMexEndocrinolMetabNutr.2023;10(SUPL 1):33-44

INTRODUCCIÓN

Justificación

Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (AHCNF) constituyen más de un tercio de todos los adenomas hipofisarios. Se denominan así porque no producen ningún síndrome de hipersecreción hormonal, sin embargo cursan con síntomas y signos relacionados con efecto de masa, tales como cefalea y alteraciones visuales. En la mayoría de los estudios epidemiológicos, los AHCNF representan el segundo tipo de adenomas hipofisarios después de los prolactinomas, pero al hablar únicamente de macroadenomas es el grupo más habitual. Los datos sobre su predominancia en algún sexo son discordantes y tienen una tasa de incidencia estandarizada de 0.65 a 2.34 casos por cada 100,000 habitantes, con una incidencia máxima entre la cuarta y la octava década de la vida. En algunas series europeas, la incidencia de AHCNF aumentó de 6 a 11 casos por millón de habitantes entre 1975 y 1991. Frecuentemente, los AHCNF se detectan de forma incidental en estudios de neuroimagen realizados por razones no relacionadas. Más de un tercio de los casos se acompañan de una o más deficiencias de la hipófisis anterior al momento del diagnóstico^{1,2}.

El tratamiento de elección para la AHCNF es la cirugía transesfenoidal. La tasa de recurrencia de estos adenomas va del 30 al 50%. Algunos centros especializados recomiendan la radioterapia (RT) postoperatoria de forma sistemática en todos los pacientes con AHCNF, incluso en aquellos con resección aparentemente completa de la lesión, mientras que otros centros lo hacen de manera individualizada, tomando en cuenta el tamaño y ubicación del remanente, así como el estado hormonal de la hipófisis. Recientemente se ha recomendado el tratamiento médico con cabergolina con el fin de contener y/o reducir el tamaño del remanente^{1,2}.

El Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología convocó a reunión para el desarrollo del posicionamiento respecto a los adenomas de hipófisis no funcionales en el año 2022, formándose un panel de

expertos en el tema con fines de establecer los lineamientos aplicables a población mexicana para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los AHCNF. Se realizaron búsquedas de estudios nacionales e internacionales (artículos originales, revisiones sistemáticas y/o metaanálisis), publicados en los últimos 20 años y extraídos de las siguientes bases de datos: Medline, PubMed, Web of Science y la Biblioteca Cochrane, estableciéndose las recomendaciones vertidas a lo largo de este posicionamiento.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Evaluación preoperatoria

Los AHCNF se caracterizan por la ausencia de un síndrome de hipersecreción hormonal, pudiéndose manifestar con síntomas y signos compresivos secundarios al efecto de masa del tumor sobre estructuras anatómicas circundantes, tales como cefalea, alteraciones visuales y campimétricas, y menos frecuentemente, parálisis oculomotora por afección de los nervios craneales III, IV y VI. En el 20% de los casos, los pacientes cursan asintomáticos y el diagnóstico se hace de manera incidental tras la realización de estudios de neuroimagen por otras razones. Menos comúnmente, los pacientes con AHCNF son diagnosticados al presentar un cuadro agudo de apoplejía hipofisaria. El tiempo de retraso en el diagnóstico suele ser en promedio de 1.96 ± 2.9 años, pudiendo ser incluso mayor¹⁻³.

La cefalea es el síntoma más frecuente y se ha atribuido a diversos factores, entre ellos el aumento de la presión intracraneal, el estiramiento de la duramadre y la activación de las vías del trigémino. Dependiendo de la extensión tumoral, pueden presentarse con epilepsia del lóbulo temporal (extensión temporal), hidrocefalia obstructiva (extensión supraselar y hacia el tercer ventrículo) o fístula de líquido cefalorraquídeo (extensión inferior con erosión del piso selar)⁴.

Los defectos visuales se presentan en el 85% de los casos y están causados por la compresión del quiasma óptico. El defecto visual típico es la hemianopsia

bitemporal, pero algunos pacientes pueden presentar otras alteraciones campimétricas como hemianopsias y cuadrantopsias unilaterales. La compresión crónica del nervio óptico puede provocar papiledema y atrofia óptica, con la consecuente disminución de la agudeza visual y rara vez amaurosis⁵.

La extensión paraselar e invasión del seno cavernoso puede afectar los nervios craneales y resultar en oftalmoplejía, ptosis, diplopía o estrabismo. Los nervios craneales afectados con mayor frecuencia son el III y VI, y en menor frecuencia, IV y V⁶. Es muy importante aclarar que la afectación de estos nervios craneales es muy infrecuente, por lo que en su presencia se deben descartar otras causas, como metástasis (generalmente de cáncer de mama, pulmón y colon) o enfermedades infiltrativas (como sarcoidosis, histiocitosis y granulomatosis). La apoplejía hipofisaria se observa del 0.6 al 10% de los casos; en población mexicana se ha documentado una frecuencia del 8% al momento del diagnóstico^{3,7,8}.

