

# Incidentalomas hipofisarios: enfoque diagnóstico terapéutico

## *Pituitary incidentaloma: diagnostic and therapeutic approach*

María Sofía Martínez, MD<sup>1</sup>, Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD<sup>3,1</sup>, Carlos Garicano MD<sup>3</sup>, Víctor Arias MgSc(c)<sup>3</sup>, Mervin Chávez, MD<sup>1</sup>, Milagros Rojas, BSc<sup>1</sup>, Luisselly Benítez, BSc<sup>1</sup>, Jordan Bautista, BSc<sup>1</sup>, Raúl Risson, MD<sup>1</sup>, Juan Salazar, MD<sup>1\*</sup>, Manuel Velasco, MD, PhD<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómex. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup>Unidad de Farmacología Clínica. Escuela de Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

<sup>3</sup>Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera. Universidad Simón Bolívar, Colombia.

\*Correspondencia: Juan Salazar, MD. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómex. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Email: juansv18@hotmail.com

Recibido: 20/05/2017 Aceptado: 15/08/2017

### Resumen

El constante desarrollo tecnológico en el campo de la imagenología médica ofrece cada día mayor detalle en la caracterización de fenómenos fisiopatológicos del cuerpo humano. Estos avances han condicionado un aumento en el descubrimiento de hallazgos incidentales, entre los cuales las masas tumorales descubiertas de manera fortuita o “incidentalomas” constituyen un verdadero reto diagnóstico y terapéutico para el personal médico. Los incidentalomas hipofisarios son casos especiales debido al riesgo importante de infarto hipofisario, alteraciones del campo visual y disfunción endocrina. Este proceso de toma de decisiones debe ser guiado en virtud de economizar tiempo, recursos económicos y humanos con el fin de garantizar mejores resultados. En esta revisión se resumen los diversos aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos en el abordaje de los incidentalomas hipofisarios.

**Palabras Clave:** *Incidentaloma, hipófisis, macroadenoma, tomografía, resonancia magnética.*

### Abstract

The continual technological development in the field of medical imaging offers more and more detail in the characterization of pathophysiological phenomena of the human body. These advances have conditioned an increase in the discovery of incidental findings, among which the tumor masses discovered incidentally or “incidentalomas” constitute a real diagnostic and therapeutic challenge for medical staff. Pituitary incidentalomas are special cases due to the significant risk of pituitary infarction, alterations of the visual field and endocrine dysfunction. This decision-making process must be guided by saving time, economic resources and human resources in order to guarantee better results. This review summarizes the various epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects in the approach of pituitary incidentalomas.

**Keywords:** *Incidentaloma, pituitary gland, macroadenoma, scan, magnetic resonance.*

### Introducción

Actualmente los avances tecnológicos en el área de la medicina se dan vertiginosamente y los hallazgos o procedimientos previamente inimaginables son ahora un fenómeno diario en la práctica clínica<sup>1</sup>. Históricamente, los estudios médicos de imágenes han sido una herramienta diagnóstica y terapéutica mediante diversas técnicas e instrumentos<sup>2</sup>, en este sentido los métodos empleados son cada día más especializados y detallados<sup>3</sup>. El diagnóstico por imágenes nació con el descubrimiento de los Rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen en 1895 utilizando radiaciones electromagnéticas para obtener imágenes bidimensionales<sup>4</sup>. Diferentes hallazgos dentro de este campo han agregado características a esta base tales como la diferenciación visual del tejido por me-

dio de la Tomografía Computarizada (TC)<sup>5</sup>; representación detallada del tejido por medio de las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM)<sup>6</sup> y los modelos en 3D más recientes. Esta evolución ha permitido un estudio más profundo de los fenómenos fisiológicos y patológicos<sup>7</sup>, permitiendo así aumentar su capacidad diagnóstica y sensibilidad a tal punto que puedan detectar lesiones casuales no relacionadas al motivo inicial de indicación del estudio imagenológico<sup>8</sup>. Estos hallazgos son a menudo ignorados o no reciben el enfoque terapéutico apropiado a pesar de los beneficios potenciales que esto pueda implicar para los pacientes<sup>9</sup>.

Entre estos hallazgos, los incidentalomas o tumores descubiertos de forma no deliberada son de especial importancia ya que pueden llevar a consecuencias severas para los pa-

cientes<sup>10</sup>. Aunque tradicionalmente -y equivocadamente- definidos como lesiones completamente asintomáticas, no funcionales y bioquímicamente silentes, en la mayoría de los casos un incidentaloma produce efectos deletéreos en la salud global<sup>11</sup>.

Los hallazgos incidentales parecen ser comunes en la imagenología clínica, aunque su frecuencia varía ampliamente dependiendo del método utilizado, la subjetividad del observador y la zona corporal analizada (siendo la cavidad abdomino-pélvica la más frecuentemente involucrada)<sup>14</sup>. De hecho la incidencia en California (USA) oscila entre 39,8%-86% para TC de cuerpo completo<sup>14,15</sup> y 29,1-36,2% para estudios de cuerpo completo por IRM<sup>16,17</sup>; estos aumentan a 94% cuando se utilizan escaners 3-Tesla IRM los cuales duplican la resolución de los escáners estándar 1,5 Tesla<sup>18</sup>. Los hallazgos incidentales no parecen variar entre géneros, sin embargo suelen ser descubiertos más frecuentemente en edades avanzadas y sujetos obesos, particularmente las neoplasias<sup>19,20</sup>.

Es un tema controversial el manejo diagnóstico o terapéutico específico al encontrar patologías incidentales<sup>21</sup>. En una serie de 1426 estudios de imágenes, Orme y cols. encontraron que solo 6,2% de los hallazgos incidentales generaron acciones médicas específicas y que de éstos, solo el 1,1% generaron beneficios mientras que 0,5% llevaron a escenarios no beneficiosos<sup>15</sup>.

Aproximadamente el 4% de los hallazgos incidentales son incidentalomas<sup>18</sup> un término que se refiere a todas las lesiones tumorales descubiertas de forma fortuita a través del estudio por imágenes de cualquier órgano. Por tanto, estas lesiones son extremadamente heterogéneas ya que su única característica en común es el hallazgo incidental lo cual ha llevado a cuestionar la utilidad del término como tal<sup>10</sup>. Los incidentalomas parecen ser más comunes en glándulas con alta funcionalidad tales como la tiroides, donde más frecuentemente se ubican estos tumores<sup>22</sup>; seguido de la hipófisis, con respecto a órganos glandulares<sup>23</sup> (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de incidentalomas glandulares y no glandulares

<b>INCIDENTALOMAS GLANDULARES</b>			
<b>Autor</b>	<b>Población</b>	<b>Método diagnóstico</b>	<b>Prevalencia</b>
<b>Tiroideos</b>			
<i>Guth y cols.</i> <sup>22</sup>	635 sujetos alemanes	Ultrasonido de alta frecuencia (13 MHz)	68%
<i>Bartolotta y cols.</i> <sup>24</sup>	704 sujetos de Palermo, Italia.	Ecografía espacial compuesta en tiempo real	33%
<b>Hipófisis</b>			
<i>Chong y cols.</i> <sup>25</sup>	50 sujetos canadienses	IRM	38%
<i>Hall et al.</i> <sup>23</sup>	100 individuos de Maryland, USA	IRM	10%
<b>Adrenales</b>			
<i>Bovio y cols.</i> <sup>26</sup>	520 pacientes de Piedmont, Italia.	TC	4.4%
<i>Masumori y cols.</i> <sup>27</sup>	41.357 pacientes japoneses.	Ultrasonido transabdominal	0,1%
<b>Paratiroides</b>			
<i>Ghervan y cols.</i> <sup>28</sup>	2662 pacientes de Rumania.	Ecografía	1,2%
<b>INCIDENTALOMAS NO GLANDULARES</b>			
<b>Autor</b>	<b>Población</b>	<b>Método diagnóstico</b>	<b>Prevalencia</b>
<b>Pulmonar</b>			
<i>Aldington y cols.</i> <sup>29</sup>	357 pacientes de Nueva Zelanda.	TC	19,9%
<i>Furtado y cols.</i> <sup>14</sup>	1192 pacientes de California, USA.	TC de cuerpo completo	14%
<b>Vertebral</b>			
<i>Barboza y cols.</i> <sup>30</sup>	1256 pacientes de Ohio, USA.	TC	4,7%
<i>Park y cols.</i> <sup>31</sup>	1268 pacientes de Corea de Sur.	IRM	1.5%

Dado el rol central que la hipófisis juega en múltiples sistemas de regulación para la homeostasis, los incidentalomas hipofisarios son siempre un hallazgo significativo que requiere de una evaluación inmediata para prevenir la disrupción de cualquier sistema endocrino relacionado con la hipófisis y sus estructuras adyacentes<sup>12</sup>. Además, el aumento de la frecuencia con la cual estas masas son descubiertas resalta la importancia de entender los principios del manejo de estas lesiones<sup>13</sup>. Esta revisión busca resumir los aspectos claves de la epidemiología, diagnóstico y terapéutica de los incidentalomas hipofisarios.