Evaluación hormonal

Los AHCNF representan un diagnóstico de exclusión. Por lo tanto, es de suma importancia excluir hipersecreción hormonal y evaluar la presencia de hipopituitarismo (disminución o ausencia en la producción de una o más hormonas adenohipofisarias). Para evaluar la hipersecreción se sugiere cuantificar el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y la prolactina (PRL). La hiperprolactinemia leve es común y se debe al efecto de compresión del tallo hipofisario e inhibición de la vía dopaminérgica; rara vez supera los 95 ng/ml. Se deben descartar otras causas fisiológicas y patológicas de hiperprolactinemia para no confundir con la hiperprolactinemia tumoral verdadera. La medición de la PRL debe realizarse en dilución 1:100 ante concentraciones discretamente elevadas y no proporcionales con el tamaño tumoral, sobre todo en adenomas gigantes (> 3 cm). Ante la ausencia de síntomas típicos de hiperprolactinemia (amenorrea o galactorrea) es importante descartar la presencia de macroprolactinemia⁹.

Se debe evaluar la reserva hormonal hipotálamo-hipofisaria midiendo lo siguiente: cortisol matutino,

IGF-1, hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina (T4) libre, PRL, hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y testosterona o estradiol, según el sexo del paciente. El somatotropo es el eje más afectado (61-100%), seguido del gonadotropo (36-96%), el corticotropo (17-62%) y el tirotropo (8-81%). El hipopituitarismo parcial se desarrolla en alrededor del 37 al 85% de los casos, mientras que el panhipopituitarismo en el 6 al 29% de los casos. La diabetes insípida central (DIC) es muy rara, incluso estando asociada a macroadenomas. La presencia de DIC debe alertar al médico a considerar otros diagnósticos diferenciales de la región selar tales como metástasis, craneofaringiomas, hipofisitis y otros¹⁰⁻¹².

Pruebas dinámicas

Si se observan datos clínicos de hipercortisolismo, se debe descartar la enfermedad de Cushing mediante la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona, el cortisol libre en orina de 24 horas y el cortisol salival a la medianoche. Si bien la deficiencia de hormona del crecimiento (GH) puede diagnosticarse en la mayoría de los casos con la medición de IGF-1, cuando existen ya documentadas dos deficiencias hormonales hipofisarias, la medición de GH durante la hipoglucemia inducida por insulina constituye la prueba dinámica estándar de oro para su diagnóstico. Se considera insuficiencia suprarrenal cuando el cortisol sérico matutino es < 5 µg/dl (acompañado de la presencia de síntomas y signos de hipocortisolismo, y corroborado con una prueba de hipoglucemia inducida con insulina), mientras que con valores > 15 µg/dl el diagnóstico queda excluido. En el caso de un valor indeterminado, se puede realizar una prueba de estimulación con ACTH sintética (cosintropina). Un valor de cortisol menor de 18 µg/dl en el momento de hipoglucemia (< 40 mg/dl, con síntomas) sugiere la presencia de insuficiencia suprarrenal¹³.

Imagen

Los adenomas hipofisarios se clasifican por su tamaño, como microadenomas (< 10 mm) y macroadenomas (≥ 10 mm) o adenomas gigantes (≥ 4 cm).

La resonancia magnética (RM) es el estándar de oro para la evaluación de tumores selares y paraselares, y sus diagnósticos diferenciales. Los protocolos de RM hipofisaria clínicos habituales (con un escáner de 1,5 T [teslas] o 3 T) incluyen: cortes coronales y sagitales ponderados en T1 SE (pulsos de eco de espín) y SE rápidas ponderados en T2 (FSE) con cortes finos (normalmente de 2 a 3 mm); cortes coronales y sagitales SE ponderados en T1 poscontraste con cortes finos. La adición de imágenes axiales también puede ser útil en algunos casos y permite una evaluación más completa de la hipófisis posterior. La dosis de gadolinio recomendada en caso de sospecha de microadenomas es de 0.05 mmol/kg, mientras que la recomendada en caso de macroadenomas es la estándar de 0.1 mmol/kg^{14,15}.

La tomografía computarizada (TC) puede ofrecer información complementaria en algunos casos; la cual sirve para evaluar la anatomía ósea de la silla turca, en el caso de erosión y para confirmar o excluir la presencia de calcificaciones. La TC de corte delgado actualmente es una alternativa razonable en pacientes en los que no se puede realizar la RM, por contraindicaciones bien establecidas. En casos de claustrofobia, el estudio se debe llevar a cabo bajo sedación anestésica¹⁶.

Indicaciones quirúrgicas

Se recomienda realizar la cirugía cuando existen datos clínicos de compresión a las estructuras circundantes, idealmente la cirugía la debe realizar un neurocirujano experto en hipófisis (> 50 cirugías al año). Si bien el objetivo de la cirugía es lograr una exéresis total del adenoma, en ocasiones desmasificaciones parciales de menor proporción logran importante mejoría del campo visual.

– Indicaciones absolutas:

- Alteraciones en los campos visuales u otras alteraciones visuales como oftalmoplejía.
- Hidrocefalia obstructiva.
- Déficit neurológico.
- Apoplejía hipofisaria aguda (menos de siete días de evolución) con disminución de la agudeza visual

severa, deterioro de los campos visuales o deterioro del estado de consciencia.

- Pacientes con macroadenomas con extensión supraselar significativa aun cuando la campimetría y el examen visual sea normal¹⁷⁻¹⁹.

– Indicaciones relativas:

- Cuando el adenoma hipofisario está cercano al nervio óptico y se planea embarazo.
- Pacientes con AHCNF que no causa compresión a estructuras vecinas, pero tienen cefalea persistente.
- Un microadenoma hipofisario no funcional que en el seguimiento presenta crecimiento clínicamente significativo.
- Hipopituitarismo^{1,17-19}.