### Incidentalomas hipofisarios: ¿un problema emergente?

Como consecuencia del incremento progresivo en la utilización y avances en las técnicas de imagen neuro-radiológicas (como la RMN y la TC) los hallazgos de incidentalomas hipofisarios son cada vez más comunes<sup>11</sup>. La RMN se ha establecido como la técnica de elección para el estudio de la hipófisis, mientras que la TC se considera de segunda línea, usualmente reservada para pacientes que no pueden someterse a RMN. Sin embargo, modalidades más innovadoras, como la RMN por difusión y perfusión, la espectroscopia de RMN y la TC por emisión de positrones ofrecen cada vez más detalle sobre las lesiones hipofisarias<sup>32</sup>.

Para el año 2000, la prevalencia de incidentalomas hipofisarios en la población general se calculó en un 16,7% en una revisión sistemática realizada por Ezzat y cols.<sup>33</sup> lo cual incluyó métodos tanto radiológicos como post-mortem, en los cuales el primer método detectó las lesiones más frecuentemente que el segundo 22,5% y 14,4%, respectivamente. Esta desarmonía entre las exploraciones de imagen y la histopatología resalta el impacto de la subjetividad de los evaluadores en las técnicas de imagen, observándose además un alto grado de discrepancias entre observadores con respecto a cada caso sospechoso de incidentaloma, donde a mayor número de evaluadores, menor acuerdo en un diagnóstico final y mayor retraso en la prosecución de un manejo terapéutico adecuado<sup>23</sup> (Tabla 2).

En cuanto a las técnicas de imagen usadas en la detección de incidentalomas hipofisarios, se utilizan tanto la RMN como la CT<sup>24</sup>, siendo más frecuente su hallazgo mediante RMN, dado a que proporciona información más detallada acerca de la lesión y su relación con las estructuras adyacentes<sup>25,36</sup>. Los incidentalomas pueden representar la imagen macroscópica de una gran variedad de entidades histológicas. La mayoría de los tumores hipofisarios son quistes de la bolsa de Rathke (formaciones quísticas derivadas de restos embrionarios de la bolsa del Rathke, primordio de la adenohipófisis)<sup>37</sup>. Los adenomas, tumores epiteliales benignos constituidos por células glandulares hipofisarias, usualmente ocupan el segundo lugar<sup>36</sup>, sin embargo en poblaciones específicas son el fenotipo más frecuente de estas lesiones tal como lo demuestra Sanno et al.<sup>38</sup> en Japón. Otras lesiones, como los craneofaringiomas, meningiomas y metástasis se observan con menor frecuencia, mientras que los carcinomas hipofisarios son extremadamente raros<sup>38</sup>.

Tabla 2. Prevalencia de Incidentalomas Hipofisarios.

REFERENCIA	PREVALENCIA	TIPO DE TUMOR	DETALLES DEL ESTUDIO
Hall, y cols. <sup>23</sup>	10%	N/E	100 adultos sanos cuya hipófisis fue analizada a través de IRM.
Ezzat, y cols. <sup>33</sup>	16.7%	N/E	Metanálisis realizado con la bibliografía en inglés encontrada en la base de datos MEDLINE, a través de las palabras claves "pituitary adenoma" o "pituitary tumor". La prevalencia promedio de adenomas hipofisarios fue de 16.7% (14.4% en autopsias y 22.5% en estudios radiológicos).
Teramoto, y cols. <sup>34</sup>	17.8%	63.4% Quistes de Rathke 17.4% adenomas 11.4% hiperplasias 7.8% otros	1000 glándulas pituitarias fueron estudiadas en una serie de autopsias aleatorias para estimar la prevalencia de lesiones pituitarias incidentales.
Chambers, y cols. <sup>36</sup>	24% en autopsias 20% en TC	48.7% Quistes de Rathke 34.2% adenomas 17.1% otros	100 Hipófisis fueron estudiadas en una serie de autopsias aleatorias; y 50 glándulas pituitarias de sujetos sanos fueron analizadas a través de TC

N/E=No Estudiada.

### Adenomas hipofisarios:

#### Perspectivas epidemiológicas y clasificación

Un gran número de incidentalomas hipofisarios son adenomas<sup>39</sup>, masas epiteliales benignas uniformes constituidas de células adenohipofisarias, con patrones estromales diferentes al resto de la glándula y evidencia anatómica frecuente de compresión del parénquima adyacente; las agregaciones de células epiteliales benignas sin el patrón estromal se definen como hiperplasias<sup>7</sup>. Los adenomas hipofisarios pueden clasificarse de acuerdo a su tamaño, tipo celular predominante, actividad endocrina, afinidad tintorial y manifestaciones clínicas asociadas<sup>40</sup>.

La clasificación más antigua de los adenomas hipofisarios categorizaba estas lesiones según su aspecto en tinciones con hematoxilina-eosina en tres categorías: Células acidófilas, (prolactinomas y somatotropinomas); basófilas, (corticotropinomas) y cromófobos (tirotropinomas)<sup>41</sup>. Sin embargo, actualmente este criterio está en desuso debido a la pobre correlación diagnóstica entre las afinidades tintoriales y la

verdadera población celular; aspectos bien definidos por la inmunohistoquímica, el cual es el método de elección para la caracterización celular y hormonal de estos tumores<sup>33</sup>. Aunque generalmente se describe al prolactinoma como el fenotipo más común, algunos reportes ubican al gonadotropinoma como el más frecuente<sup>42,43</sup>.

Según el tamaño de la masa, se categorizan en macroadenomas (diámetro  $\geq 10$  mm) y microadenomas ( $< 10$  mm)<sup>11,41</sup>. La mayoría de los reportes epidemiológicos describen a los microadenomas como la variante más frecuente, oscilando entre 57-59%<sup>42,45</sup>, sin embargo, existen reportes sobre la predominancia de macroadenomas en otros estudios<sup>46,47</sup>, causando controversia sobre el tema. Esta variabilidad se ha

atribuido al sesgo estadístico derivado de las muestras reducidas de estos reportes, y a una posible sobreestimación de los casos de microadenomas debido a la dificultad de su diagnóstico y variabilidad entre evaluadores<sup>47</sup>.