Manejo perioperatorio

La evaluación y tratamiento endocrinológico son esenciales en el manejo perioperatorio de la cirugía transesfenoidal^{20,21}. Aquellos casos con síntomas o signos sugerentes de hipocortisolismo deben tener una evaluación de la reserva suprarrenal antes de la cirugía, excepto en los casos con nivel de cortisol sérico matutino < 5 µg/dl^{22,23}. Este grupo de trabajo sugiere el reemplazo con glucocorticoides a dosis de estrés en el preoperatorio a dosis de 100 mg IV cada 8 horas el día del procedimiento y el primer día postoperatorio, con reducción gradual en los siguientes dos días y eventual conversión a sustitución oral (prednisona 5 mg en la mañana o hidrocortisona 10 mg en la mañana, 5 mg al mediodía y 5 mg en la noche)²³. El cortisol matutino se medirá los primeros cinco días después de la cirugía. Si el cortisol matutino no es suficientemente alto (> 18 µg/dl), para el postoperatorio temprano se debe considerar una prueba dinámica para evaluar el eje suprarrenal en las primeras 6-12 semanas. Mientras persista la duda de la existencia de hipocortisolismo, lo recomendable es indicar reemplazo glucocorticoide como se detalla en párrafos anteriores²⁴.

La siguiente prioridad en el reemplazo hormonal hipofisario es el hipotiroidismo central, el cual debe

diagnosticarse midiendo la T4 libre (la TSH no es útil en estos casos) y debe tratarse con levotiroxina a dosis variables individualmente ajustadas en cada paciente²¹. El reemplazo gonadal con estrógenos o testosterona puede realizarse posteriormente a la cirugía y dependerá de varios factores, tales como la edad, el deseo de embarazo y el estado menopáusico en el caso de las mujeres. La deficiencia de GH es sin duda la más frecuente deficiencia hormonal hipofisaria en el contexto de los tumores hipofisarios y debe ser reemplazada en pacientes pediátricos, con GH recombinante humana (GHRh), empezando con una dosis de 1 mg diariamente y ajustando la dosis de acuerdo con los niveles de IGF-1. El reemplazo de GHRh en el paciente adulto es controvertido. Dicho reemplazo genera un aumento en el tejido muscular, una disminución del tejido adiposo, mejoría en la densidad mineral ósea y en la calidad de vida; sin embargo, su acceso puede ser limitado en algunos centros, aunado a que su costo es elevado, por lo que la decisión de usarlo debe ser individualizada. Recomendamos primero optimizar los reemplazos glucocorticoide, tiroideo y gonadal, y solamente si el paciente persiste con síntomas como fatiga, considerar la sustitución del sistema somatotrópico y de ser indicado, tener en cuenta la presencia de neoplasias preexistentes, así como el costo beneficio. El inadecuado reemplazo hormonal del hipopituitarismo se ha asociado a un aumento de la mortalidad, por lo que se debe mantener un estrecho seguimiento hasta la optimización de la sustitución de los ejes, aunado al control de las comorbilidades en general²³.

Entre el 10 y el 20% de los operados por vía transesfenoidal presentan diabetes insípida transitoria. Es de vital importancia vigilar volúmenes y densidades urinarias, así como la concentración de sodio sérico en el postoperatorio inmediato para detectar la presencia de diabetes insípida (más de 200 ml/h de diuresis de orina no concentrada y tendencia a la hipernatremia) y tratar esta condición con ajuste de soluciones parenterales y desmopresina subcutánea a razón de 5-15 µg cada 8-12 horas por razón necesaria. Alternativamente, se puede usar desmopresina oral a dosis de 0.1 mg cada 12 horas, sin embargo no se recomiendan las preparaciones nasales de este análogo de la vasopresina en pacientes que se

han sometido a abordajes transesfenoidales, particularmente si se trata de abordajes endonasales, sean microscópicos o endoscópicos. La diabetes insípida permanente ocurre en menos del 15% de los pacientes y debe ser tratada a largo plazo con desmopresina oral^{22,23}.

Se recomienda realizar una evaluación completa de la función hipofisaria 6 a 12 semanas después de la cirugía transesfenoidal, midiendo cortisol sérico matutino (habiendo suspendido la prednisona 48 horas antes), TSH y T4 libre, LH, FSH, PRL, estradiol o testosterona, así como IGF-1²¹.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO: HORMONAS HIPOFISARIAS, FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Históricamente, los adenomas hipofisarios se clasificaban de acuerdo con sus características tras la tinción con hematoxilina y eosina como adenomas acidófilos, basófilos y cromófilos. Con lo que se establece: que los adenomas acidófilos pueden ser prolactinomas, somatotropinomas o tirotropinomas; que los basófilos son adenomas del corticotropo, y que los cromófilos son tumores clínicamente no funcionantes que en su mayoría son de estirpe gonadotrópica, y más raramente de células nulas (no inmunotiñen para ninguna hormona). Con el advenimiento de la inmunohistoquímica fue posible inmunofenotipificar las células tumorales de acuerdo con las hormonas que producen. Los adenomas «silentes» son lesiones que a pesar de que no producen síndromes de hipersecreción hormonal, inmunotiñen para GH, TSH, PRL o ACTH, y se denominan adenomas silentes de somatotropo, del tirotropo, del lactotropo y del corticotropo, respectivamente. El reporte de la inmunohistoquímica es de gran importancia para establecer el diagnóstico diferencial con otros tumores de la región sellar.

Desde la clasificación de tumores hipofisarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2004, se empezaban a incluir en la inmunofenotipificación de los tumores anticuerpos contra los

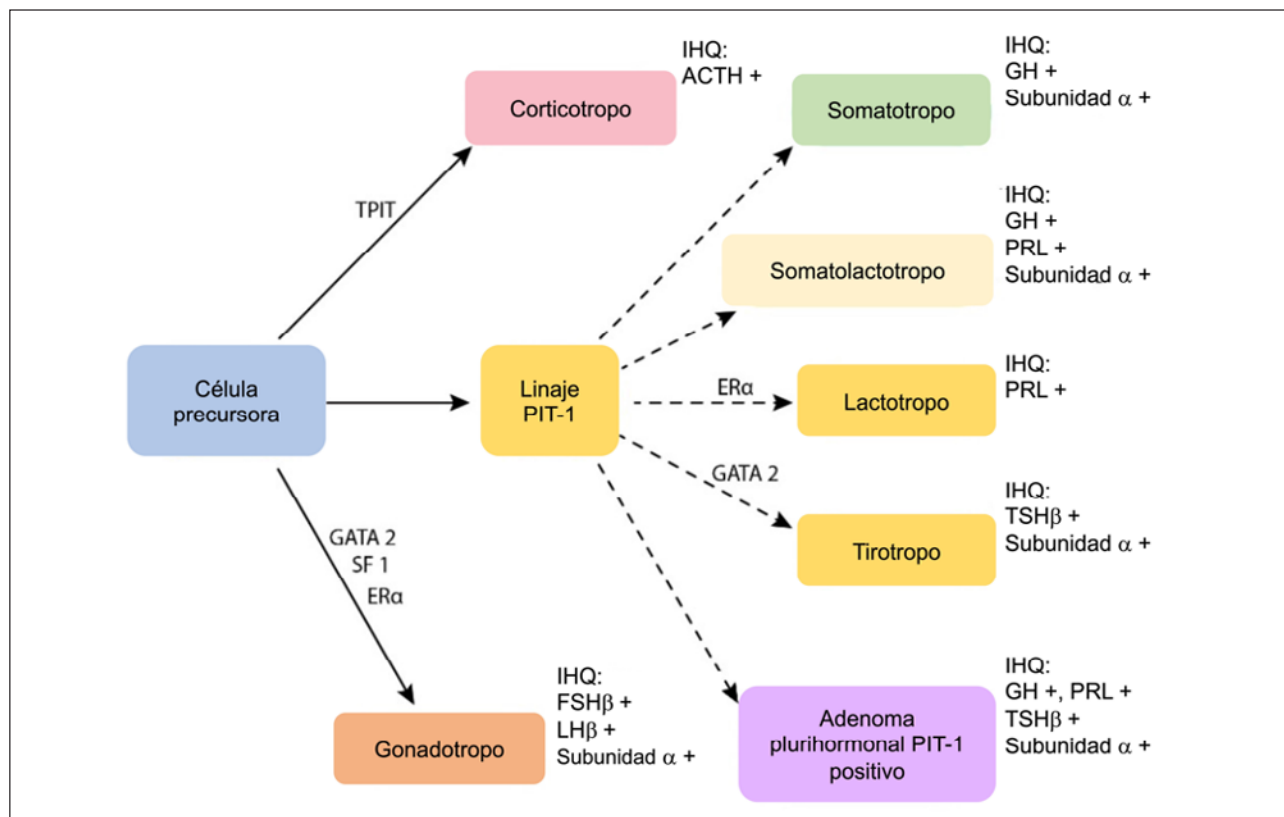


Figura 1. Inmunohistoquímica de acuerdo con estirpe histopatológica. TPIT: factor de transcripción T-box; PIT-1: factor de transcripción positivo específico de la hipófisis 1; GATA 2: factor de unión a GATA 2; SF 1: factor esteroideogénico 1; ERα: receptor de estrógenos alfa; IHQ: inmunohistoquímica; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; GH: hormona de crecimiento; PRL: prolactina; TSHβ: subunidad beta de la hormona estimulante de tiroides; LHβ: subunidad beta de la hormona luteinizante; FSHβ: subunidad beta de hormona foliculoestimulante.

factores de transcripción que condicionan la diferenciación terminal. En la última revisión de la clasificación de la OMS del 2017 se incluyó formalmente la identificación de estos factores de manera que la expresión de Pit-1 o POUF1 es característica de los tumores productores de GH, TSH y PRL, la expresión t-Pit o TBX19 caracteriza a los adenomas productores de ACTH, y la expresión de SF-1 o N25A1 es propia de los adenomas del gonadotropo. En esta misma clasificación se incluyen además otros marcadores inmunohistoquímicos como el índice proliferativo Ki67, la e-cadherina, el CAM 5.2, que permite identificar patrones de granulación (densamente granulados, inmunotinción citoplásmica difusa, escasamente granulados, inmunotinción nuclear conocida como cuerpos fibrosos) y la citoqueratina (citoplásmica en el corticotropinoma, perinuclear en el somatotropinoma y ausente en el gonadotropinoma). También se

recomienda realizar inmunohistoquímica para p53 y p21, que se correlacionan con un comportamiento biológico más agresivo. Los adenomas de células nulas no inmunotiñen para ninguna hormona ni factores de transcripción^{25,26} (Fig. 1).