Los adenomas hipofisarios también pueden categorizarse según su actividad endocrina<sup>41</sup>; siendo los tumores funcionales los más prevalentes, especialmente prolactinomas, somatotropinomas, corticotropinomas, o tirotropinomas; mientras que los no funcionales suelen ser gonadotropinomas, los cuales sintetizan subunidades de gonadotropinas (LH y/o FSH) que carecen de actividad biológica<sup>41</sup>. Por último, se encuentran los tumores de “células nulas” u oncocitomas, que no poseen la capacidad de síntesis hormonal<sup>48</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3. Comportamiento Epidemiológico de los Adenomas Hipofisarios.**

REFERENCIA	DETALLES DEL ESTUDIO	FRECUENCIA RELATIVA (%)
<b>TIPO CELULAR Y FUNCIONABILIDAD</b>		
Daly, y cols. <sup>42</sup>	68 pacientes con adenomas hipofisarios fueron estudiados. Se realizó evaluación clínica, hormonal, IRM y anatomopatológica para determinar la prevalencia de adenomas hipofisarios de importancia clínica.	66,2% prolactinoma 14,7 % Tumores no funcionales (gonadotropinomas y tumor de células nulas) 13,2% somatotropinomas 5,9% corticotropinomas
Raappana, y cols. <sup>43</sup>	Evaluación retrospectiva de estudios de inmunohistoquímica de 380 pacientes con Adenomas Hipofisarios.	51% prolactinomas 37 % Tumores no funcionales (gonadotropinomas y tumor de células nulas) 8,5% somatotropinoma 3,0% corticotropinoma 1,2 % tirotropinomas
Wade, y cols. <sup>44</sup>	100 adenomas hipofisarios removidos quirúrgicamente clasificados por inmunohistoquímica.	29% gonadotropinoma 24% somatotropinoma 18% Células Nulas 15% corticotropinomas 6% prolactinoma 6% No Clasificable 2% tirotropinoma
<b>TAMAÑO DEL TUMOR</b>		
Fainstein, y cols. <sup>46</sup>	Estudio retrospectivo realizado en 46 sujetos con Adenomas Hipofisarios diagnosticados a través de IRM.	37% microadenoma 63% macroadenoma
Daly, y cols. <sup>42</sup>	68 pacientes con adenomas hipofisarios fueron estudiados. Se realizó evaluación clínica, hormonal, IRM y anatomopatológica para determinar la prevalencia de adenomas hipofisarios de importancia clínica.	57% microadenoma 43% macroadenoma
Fernandez y cols. <sup>45</sup>	63 pacientes con Adenomas Hipofisarios diagnosticados a través de IRM.	59% macroadenoma 41% microadenoma

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación clínico-patológica planteada por Trouillas et al.<sup>49</sup>, basada en la evaluación por radiología y/o histología de signos de invasión del seno cavernoso o esfenooidal del tumor; de igual forma se utilizan marcadores de oncología como el número de mitosis y el Ki-67 índice para establecer la proliferación del mismo a través de cinco categorías: a) Grado Ia: tumor no invasivo b) Grado Ib: tumor no invasivo y proliferativo c) Grado IIa: tumor invasivo d) Grado IIb: tumor invasivo y proliferativo e) Grado III: tumor metastásico.

#### Principios etiopatogénicos de los adenomas hipofisarios

Aunque los eventos moleculares que conllevan al desarrollo de adenomas hipofisarios no están completamente claros, se ha determinado un origen monoclonal para estas lesiones<sup>50</sup>. En este modelo, una única célula progenitora sufriría una mutación –resultando en activación de oncogenes o inactivación de genes supresores tumorales– llevando a transformación y proliferación celular no controlada<sup>51</sup>. Los principales candidatos en este escenario son los oncogenes *gsp*, *RAS*, *c-Myc* y *C-Fos*, con propiedades proliferativas ampliamente reconocidas<sup>52</sup>.

El oncogén *gsp* parece ser de especial importancia en este proceso<sup>51</sup>, ya que la sobreexpresión de este gen altera la actividad fosfatasa de la subunidad  $\alpha$  de las proteínas G, conllevando a un aumento en las concentraciones intracelulares de AMPc<sup>53</sup>. Esta vía metabólica, normalmente activada por los factores liberadores de hormonas hipofisarias provenientes del hipotálamo, se ve sobreactivada ante mutaciones de *gsp*, condicionando amplificación de las señales mitogénicas de estos factores liberadores<sup>51</sup>. También se ha descrito que

todos los subtipos de adenomas hipofisarios presentan una sobreexpresión del *PTTG* (Pituitary Tumor Transforming Gene)<sup>52</sup>, gen que codifica a una proteína del mismo nombre, que actúa como segurina impidiendo la separación precoz de las cromátidas hermanas durante la metafase<sup>55</sup>. También actúa como factor de transcripción de una variedad de genes implicados en la regulación del ciclo celular. Además, puede inducir la proliferación celular, por mecanismos aún no dilucidados<sup>51,52,54</sup>. Una sobreexpresión de *PTTG* inhibe la progresión de las mitosis y la segregación cromosómica, lo que podría resultar en aneuploidía, un fenómeno observado frecuentemente en adenomas hipofisarios<sup>52</sup>. A este gen también se le atribuye la capacidad para inducir el crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) en tumores hipofisarios<sup>54</sup>, ya que este se correlaciona con la expresión y secreción de bFGF (factor de crecimiento fibroblástico básico), un conocido factor angiogénico.

Un síndrome característico en la formación de adenomas hipofisarios es la Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (NEM-1), con 40-60% de estos pacientes desarrollando adenomas hipofisarios<sup>55</sup>. El síndrome de NEM-1 es una enfermedad de herencia autosómica dominante, de muy baja incidencia (1 en cada 30.000 aproximadamente), que presenta mayor prevalencia en mujeres que en hombres<sup>56</sup>, afecta a todos los grupos etarios<sup>57</sup>, y está caracterizada por la aparición de más de 20 tipos de tumores endocrinos y no endocrinos, entre los cuales resaltan tumores funcionales en las glándulas paratiroideas, páncreas e hipófisis<sup>55,58</sup>.

De los tumores hipofisarios, aproximadamente un 20% son prolactinomas, 10% somatotropinomas, mientras que los corticotropinomas y adenomas no funcionales representan menos del 5% cada uno. Al comparar los adenomas hipofisarios asociados a NEM-1 con aquellos no asociados a NEM-1, existe una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la prevalencia de macroadenomas a favor del primer grupo (85 vs. 42%,  $p < 0,001$ )<sup>59</sup>. Sin embargo, no existen diferencias histológicas significativas entre tumores hipofisarios por NEM-1 y aquellos no asociados al síndrome. El gen *MEN1* –codificante de la proteína menina– ha sido el

único asociado a este síndrome<sup>60</sup>, mutaciones en el mismo inactivan su propiedad supresora tumoral<sup>54</sup>.

Recientemente, se demostró una mutación situada en el cromosoma 11q13.3 del gen aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP), también conocida como ARA9 y XAP2, predisponiendo al desarrollo de adenomas hipofisarios<sup>61,62</sup>. El gen AIP actúa en la retención citoplásmica de la forma latente del receptor de aryl hydrocarbon, está compuesto por 330 aminoácidos, con regiones conservadas entre las cuales se encuentran tres dominios de repetición TRP y un dominio de unión FKBPPI. La mayoría de la información disponible sobre la relación estructura-función de *AIP* está en el tercer dominio TPR3 y en los aminoácidos carboxiterminales. El tercer dominio (TPR3) es necesario para la interacción de *AIP* con un dímero de la proteína Hsp90 y con el receptor AhR<sup>63</sup>. En el norte de Finlandia, las mutaciones de AIP representaron el 16% de los pacientes diagnosticados con adenomas hipofisarios secretores de GH (Q14X e IVS3-1G-A) y en el 40% de los diagnosticados antes de los 35 años<sup>64</sup>. Por lo cual, el *AIP* es un ejemplo de gen de susceptibilidad tumoral con baja penetrancia, implicado en la patogénesis molecular de los tumores hipofisarios<sup>62</sup>.

#### Adenomas hipofisarios: cuadro clínico e historia natural

Los adenomas hipofisarios generan dos grandes grupos de manifestaciones clínicas: a) Aquellas causadas por hipersecreción hormonal (**Tabla 4**), y b) aquellas derivadas de la ocupación de espacio en la cavidad craneana<sup>11</sup>. La manifestación neurológica clave es la cefalea, observándose en el 37,5 a 70% de los casos<sup>66</sup>, cuyas características son ampliamente variables incluso dentro de un mismo caso, ya que frecuentemente cada paciente describe variaciones en el patrón del dolor o síntomas diferentes, mientras que su origen se atribuye al estiramiento de la vaina dural<sup>67-68</sup>. Los tipos de cefalea más frecuentemente referidos por los pacientes con tumores hipofisarios son las migrañas crónicas (46%) o episódicas (30%), y cefalea punzante bien localizada (27%); aunque ocasionalmente puede tomar formas más severas, como cefalea en racimos y hemcranial continua<sup>69</sup>.