Marcadores que indican recurrencia o respuesta a terapias farmacológicas

Ki67

Índice de mitosis celular que debe analizarse por mm² en cinco campos en por lo menos 1 mm². El número de núcleos positivos se expresa como un porcentaje (índice) de un total de células neoplásicas (se recomienda observar 500 a 1,000 células por campo). Un Ki67 > 3% indica que el adenoma requiere vigilancia por probable progresión, en tanto

Tabla 1. Clasificación de los adenomas de hipófisis no funcionales

Factor de transcripción	Inmunofenotipo	Diagnóstico
SF1+ o N25A1	β FSH+ / β LH+ /subunidad α + /ER α + (varias combinaciones) FSH- /LH- /subunidad α -	Gonadotropinoma
t-PIT + o TBX19	ACTH+	Corticotropo silente
PIT1 + o POUF1	GH/PRL/TSH/subunidad α /ER α (variable) Cuerpos fibrosos en LMWCK (citoqueratina de bajo peso molecular)	Tumor de linaje Pit-1 pobremente diferenciado Silente subtipo 3
	Negativo para todos los marcadores	Adenoma de células nulas

que si es > 10% es indicativo de tumor agresivo o carcinoma hipofisario²⁷⁻²⁹.

Receptor de dopamina tipo 2

Dos terceras partes de los AHCNF expresan este receptor. La respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos en términos de reducción o contención tumoral puede ir del 25 al 75%. Se sugiere no esperar a la determinación de esta expresión para iniciar el tratamiento con cabergolina³⁰.

Análogos de somatostatina

La expresión de receptores de somatostatina puede predecir la respuesta a análogos de somatostatina de primera y de segunda generación, aunque aún existe controversia sobre los beneficios de la evaluación sistemática de estos receptores. Cabe mencionar que no existe una recomendación absoluta para el tratamiento con análogos de somatostatina³¹.

O(6) metilguanina ADN metiltransferasa

La O(6) metilguanina ADN metiltransferasa (MGMT) es una proteína reparadora de ADN que elimina el grupo alquilo de la temozolomida e induce resistencia a este fármaco, por lo que la baja expresión de MGMT (< 50% de las células) se asocia a mejor respuesta a temozolomida³².

CLASIFICACIÓN

El término clínico «no funcionante» no es un diagnóstico, sino una descripción de un escenario clínico que tiene muchos diagnósticos diferenciales. La lesión más común es un tumor del gonadotropo y constituyen alrededor del 70-75% de los AHCNF. En adultos, los segundos AHCNF más comunes son los tumores silentes del corticotropo, los cuales pueden ser densa o escasamente granulados y pueden distinguirse morfológicamente de los tumores funcionales solo por la falta del cambio hialino de Crooke en el tejido no tumoral circundante y la presencia de p27 nuclear intacto. En pacientes menores de 25 años se debe sospechar en tumores del linaje t-Pit. Los tumores AHCNF sin biomarcadores de determinación de linaje se clasifican como tumores de células nulas; estos están disminuyendo en incidencia a medida que mejoran las herramientas utilizadas para clasificar estos tumores. Su prevalencia se modificó de un 16% a menos del 2%²⁵⁻³³ (Tabla 1).

TRATAMIENTO

El tratamiento de los AHCNF puede incluir la cirugía, la RT y el tratamiento médico. En pacientes jóvenes sin paridad satisfecha se debe considerar el deseo de fertilidad antes de elegir la opción de tratamiento. Muchos AHCNF son descubiertos incidentalmente y no requieren tratamiento, solamente vigilancia^{22,34,35} (Fig. 2).

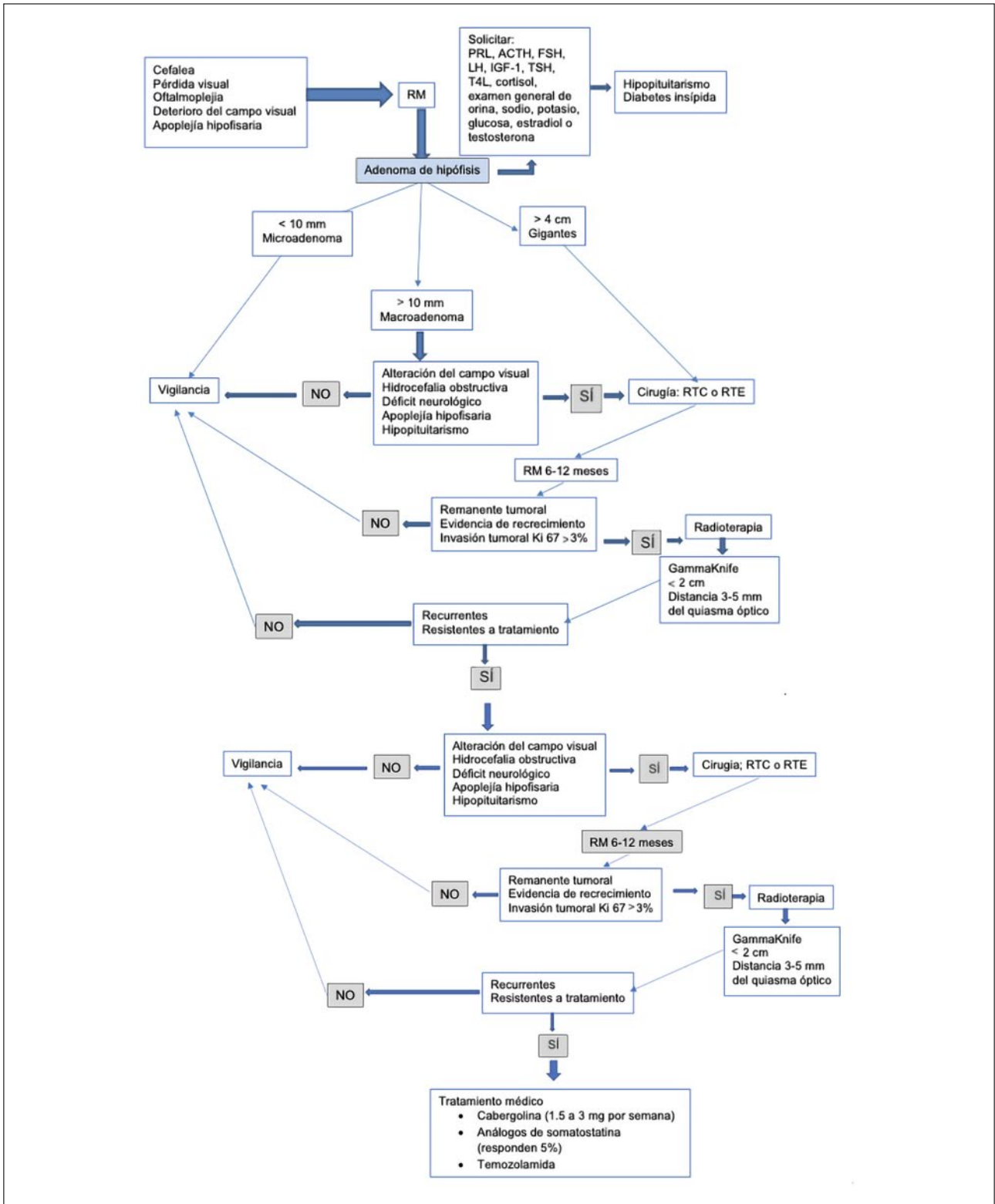


Figura 2. Algoritmo de tratamiento y seguimiento de los adenomas de hipófisis no funcionales. RM: resonancia magnética; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; GH: hormona de crecimiento; PRL: prolactina; TSH: hormona estimulante de tiroides; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1; RTC: resección transcraneal; RTE: resección transesfenoidal.

Quirúrgico

El tratamiento de elección de los AHCNF es la resección transesfenoidal (TE), la cual puede realizarse mediante abordajes endoscópicos o microscópicos. Si bien el abordaje endoscópico endonasal es cada vez más popular entre los neurocirujanos de hipófisis, a la fecha no se ha demostrado que el desenlace de la cirugía endoscópica sea superior al de la cirugía microscópica. Por una parte, el abordaje endoscópico permite una mejor visualización del campo operatorio, pero por otra, el abordaje microscópico permite una mayor extensión en el rango de movimiento del cirujano. Existen cirujanos de alto volumen que favorecen uno u otro abordaje. La extirpación completa del adenoma por cirugía TE se puede lograr en el 40-90% de los casos^{35,36}.

La cirugía transcraneal (CT) está indicada cuando se trata de tumores con gran extensión supraselar. El porcentaje de mortalidad para la cirugía TE está por debajo del 1% y para la CT del 6%. Las complicaciones quirúrgicas incluyen: fístula de líquido cefalorraquídeo (3%), meningitis (1%), lesión de la arteria carótida interna (1%), perforación septal (< 3%), diabetes insípida transitoria (11%) o permanente (5%), nuevo defecto del campo visual (3%), hipopituitarismo *de novo* (9%) o empeoramiento del hipopituitarismo preexistente (30%)^{13,17,19,22}.

La recurrencia (nueva evidencia de lesión tumoral) para pacientes sin tumor detectable después de la cirugía es del 12%, mientras que en pacientes con remanentes postoperatorios es del 46%. Se ha observado una duplicación del volumen tumoral a los 3.4 años posquirúrgicos. Los tumores residuales (remanentes quirúrgicos) con extensión extraselar tienen una mayor tasa de progresión (52.3-66.7%) en comparación con los remanentes confinados a la silla turca (30-33.3%). Se considera que el recrecimiento es significativo cuando excede más del 20% o de 2 mm en seis meses a pesar del tratamiento óptimo²³.

La extirpación de la masa tumoral hace desaparecer la cefalea en el 100% de los pacientes y mejora las alteraciones visuales en el 80% de los casos con recuperación total del campo visual en el 40% de los pacientes; la recuperación de la visión puede observarse hasta un año después de la cirugía. La

normalización de la función hipofisaria se alcanza en un 30-70% de los casos. El hipopituitarismo permanente puede observarse hasta en el 30-50% de los casos^{3,19,22,23}.

El tratamiento quirúrgico urgente se recomienda en pacientes con apoplejía hipofisaria caracterizada por cefalea intensa, alteración en el estado de consciencia, amaurosis súbita, disminución severa de la agudeza o el campo visual, además de hipopituitarismo y colapso hemodinámico. En caso de apoplejía hipofisaria, se reporta una recuperación del 97.8% del déficit visual en caso de cirugía temprana (< 7 días posterior al inicio del cuadro) y del 84.8% en aquellos con tratamiento quirúrgico > 7 días; con promedio en la recuperación mayor del 80% tanto en cirugía temprana como en tardía^{8,23}.

Radioterapia

Es el tratamiento adyuvante de elección. Está indicada en pacientes con remanente tumoral y evidencia de recrecimiento, invasión tumoral paraselar, marcadores de proliferación elevados (Ki67 > 3%). No se considera como terapia de primera línea. Su objetivo es evitar el recrecimiento tumoral o reducir el volumen del remanente. Para su indicación se debe considerar el tamaño del remanente, la proximidad con la vía óptica y el riesgo potencial para los tejidos sanos circundantes^{20,23,35}.