**Table 4. Manifestaciones endocrinas de los adenomas hipofisarios.**

HORMONA QUE SECRETAN	TAMAÑO MÁS FRECUENTE	SIGNOS, SÍNTOMAS Y SÍNDROMES ASOCIADOS
<b>PROLACTINOMA</b>		
Prolactina	90% microadenomas	Mujeres: Amenorrea, galactorrea, infertilidad, osteoporosis. Hombres : Hipogonadismo, pérdida de la libido, impotencia .
<b>GONADOTROPINOMA</b>		
Subunidades $\alpha$ o $\beta$ de gonadotropinas LH y FSH	Mayoría macroadenomas	No presentan ningún síndrome de hipersecreción hormonal asociado.
<b>SOMATOTROPINOMA</b>		
Hormona del Crecimiento	70-80% macroadenomas	Acromegalia, en la etapa adulta: Crecimiento de las partes acras, síndrome de la apnea del sueño, artropatía acromegálica, bocio multinodular, hipertiroidismo, cefalea, intolerancia a la glucosa. Gigantismo, en la etapa infantil: Retraso de la pubertad, engrosamiento de las características faciales, hiperhidrosis, artritis, cefalea, visión doble con dificultad a la visión periférica.
<b>CORTICOTROPINOMA</b>		
Hormona adrenocorticotrópica	90% microadenomas	Enfermedad de Cushing: Estrías purpúreas, “giba de búfalo”, “cara de luna llena”, hipertensión arterial, disglucemia.
<b>TIROTROPINOMA</b>		
Hormona estimulante de la tiroides	90% macroadenomas	Hipertiroidismo: Intolerancia al calor, sudoración profusa, taquicardia, temblor fino, pérdida de peso .

Las alteraciones visuales también forman parte importante del cuadro clínico, afectando profundamente la calidad de vida de los individuos afectados<sup>4</sup>. Éstas incluyen visión borrosa y hemianopsias bien definidas en casos más severos<sup>70</sup>, siendo el defecto visual más común la hemianopsia bitemporal total o parcial de desarrollo gradual y que puede no ser evidente para el individuo afectado debido a compresión de la porción craneal del quiasma óptico<sup>71</sup>. Otros defectos visuales mucho menos frecuentes incluyen: 1- Ceguera casi total monocular con hemianopsia temporal en globo ocular contralateral. 2- Escotoma hemianóptico central bitemporal. 3-Escotoma central en uno o ambos globos oculares más el defecto del campo temporal clásico debido a interrupción de algunas de las fibras nasales del quiasma óptico que se localizan en la base del nervio óptico opuesto<sup>72</sup>. Aunque la aparición y severidad de las manifestaciones visuales se relaciona directamente con el tamaño del tumor –debido a compresión del quiasma óptico, adyacente a la hipófisis–<sup>4</sup>, el tamaño no parece dictar las cualidades o intensidad de la cefalea, que parecen estar asociadas principalmente a la actividad hormonal del tumor, antecedentes personales o familiares de cefalea<sup>73</sup>, e invasión de estructuras dolorosas dentro de los senos cavernosos<sup>66</sup>.

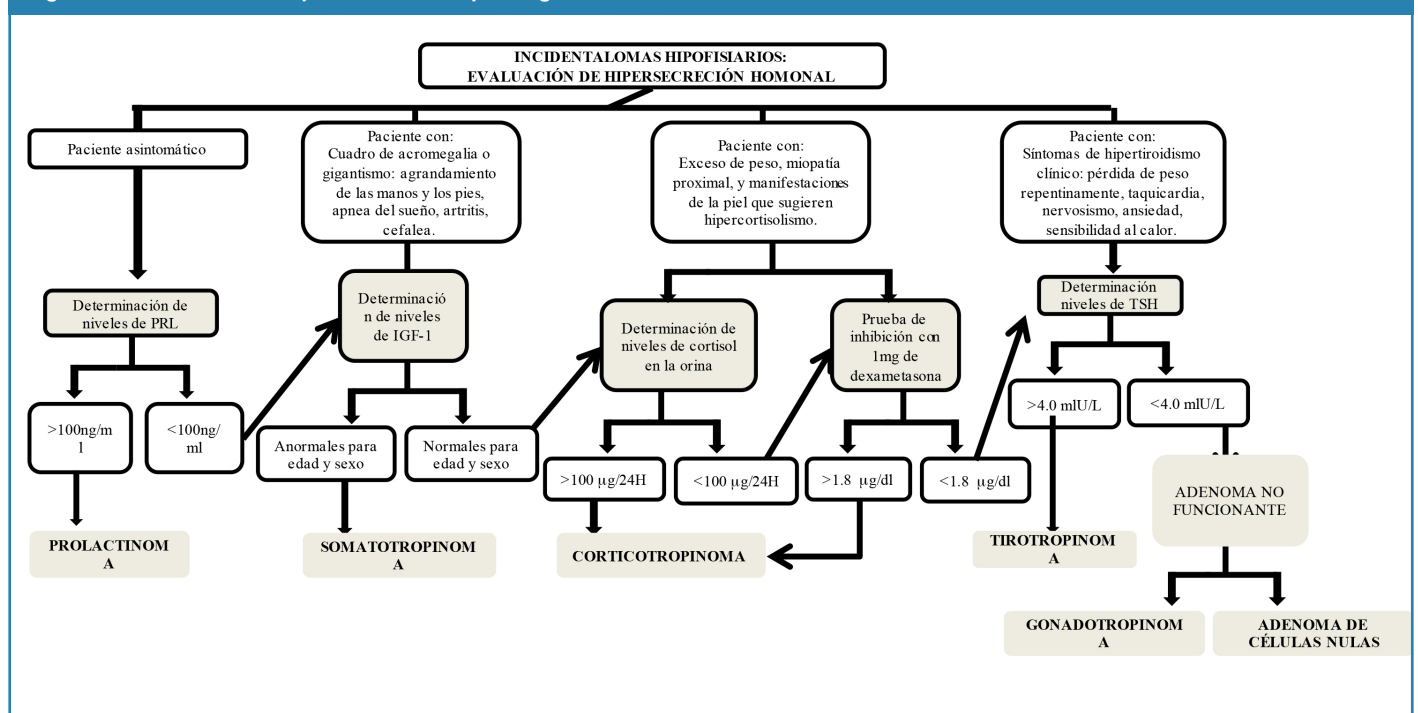
Las complicaciones producidas por adenomas hipofisarios son raras e incluyen: apoplejía hipofisaria (debido a infarto glandular), parálisis de ciertos pares craneales relacionados con el seno cavernoso, produciendo parálisis oculomotoras, cambios pupilares y neuralgia del trigémino; invasión del seno esfenoidal, produciendo una fistula de líquido cefalorraquídeo (muy raro) cuando hay extensión caudal posibilitando la aparición de una meningitis aguda bacteriana<sup>74</sup>.

El cuadro clínico causado por los adenomas hipofisarios empeora en función del tiempo, particularmente en los casos de macroadenoma: En el seguimiento de macroadenomas realizado por Donovan et al.<sup>8</sup> durante 6,7 años; 25% exhibieron aumento en el tamaño, mientras que 6% desarrollaron alteraciones del campo visual, y otro 6% desarrolló infarto hipofisario. En instancias infrecuentes, puede observarse disminución del tamaño de los macroadenomas, atribuida a infartos del tejido glandular clínicamente silentes y radiológicamente indetectables<sup>75</sup>. En contraste, el crecimiento de los microincidentalomas es raro, y el empeoramiento del estado clínico depende de la evolución de las manifestaciones de origen hormonal<sup>76</sup>.

### Aproximación diagnóstica en el incidentaloma hipofisario

En la valoración del incidentaloma hipofisario, las consideraciones sobre el equilibrio riesgo-beneficio y costo-efectividad deben ser preponderantes (Figura 1). En pacientes sin manifestaciones clínicas sugerentes de hipersecreción hormonal, se ha propuesto la cuantificación de prolactina sérica como la única prueba rentable en estos pacientes, en base a la predominancia de los prolactinomas en la prevalencia de los adenomas hipofisarios<sup>77</sup>; donde niveles de esta hormona entre 100-200 ng/mL sugieren la presencia de un microadenoma y niveles  $\geq 200$  ng/mL sugieren un macroadenoma<sup>78</sup>. Estudios de costo-efectividad han señalado una asociación entre los niveles séricos de prolactina y efectos positivos en la expectativa de vida del paciente y menores costos comparados con estudios adicionales para descartar acromegalia y enfermedad de Cushing<sup>77</sup>. Los argumentos en contra de esta evaluación diagnóstica hormonal más detallada se basan en la baja prevalencia de adenomas productores de GH y ACTH, lo cual no justifica su inclusión en el esquema diagnóstico de primera línea<sup>40</sup>.

Figura 1. Incidentalomas hipofisarios: Enfoque diagnóstico



Sin embargo, si se descarta el diagnóstico de prolactinoma, deben realizarse pruebas subsecuentes para detectar la presencia de otros tipos de adenomas, donde se recomienda iniciar por los somatotropinomas<sup>79</sup>. Aunque tradicionalmente se utilizaba la curva de tolerancia a la glucosa para este diagnóstico, actualmente se prefiere la determinación de IGF-1 sérico, donde niveles elevados para la edad y sexo del paciente confirman el diagnóstico. Si se demuestra que el paciente no presenta un somatotropinoma, el siguiente paso incluye dos pruebas: a) Determinación de cortisol en la orina en 24 horas b) una prueba de supresión con 1mg de dexametasona<sup>79</sup>, para evaluar la presencia de un corticotropinoma. Si los resultados fueron negativos para un adenoma productor de ACTH, se procede a medir los niveles de TSH<sup>80</sup>, en donde niveles inadecuadamente normales o altos confirman un tirotropinoma, un tumor hipofisario muy raro. El diagnóstico de un gonadotropinoma es probable si hay una gran masa selar o macroadenoma y además, no hay evidencia clínica o bioquímica de los otros tipos de lesión. En casos donde el paciente presente evidencias o manifestaciones clínicas sugerentes de algún adenoma hipofisario específico, las pruebas de laboratorio de primera intención deben ajustarse a esta sospecha clínica<sup>81</sup>.

En contraste, la evaluación de posibles déficits hormonales y la exploración del campo y agudeza visual toman especial importancia en los casos de macroincidentaloma<sup>82</sup>. De haberse descubierto el incidentaloma mediante TC, debe realizarse una IRM adicional a fin de delinear mejor la ubicación espacial y extensión del tumor en la cavidad craneana<sup>12</sup>. También hay que tomar en cuenta que no todas las imágenes hipofisarias consideradas patológicas son adenomas, sino que pueden corresponder a lesiones de diferente naturaleza y comportamiento histopatológico<sup>82</sup>. Por ejemplo, una masa sólida asociada a una masa quística y la presencia de calcificaciones apoya el diagnóstico de un craneofaringioma, con la porción quística del craneofaringioma en la IRM resaltando su hiperintensidad en T1<sup>79</sup>. Por otro lado, las metástasis hipofisarias, son difíciles de distinguir de los adenomas radioló-

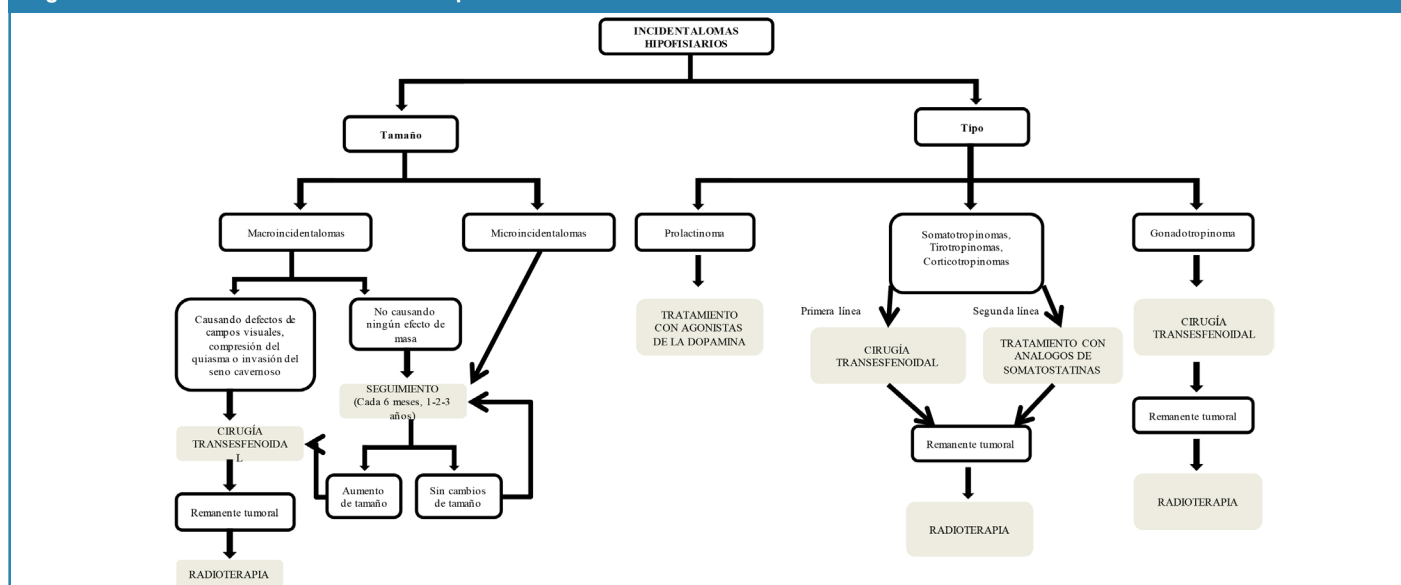
gica y clínicamente, pero suelen asociarse a diabetes insípida<sup>79</sup>. Los quistes de la bolsa de Rathke son otro tipo de lesión que raramente producen problemas hormonales o visuales, en la IRM son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, lo cual puede originar confusiones con quistes aracnoideos, los cuales son menos frecuentes<sup>83</sup>.

Existe una creciente evidencia para apoyar el uso de técnicas endoscópicas como enfoque diagnóstico-terapéutico debido a que mejora notablemente la visualización de los adenomas, identificación y posterior eliminación de los tumores a los cuales no se puede acceder con técnicas tan poco invasivas; de igual forma amplía los límites de la realización de la cirugía transesfenoidal<sup>84</sup>. Su característica de mínima invasión genera la seguridad y eficacia que explica los resultados positivos que está obteniendo en los últimos años<sup>85</sup>.

### Principios terapéuticos del incidentaloma hipofisario

Tras el hallazgo del incidentaloma hipofisario, los objetivos del tratamiento son la neutralización del efecto de ocupación de espacio, reversión de las alteraciones secretoras y preservación de la función hipofisaria mediante un manejo individualizado para cada paciente<sup>8</sup> (Figura 2). Como regla general, se recomienda la resección quirúrgica de la lesión en cuestión, en todos los casos donde se hallen defectos del campo visual, invasión del seno cavernoso, hipopituitarismo, manifestaciones de hipersecreción hormonal o clínica de hipertensión intracraneal<sup>79</sup>. Sin embargo, los pacientes con macroadenomas no funcionales sin estas alteraciones, así como los pacientes con microadenomas no funcionales, no requieren intervención quirúrgica a corto plazo, debiendo ser sometidos a seguimiento<sup>50</sup>, el cual debe incluir evaluación de los cambios visuales, hormonales, y tamaño de la lesión cada 6 meses en el primer año posterior de su descubrimiento; y luego cada 2-3 años de no haber modificaciones en estas evaluaciones<sup>11</sup>. Sin embargo, no se recomienda realizar controles ulteriores al primer año en lesiones de 2-4 mm de diámetro, debido a la tendencia de estas lesiones a permanecer quiescentes, tornando estas evaluaciones poco costo-efectivas<sup>86</sup>.