La radiocirugía (gamma knife, cyber knife o LINAC) suele darse en una sola sesión en lesiones pequeñas (< 2 cm), que se encuentre a una distancia de más de 3-5 mm del quiasma óptico. La RT conformal fraccionada y la radioterapia estereotáctica fraccionada (RTEF) se usan en sesiones de dosis más pequeñas fraccionadas (dosis total de entre 45 y 50 Gy, fraccionada en 25 sesiones de 1.8 a 2 Gy) en lesiones más grandes (>2 cm), cercanas al quiasma óptico (< 3 mm de distancia) o con extensión supraselar o infiltración local difusa e invasión a senos cavernosos. La modalidad de RT estereotáctica hipofraccionada consiste en la administración de una dosis total de 20-30 Gy en 3-5 fracciones³⁵⁻³⁸.

La eficacia en detener el crecimiento es similar para cada una de las técnicas, sin embargo, por menor

tasa de hipopituitarismo (20-30 vs. > 50%) y neuropatía óptica (1-5 vs. > 20%), neoplasia cerebral secundaria (< 1 vs. 2-4%) se puede preferir la radiocirugía o la RTEF. El grupo de expertos sugiere la vigilancia de pacientes radiados por 10 años debido a la asociación que existe entre la RT y los tumores secundarios como el meningioma, así como el aumento de eventos cerebrovasculares; si bien esta asociación ha ido a la baja recientemente, han aumentado los reportes de deterioro neurocognitivo asociados a la RT³⁸⁻⁴².

Tratamiento médico primario

- Agonistas dopaminérgicos:
 - El tratamiento médico primario no es de primera elección para los AHCNF.
 - En 12 pacientes tratados de forma primaria con cabergolina a dosis de 3 mg semanales se observó una reducción tumoral en el 33% de los casos (4/12) con una mediana de seguimiento de 30 meses (RI 24-48)⁴³.
- Análogos de somatostatina:
 - No se recomiendan como tratamiento médico primario en los AHCNF.

Tratamiento médico secundario

- Agonistas dopaminérgicos. El uso de cabergolina después de la cirugía hipofisaria a dosis de 1.5 mg [RI (rango intercuartílico): 0.5-3.5] semanalmente contiene el recrecimiento tumoral en el 87.3% de los casos^{44,45}. En datos recientes de 32 pacientes mexicanos tratados de forma secundaria con cabergolina se documentó una reducción significativa del tumor en 23/32 (71.8 %) de los pacientes tratados⁴³.
- Análogos de somatostatina. Existen pocos estudios relacionados con este punto, por lo que no se recomiendan sistemáticamente. El uso de octreótida subcutánea en dosis de 100-300 µg/día durante 1 a 12 meses redujo el volumen tumoral en un 5% de los casos, mientras que en pacientes

con aplicación de octreótida LAR 20 mg intramuscular por 3 a 6 meses no se observó reducción tumoral. Puede considerarse como tercera línea de tratamiento en pacientes con inmunohistoquímica positiva para receptor de somatostatina tipo 2 (SSTR 2)^{3,46}.

- Temozolomida. Es el único agente quimioterapéutico eficaz disponible para los AHCNF recurrentes y resistentes al tratamiento multimodal convencional. Debe utilizarse con precaución ante la falta de ensayos controlados. Se ha informado que la tasa de respuesta es baja en términos de reducción tumoral, por lo que no se recomienda su uso sistémico. Puede considerarse en el tratamiento de tumores silentes invasivos derivados de linaje t-Pit o Pit-1, con Ki67 > 3%, que inmuntienen extensamente para p53. Se recomienda que sea indicado por el oncólogo médico⁴⁷.

REMANENTE TUMORAL DESPUÉS DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO ¿CÓMO TRATAR?

Ciertos subtipos de AHCNF pueden ser agresivos (10% aproximadamente) y exhibir un recrecimiento de más del 20% o de 2 mm en seis meses a pesar del tratamiento óptimo.

Las opciones de manejo en casos de remanente tumoral son tratamiento farmacológico con cabergolina, RT convencional o radiocirugía y un segundo tratamiento quirúrgico.

- Si el remanente es pequeño, el curso de la enfermedad y el estudio histopatológico no muestran datos de agresividad, es razonable el inicio de cabergolina si se considera clínicamente justificable. Una alternativa aceptable en casos seleccionados, dada la alta tasa de estabilidad en el seguimiento, es la vigilancia activa. En todos los casos debe realizarse seguimiento con imagen de RM cada año.
- Debe considerarse el manejo con RT si la enfermedad ha mostrado evolución agresiva por estudios de imagen, si el remanente es de tamaño relativamente grande, si dicho remanente tiene

extensión supraselar o a seno cavernoso, si existen características histológicas de agresividad (Ki67 mayor al 3% o inmunotinción extensa para p53) o si existe franca progresión en el tamaño tumoral durante el seguimiento.