Figura 2. Tratamiento del Incidentaloma Hipofisario



La resección quirúrgica es la primera elección para los adenomas de tipo somatotropinoma, corticotropinoma, gonadotropinoma y tirotropinoma, en el caso de los prolactinomas la primera línea de tratamiento es el farmacológico (Tabla 5). La mayoría de los casos son intervenidos mediante un abordaje transesfenoidal, que puede ser sublabial o intranasal. El endoscopio puede mejorar la visión durante la resección quirúrgica realizada con un microscopio y es útil como adyuvante de la microcirugía<sup>87</sup>. La eficacia de la cirugía depende del tipo de tumor, su localización, su tamaño y compromiso en los tejidos circundantes. Este abordaje es excepcionalmente eficaz para el manejo de gonadotropinomas, con mejorías clínicas observadas en 90% de los casos<sup>88</sup> y sólo 10-25% de recurrencia<sup>89</sup>; y satisfactorio en 50-60% de los corticotropinomas<sup>90</sup> y 50-80% de los somatotropinomas y tirotropinomas<sup>91,92</sup>. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico tiene limitaciones: está contraindicado en casos con gran diseminación tumoral en la cavidad craneana y cuando la masa es inaccesible quirúrgicamente<sup>89,93</sup>. Los efectos adversos son poco frecuentes e incluyen pérdida visual, hemorragias intracraneanas, meningitis aséptica post-quirúrgica, hipopituitarismo y diabetes insípida<sup>94-96</sup>.

La terapia farmacológica suele acompañar a la cirugía a fin de disminuir el riesgo de recurrencia, aunque algunos tumores pueden responder al manejo médico aislado, el cual se utiliza cuando la cirugía está contraindicada<sup>97</sup>, con eficacia variable según el tipo de adenoma en cuestión<sup>9</sup> (Tabla 6). En el caso de los prolactinomas, el tratamiento de primera línea es farmacológico, siendo los agonistas de dopamina altamente efectivos para normalizar los niveles de prolactina (con 90% de eficacia), además de reducir el tamaño del tumor<sup>98</sup>. En casos de somatotropinoma, la administración de análogos de somatostatina es una opción segura y bien tolerada, que resulta en el control de los niveles de GH en el 60% de los casos<sup>99</sup>. Estos fármacos podrían ser también opciones eficaces en el manejo del tirotropinoma con 80% de efectividad a largo plazo<sup>92,100</sup>. En el manejo de la Enfermedad de Cushing, los análogos de somatostatina fueron aprobados recientemente en la Unión Europea por el Comité de Productos Medicinales para el uso Humano (CHMP) y en USA por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA)<sup>101</sup>, constituyendo una nueva opción prometedora para su tratamiento médico, mediante la inhibición de la secreción de corticotropina<sup>102</sup>. Los agonistas dopaminérgicos, los análogos de somatostatina y los análogos de GnRH pueden producir reducciones modestas de los gonadotropinomas en pocos pacientes, pero su eficacia reducida impide que sean tratamiento de primera línea siendo utilizados sólo en los casos en los que la cirugía está contraindicada<sup>50</sup>. Las contraindicaciones dependen de cada tipo de fármaco: la bromocriptina, es uno de los agonistas dopaminérgicos más utilizados, cuyas contraindicaciones incluyen pacientes con intolerancia al fármaco, hipertensión arterial y cardiopatías coronarias<sup>103</sup>. Los efectos adversos de la bromocriptina, pueden ser agrupados en tres categorías: a) gastrointestinales, como las náuseas y vómitos, b) cardio-

vasculares, como hipotensión postural y síncope, c) neurológicos, como cefaleas y somnolencia. Aunque usualmente estos efectos adversos pueden ser tolerados por el paciente, en ocasiones puede ser necesaria su omisión o la reducción de la dosis<sup>95,104</sup>. Por otro lado, los efectos adversos más comunes asociados con análogos de la somatostatina son rash cutáneo, trastornos gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, esteatorrea, náuseas, vómitos y litiasis biliar<sup>104,105</sup>.

Cuando los tumores no pueden ser extirpados o no responden a la terapia farmacológica, la radioterapia (RT) puede ser utilizada para controlar el crecimiento de los mismos. La RT también es efectiva para disminuir la recurrencia y el crecimiento del remanente tumoral luego de la cirugía, no obstante, su uso es limitado debido al desarrollo de efectos colaterales a largo plazo como hipopituitarismo, pérdida visual, neuritis óptica, eventos cerebro vasculares, tumores cerebrales y disfunción cognitiva<sup>106</sup>.

Tabla 5. Manejo terapéutico de los adenomas hipofisarios

TIPO DE ADENOMA	TASA DE EFICACIA/ RECURRENCIA	INDICACIONES
<i>Prolactinoma</i>	TE: 74% en microadenomas; 30% en macroadenomas. TR: 0-50%.	Resistencia a los agonistas de la dopamina, embarazo, infarto hipofisario.
<i>Somatotropinoma</i>	TE: 80% en microadenomas; 50% en macroadenomas. TR: 10%	Tratamiento de primera línea para pacientes con adenomas productores de GH causantes de acromegalia, síndrome quiasmático, infarto hipofisario.
<i>Corticotropinoma</i>	TE: 50-60% TR: 0,5-25,5%	Tratamiento de primera línea para pacientes con adenomas productores de ACTH causantes de síndrome de Cushing.
<i>Gonadotropinoma</i>	TE: 90% TR: 10-50%.	Tratamiento de primera línea para pacientes con macroadenomas productores de subunidades de gonadotropinomas (LH, FSH).
<i>Tirotropinoma</i>	TE: 50-80%	Tratamiento de primera línea para pacientes con adenomas productores de TSH.

TE: Tasa de Eficacia; TR: Tasa de Recurrencia.



Tabla 6. Manejo Farmacológico y Radioterapéutico de los Adenomas Hipofisarios.

MANEJO FARMACOLÓGICO		
TIPO DE ADENOMA	TASA DE EFICACIA/RECURRENCIA	INDICACIONES
<i>Prolactinoma</i>	TE: >90%	Tratamiento de primera línea para pacientes con adenomas productores de prolactina.
<i>Somatotropinoma</i>	TE: 30-60%	Pacientes con persistencia de la hipersecreción hormonal tras la cirugía, como primera línea cuando las probabilidades por resolución quirúrgicas son bajas.
<i>Corticotropinoma</i>	TE: 25-30%	Pacientes con persistencia del tumor aún después de cirugía y radioterapia, contraindicación de cirugía.
<i>Gonadotropinoma</i>	Utilidad limitada.	Tumores muy agresivos, contraindicación para cirugía, y cuando cirugía no logró controlar el crecimiento del tumor.
<i>Tirotropinoma</i>	TE: Up to 80%	Pacientes con macroadenomas o tumores invasores muy agresivos.
RADIOTERAPIA		
TIPO DE ADENOMA	TASA DE EFICACIA/RECURRENCIA	INDICACIONES
<i>Prolactinoma</i>	TE : 34.1%	Pacientes que no responden a los agonistas de dopamina, pacientes en los que está contraindicada la cirugía, remanente tumoral o reaparición del tumor luego de la cirugía, y prolactinomas agresivos o carcinomas.
<i>Somatotropinoma</i>	TE: 45%	Pacientes en los cuales falla cirugía y terapia farmacológica, reducción del tiempo de mantenimiento de la terapia médica.
<i>Corticotropinoma</i>	TE: 35-80%	Pacientes con remanentes tumorales, tumores en una ubicación quirúrgicamente inaccesible como el seno cavernoso.
<i>Gonadotropinoma</i>	TR: 10% o menor	Inaccesibilidad quirúrgica, inoperabilidad médica y remanente tumoral luego de cirugía.
<i>Tirotropinoma</i>	Raramente usada.	En casos en que la cirugía no sea viable o no haya sido efectiva.

## Conclusión

A pesar de la incertidumbre referente a los posibles beneficios del abordaje terapéutico de los hallazgos incidentales en imagenología médica; los incidentalomas hipofisarios se perfilan como un caso especial, debido al rol central que ejerce en la homeostasis del organismo y el riesgo importante de infarto hipofisario, alteraciones del campo visual y disfunción endocrina<sup>107</sup>. Por lo tanto, se recomienda una exploración completa e integral, tras los hallazgos imagenológicos, que incluyan evaluación del campo visual en aquellos casos donde haya evidencia de compresión del quiasma óptico en RMN, así como mediciones para determinar hiper y hiposecreción hormonal en todos los casos de incidentaloma hipofisario. En este aspecto, se considera esencial la determinación de prolactina sérica en primera instancia, y de IGF-1 ante resultados normales<sup>12</sup>, con el objetivo de alcanzar la mayor costo-efectividad posible. Una vez precisado el incidentaloma la perspectiva terapéutica debe individualizarse de acuerdo a las características de cada paciente.