- Una segunda cirugía debe considerarse en casos de compresión sintomática del quiasma óptico, en casos de progresión del tumor a pesar de haberse tratado con RT y en casos con crecimiento progresivo en los que se considere que no habrá un efecto adecuado y relativamente rápido de la RT. También puede considerarse en casos seleccionados si se busca un margen de separación seguro de las vías ópticas (3 a 5 mm), como preparación en este caso específico para tratamiento con RT. Resecar restos de tumor supraselar que desciende.
- En el caso de remanentes estables, se sugiere realizar una RM cada año durante los primeros cinco años y si el remanente permanece sin cambios, espaciar la resonancia a cada dos años hasta completar 10 años de vigilancia para valorar el alta.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):894-904.
2. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):625-38.
3. Vargas G, Gonzalez B, Ramirez C, Ferreira A, Espinosa E, Mendoza V, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:756069.
4. Ntali G, Wass Jhon A. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2018;21:111-8.
5. 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 Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4769-75.
6. Lithgow K, Batra R, Matthews T, Karavitaki N. Management of endocrine disease: Visual morbidity in patients with pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(5):R185-R197.
7. Pearce JM. On the origins of pituitary apoplexy. *Eur Neurol.* 2015;74(1-2):18-21.
8. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, Mendoza V, López-Félix B, Zepeda E, et al. Pituitary apoplexy in nonfunctioning pituitary macroadenomas: a case-control study. *Endocr Pract.* 2014;20(12):1274-80.
9. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem.* 2005;42(Pt 3):175-92.
10. Petersenn S, Giustina A. Pituitary. Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. 2020;23:1-2.
11. Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transphenoidal and transcranial surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112:323-7.
12. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(6):1173-9.
13. Lamback E, Wildemberg LE, Gadelha MR. Current opinion on the diagnosis and management on non-functioning pituitary adenomas. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2021;16:309-20.
14. Bonneville JF. Magnetic resonance imaging of pituitary tumors. *Front Horm Res.* 2016;45:97-120.
15. Kirsch CFE. Imaging of sella and parasellar region. *Neuroimaging Clin N Am.* 2021;31(4):541-52.
16. Bashari WA, Senanayake R, Fernández-Pombo A, Gillett D, Koulouri O, Powlson AS, et al. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33:101278.
17. 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;22(4):422-34.
18. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary.* 2018;21(2):145-53.
19. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185:G1-G33.
20. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery.* 2016;79(4):E527-9.
21. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888-921.

22. Tritos NA, Fazeli PK, McCormack A, Mallea-Gil SM, Pineyro MM, Christ-Crain M, et al. "Pituitary Society Delphi Collaborative Group". Pituitary Society Delphi Survey: An international perspective on endocrine management of patients undergoing transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2022;25(1):64-73.
23. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76:239-47.
24. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31.
25. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521-35.
26. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2473-89.
27. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. overview of the 2022 who classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33:6-26.
28. Noh TW, Jeong HJ, Lee MK, Kim TS, Kim SH, Lee EJ. Predicting recurrence of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4406-13.
29. Ramírez C, Cheng S, Vargas G, Asa SL, Ezzat S, González B, et al. Expression of Ki67, PTTG1, FGFR4, and SSTR 2, 3, and 5 in nonfunctioning pituitary adenomas: a high throughput TMA, immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1745-51.
30. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, Di Somma C, Cappabianca P, et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1674-83.
31. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):905-15.
32. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumors: the role of temozolamide and the assessment of MGMT status. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(10):1133-48.
33. Lamback EB, Wildemberg LE, Gadelha MR. Current opinion on the diagnosis and management of non-functioning pituitary adenomas. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2021;16(6):309-20.
34. Solari D, Pivonello R, Caggiano C, Guadagno E, Chiamonte C, Miccoli G, et al. Pituitary adenomas: what are the key features? What are the current treatments? Where is the future taking us? *World Neurosurg*. 2019;127:695-709.
35. Pérez-López C, Álvarez-Escolá C, Isla Guerrero A. Therapeutic approach to non-functioning pituitary adenomas. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:284-9.
36. Chanson P, Wolf P. Clinically non-functioning pituitary adenomas. *Presse Med*. 2021;50:104086.
37. Chanson P, Dormoy A, Dekkers OM. Use of radiotherapy after pituitary surgery for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(1):D1-D13.
38. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, Paolini S. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary*. 2018;21:154-61.
39. Rieken S, Habermehl D, Welzel T, Mohr A, Lindel K, Debus J, et al. Long term toxicity and prognostic factors of radiation therapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. *Radiat Oncol*. 2013;8:18.
40. Kotecha R, Sahgal A, Rubens M, De Salles A, Fariselli L, Pollock BE, et al. Stereotactic radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: meta-analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice opinion. *Neuro Oncol*. 2020;22(3):318-32.
41. Nicholas SE, Salvatori R, Quinones-Hinojosa A, Redmond K, Gallia G, Lim M, et al. Deferred radiotherapy after debulking of non-functioning pituitary macroadenomas: Clinical outcomes. *Front Oncol*. 2019;8:660.
42. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredano LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:425-34.
43. Vargas-Ortega G, González-Virila B, Balcázar-Hernández L, Arreola-Rosales R, Benitez-Rodríguez FJ, López Félix B, et al. Efficacy of cabergoline therapy in patients with non-functioning pituitary adenomas: A single center clinical experience. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(4):506-11.
44. Greenman Y, Tordjman K, Osher E, Veshchev I, Shenkerman G, Reider-Groswasser II, et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol*. 2005;63:39-44.
45. Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas-Kimchi T, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):63-72.
46. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Cerbone G, Di Sarno A, Di Somma C. Medical therapy for nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocr Rel Cancer*. 2008;15:905-15.
47. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolamide and the assessment of MGMT status. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(10):1133-48.