## Referencias

- Díaz Moreno N, Jiménez M. Las controversias socio científicas: temáticas e importancia para la educación científica. Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias 2012; 9 (1): 54-70.
- Villarreal M, Ramos O. Fundamentos físicos en el radiodiagnóstico. Revista Electrónica. Quimera 2013; 1 (1): 23 – 26.
- Gambino D. Nanotecnología y prevención. Revista Cubana de Salud y Trabajo 2010; 11 (2): 64-7.
- Finguer G, Rontgen W. 100 años del descubrimiento de los rayos X. Rev. Asoc. Odontol. Argent 1995; 83 (4): 311-20.
- Bosch E, Sir Godfrey. Newbold Hounsfield y la tomografía computada, su contribución a la medicina moderna. Revista Chilena de Radiología 2004; 10 (4), 183-185.
- Canals M. Historia de la resonancia magnética de Fourier a Lauterbur y Mansfield: en ciencias, nadie sabe para quién trabaja. Revista Chilena de Radiología 2008; 14(1), 39-45.
- Balancini B. Evolución del diagnóstico por imágenes, desde su aparición hasta nuestros días: Una larga jornada. Medicina Infantil 2006; 13 (2): 84-85.
- Mavrakis A, Tritos N. Diagnostic and therapeutic approach to pituitary incidentalomas. Endocrine Practice 2004; 10 (5): 438-444.
- Lumbreras B, Donat L, Hernández-Aguado I. Incidental findings in imaging diagnostic tests: a systematic review. Br J Radiol 2012; 83 (988): 276-289.
- Mirilas P, Skandalakis JE. Benign anatomical mistakes: Incidentaloma. Am Surg 2002; 68 (11): 1026-8.
- Lucas T, Páramo C, Torres E, Català M, Gilsanz A y cols. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del incidentaloma hipofisario. Endocrinología y Nutrición. 2006;53(1):9-12.
- Freda P, Beckers A, Katznelson L, Molitch M, Montori V. y cols. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(4):894-904.
- Serhal D, Weil R, Hamrahian A. Evaluation and management of pituitary incidentalomas. Cleve Clin J Med 2008; 75 (11):793-801.
- Furtado C, Aguirre D, Sirlin C, Dang D, Stamato S. y cols. Whole-Body CT Screening: Spectrum of Findings and Recommendations in 1192 Patients. Radiology. 2005;237(2):385-394.
- Orme N, Fletcher J, Siddiki H, Harmsen W, O'Byrne M. y cols. Incidental findings in imaging research: evaluating incidence, benefit, and burden. Archives of Internal Medicine. 2010; 170(17): 1525-1532.
- Morin S, Cobbold J, Lim A, Eliahoo J, Thomas E. y cols. Incidental findings in healthy control research subjects using whole-body MRI. European Journal of Radiology. 2009;72(3):529-533.
- Hegenscheid K, Seipel R, Schmidt C, Völzke H, Kühn J. y cols. Potentially relevant incidental findings on research whole-body MRI in the general adult population: frequencies and management. European Radiology. 2012;23(3):816-826.
- Lo GG, Ai V, Au-Yeung KM, Chan JK, Li KW, Chien D. Magnetic resonance whole body imaging at 3 Tesla: feasibility and findings in a cohort of asymptomatic medical doctors. Hong Kong Med J 2008; 14 (2): 90-6.
- Campisi J, Andersen J, Kapahi P, Melov S. Cellular senescence: A link bet-

ween cancer and age-related degenerative disease?. *Seminars in Cancer Biology*. 2011; 21(6):354-9.

20. Kolańska K, Owecki M, Nikisch E, Sowinski J. High prevalence of obesity in patients with non-functioning adrenal incidentalomas. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31 (3): 418-422.
21. Sandeman EM, Hernandez M, Morris Z, Bastin M, Murray C. y cols. Incidental Findings on Brain MR Imaging in Older Community-Dwelling Subjects Are Common but Serious Medical Consequences Are Rare: A Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8 (8): e71467.
22. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009; 39 (8): 699-706.
23. Hall W, Luciano M, Doppman J, Patronas N, Oldfield E. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994; 120 (10): 817-820.
24. Freda P, Beckers A, Katznelson L, MoliCTh M, Montori V. y cols. Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2011, 96(4):894–904
25. Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, Galia M, Damiani G. y cols. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. *Radiología Médica* 2006; 111 (7): 989-998.
26. Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *Am. J NeuroRadiol* 1994; 15: 675-679.
27. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S. y cols. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(4):298-302.
28. Masumori N, Adachi H, Noda Y, Tsukamoto T. Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system. *Urology*. 1998; 52 (4): 572-6.
29. Ghervan C, Silaghi A, Nemes C. Parathyroid incidentaloma detected during thyroid sonography – prevalence and significance beyond images. *Medical ultrasonography* 2012;14(3):187-191.
30. Aldington S, ShirCTliffe P, Nowitz M, Kingzett-Taylor A, Tweed M. y cols. Incidental findings from lung CT scans: Implications for research. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2011;55(1);20–25.
31. Barboza R, Fox J, Shaffer L, Opalek J, Farooki S. Incidental Findings in the Cervical Spine at CT for Trauma Evaluation. *Am J Roentgenol* 2009;192(3):725-729.
32. Park H, Jeon Y, Rho M, Lee E, Park N. y cols. Incidental findings of the lumbar spine at IRM during herniated intervertebral disk disease evaluation. *Am J Roentgenol* 2011; 196 (5):1151-5.
33. Sachit S, Waldman A, Mehta A. Advances in pituitary imaging technology and future prospeCTs. *Best PraCTice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;26:35-46.
34. Ezzat S, Asa S, Couldwell W, Barr C, Dodge W. y cols. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer* 2004;101(3):613–619.
35. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unseleCTed autopsy specimens. *Radiology*. 1994; 193(1): 161-4.
36. Webb SM, Ruscalleda J, Schwarzstein D, Calaf-Alsina J, Rovira A. y cols. Computerized tomography versus magnetic resonance imaging: a comparative study in hypothalamic-pituitary and parasellar pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(5): 459-65.
37. Chambers E, Turski PA, LaMasters D, Newton T. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. *Radiology* 1982; 144: 109-113.
38. Ogawa Y, Watanabe M, Tominaga T. Prognostic factors of operated Rathke's cleft cysts with special reference to re-accumulation and recommended surgical strategy. *ACTa Neurochirurgica* 2011; 153 (12): 2427-2433.
39. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol* 2003; 149 (2): 123-7.
40. Vassiliadi D, Tsagarakis S. Endocrine Incidentalomas - Challenges imposed by incidentally discovered lesions. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7 (11): 1-13.
41. Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2001; 54: 121–127.
42. Esquenazi Y, Guinto G, Mercado M. El incidentaloma hipofisario. *Gac Méd Méx* 2008; 144 (1): 47-53.
43. Daly A, 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91 (12): 4769-4775.
44. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (9): 4268-75.
45. Wade A, Baccon J, Grady M, Judy K, O'Rourke D y Snyder PJ. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165 (1):39-44.
46. kroo A, Karavitaki N, Wass J. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-seCTional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology* 2010; 72 (3): 377-382.
47. Fainstein P, Guitelman M, Artese R, Fiszledjer L, Chervin, A y cols. Estudio multicéntrico retrospectivo de incidentalomas hipofisarios. *RAEM* 2003; 40 (3): 159-164
48. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U. y Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas – results of a prospective study. *Clinical Endocrinology* 1999; 51: 109-113.
49. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli Ch. y cols. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *ACTa Neuropathol* (2013) 126:123–135
50. Alameda C, Lahera M, Varela C. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clinicamente no funcionantes. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (2): 71–81.
51. Niveiro M, Aranda F, Peiró G. Patología de los adenomas hipofisarios. *Rev Esp Patol* 2003; 36 (4): 357-372.
52. Núñez de la Vega JM, Ramos R. Patogénesis de los adenomas hipofisarios, reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7 (1): 69-75.
53. Chervin A. Implicancias clínicas de la biología molecular de los tumores hipofisarios. *RAEM* 2006; 43.
54. Barlier A, Gérard C, Alain E. Oncogene gsp and Gsa overexpression in pituitary cell biology. *Endocrine AbstraCTs* 2007; 14.
55. Sánchez-Ortiga R, Sánchez L, Peiró G, Moreno-Pérez O, Mendoza N. y cols. Papel de pituitary tumour-transforming gene (PTTG) en los adenomas hipofisarios. *Endocrinol Nutr* 2010; 57(1): 28-34.
56. Thakker R, Newey P, Walls G, Bilezikian J, Dralle H. y cols. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). 2012; 97 (9):2990-3011.
57. Brandi M, Gagel R, Angeli A, Bilezikian J, Beck-Peccoz P. y cols. Guidelines for Diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*; 2001; 86; 5658-5671.
58. Giusti F, Tonelli F, Brandi M. Primary hyperparathyroidism in multiple neoadocrine neoplasia type 1: when to perform surgery? *Clinics*. 2012;67 (51):141-144.
59. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A. y cols. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:457– 46
60. Chandrasekharappa S, Guru S, Manickam P, Olufemi S, Collins F. y cols. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276(5311):404–7
61. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, Tuppurainen K, Makinen M. y cols. Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interaCTing protein gene mutations. *PNAS* 2007;104(10):4101–4105
62. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A. y cols. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006;312:1228–1230.
63. Hillegass J, Murphy K, Villano C, White L. The impact of aryl hydrocarbon receptor signalling on matrix metabolism: implications for development and disease. *Biol Chem*. 2006;387: 1159-73.
64. Bolger G, Peden A, Steele M, MacKenzie C, McEwan D. y cols. Attenuation of the Activity of the cAMP-specific Phosphodiesterase PDE4A5 by Interaction with the Immunophilin XAP2 . *J Biol Chem* 2003;278:33351–33363.
65. Abe T, Yoshimoto K, Taniyam M, Hanakawa K, Izumiyama H. y cols. An Unusual Kindred of the Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) in Japanese. *JCE&M* 2000; 85 (3): 1327-1330
66. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby P. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain*. 2005; 128 (8): 1921-30.
67. Gondim J, de Almeida J, de Albuquerque L, Schops M, Gomes E. y cols. Headache associated with pituitary tumors. *J Headache Pain*. 2009; 10 (1): 15-20.
68. Lake M, Krook L, Cruz S. Pituitary Adenomas: An Overview. *Am Fam Physician*. 2013;88(5):319-327.
69. Gracia R, Barreda AC. Patología del tallo, Tumores adenohipofisarios. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1: 56-66.

70. Lee JP, Park IW, Chung YS. The volume of tumor mass and visual field defect in patients with pituitary macroadenoma. *Korean J Ophthalmol.* 2011; 25(1): 37-41.
71. Friedman T, Zuckerbraun E, Lee M, Kabil M, Shahinian H. Dynamic pituitary MRI has high sensitivity and specificity for diagnosis of mild Cushing's syndrome and should be part of the initial workup. *Horm Metab Res.* 2011;39(6):451-456.
72. Huang W, Lee L. Visual field defects in patients with pituitary adenomas. *1997;60(5):245-51.*
73. Levy MJ, Matharu M, Goadsby PJ. Chronic headache and pituitary tumors. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12(1):74-8.
74. Fernández-Balsells M, Murad M, Barwise A, Gallegos-Orozco J, Paul A. y cols. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):905-912
75. Dekkers O, Hammer S, De Keizer R, Roelfsema F, Schutte P. y cols. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *European Journal of Endocrinology* 2007;156(2): 217-224.
76. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 2004; 29 (4): 241-75.
77. King J, Justice A, Aron, D. Management of incidental pituitary microadenomas: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; 82(11): 3625-3632.
78. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (1):9-17.
79. Valdívia J. Abordaje del incidentaloma hipofisario. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005; 13 (3): 52-53.
80. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603-1618.
81. Serhal D, Weil R, Hamrahian A. Evaluation and management of pituitary incidentalomas. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2008;75(11): 793-801.
82. Raya J, Torres Y, Acebes JJ, Soler J. Incidentaloma hipofisario: evaluación y abordaje terapéutico en la actualidad. *Endocrinol Nutr* 2003; 50 (5): 153-5.
83. Newell-Price J. Whither pituitary incidentaloma?. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (4): 939-941.
84. Razak AA, Horridge M, Connolly DJ, Warren DJ, Mirza S y cols. Comparison of endoscopic and microscopic transsphenoidal pituitary surgery: early results in a single centre. *Br J Neurosurg* 2013, 27:40-43.
85. Gao Y, Zhong Ch, Wang S, Guo Y, Dai Ch. y cols. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2014;12:94
86. Donckier JE, Gustin T. Pituitary incidentaloma: to operate or not to operate? *ACTa Chir Belg* 2012; 112 (4): 255-60.
87. J. Garcia, Fernández C. Surgical treatment: techniques, indications, results and complications. *Endocrinol Nutr* 2005;52(3):32-4
88. Altonaga M. Gonadotropinomas. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista Digital Fasen* 2008; 8: 8-17.
89. Loeffler J, Shih H. Radiation Therapy in the Management of Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96 (7): 1992-2003.
90. Tritos N, Biller B. Advances in Medical Therapies for Cushing's Syndrome. *Discovery Medicine* 2012; 13 (69): 171-179.
91. Gómez-Martínez G, Martínez I. Tratamiento de acromegalia con octreotida LAR en 42 casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (1): 39-45.
92. Roelfsema F, Kok S, Kok P, Pereira A, Nienke R. y cols. Pituitary-hormone secretion by thyrotropinomas. *Pituitary* 2009; 12 (3): 200-210.
93. Perel C, Echin M. Acromegalia y enfermedad cardiovascular. *Insuf. Card* 2011;6(4):188-202.
94. Lima-Martínez M, Zerpa J, Guerrero Y, Rivera J, Gómez R. Manejo de pacientes con acromegalia. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013; 11 (1):39-47.
95. Gillam M, Molich M, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews* 2006;27(5): 485-534.
96. Sucunza A, Barahona M. Adenomas hipofisarios: hiperpituitarismos. Acromegalia. Prolactinomas. Enfermedad de Cushing. Otros hiperpituitarismos. *Medicine* 2008; 10 (13):829-38.
97. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V y cols. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology.* 2006; 65(2):265-273.
98. Taylor P, Mathias D, Perros P, Quinton R, Vaidya B. y cols. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary* 2005;7:157-163
99. Feelders R, Hofland L, Aken OV, Neggers S, Lamberts S. y cols. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs* 2009; 69(16): 2207-26.
100. Kessler M, David R, Pawelczak M, Hanono A, Shah B. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma in an Adolescent Boy: Challenges in Management. *Pediatrics* 2010; 126 (2): e474 -e47.
101. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pasireotide (Signifor): Treatment of Adult Patients with Cushing Disease [Internet]. 2015 Aug. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0085260/>. Acceso: 13-01-17.
102. McKeage K. Pasireotide: a review of its use in Cushing's disease. *Drugs.* 2013; 73(6):563-74.
103. Liu J, Couldwell W. Contemporary Management of Prolactinomas. *Neurosurg Focus* 2004; 16(4): E2.
104. Biller B, Colao A, Petersenn S, Bonert V, Boscaro M. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocrine Disorders* 2010; 10: 10.
105. Mangupli R. Tratamiento de los prolactinomas y tumores secretores de hormona de crecimiento. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2005; 3 (1): 10-16.
106. Kirilovsky D, Leal M. Gonadotropinoma. *Revista SAEGRE* 2010; 17 (2): 18-26.
107. Sivakumar W, Chamoun R, Nguyen V, Couldwell W. Incidental pituitary adenomas. *Neurosurg Focus* 2011; 31(6): E18.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción  
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

**SCOPUS**, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

**OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)**, REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

**Google Scholar**

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del  
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico  
Universidad Central de Venezuela.



[www.cdch-ucv.net](http://www.cdch-ucv.net)

[publicaciones@cdch-ucv.net](mailto:publicaciones@cdch-ucv.net)

[www.revistahipertension.com.ve](http://www.revistahipertension.com.ve)

[www.revistadiabetes.com.ve](http://www.revistadiabetes.com.ve)

[www.revistasindrome.com.ve](http://www.revistasindrome.com.ve)

[www.revistaavft.com.ve](http://www.revistaavft.com.ve)