

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LAS NEOPLASIAS DE
LA REGIÓN SELAR Y PARASELAR**

**ARIANA ALEJANDRA CHACÓN APONTE
ÉRIKA ANDREA DURÁN VARGAS
ELIANA PAOLA CALDERÓN RIVERA
EDUARDO JOSÉ CIFUENTES**

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
PROGRAMA DE MEDICINA
SAN JOSÉ DE CÚCUTA, MAYO 2021**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICA DE LAS NEOPLASIAS DE
LA REGIÓN SELAR Y PARASELAR**

**ARIANA ALEJANDRA CHACÓN APONTE
ÉRIKA ANDREA DURÁN VARGAS
ELIANA PAOLA CALDERÓN RIVERA
EDUARDO JOSÉ CIFUENTES**

**JUDITH PATRICIA GUTIERREZ MONTOYA
OMAR GEOVANNY PEREZ ORTIZ**

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
PROGRAMA DE MEDICINA
SAN JOSÉ DE CÚCUTA, MAYO 2021**

TABLA DE CONTENIDOS

1. Neoplasias selares y paraselares, una patología neuroquirúrgica con visión endocrina
 - 1.1. manifestaciones clínicas
 - 1.2. tratamiento
 - 1.3. epidemiología
 2. Objetivos
 - 2.1. objetivo general
 - 2.2. objetivos específicos
 3. Metodología
 4. Resultados
 - 4.1 Comportamiento epidemiológico de las neoplasias de la región selar y paraselar
 - 4.1.1 estadísticas mundiales
 - 4.1.2 estadísticas en Latinoamérica
 - 4.1.3 estadísticas nacionales
 - 4.2 Manifestaciones endocrinas más frecuentemente asociadas a este tipos de tumores
 - 4.3 Manifestaciones compresivas más comúnmente asociadas a tumores de la región selar y paraselar.
 5. Conclusiones
- Referencias bibliográficas

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecer a nuestros padres quienes han sido nuestro mayor apoyo en todo momento aun cuando nuestros ánimos decaían, siempre estuvieron ahí para darnos palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías.

En segundo lugar, queremos agradecer a nuestros asesores científico y metodológico quienes con sus conocimientos nos guiaron a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscábamos.

También queremos agradecer a la Universidad de Pamplona, nuestra alma mater, por brindarnos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación.

De la misma manera queremos agradecernos a nosotros mismos, por perseverar en este proyecto a pesar de todas las circunstancias que ocurrieron en el camino y por todo el tiempo y dedicación que fue necesario para que esto fuera posible.

Por último, queremos agradecer a todos aquellos especialistas que a lo largo de este tiempo se detuvieron un momento a darnos una opinión o un consejo sobre cómo mejorar u orientar nuestras ideas, nos apoyaron con acceso a algunos artículos o nos dieron críticas constructivas, cada uno de ellos fue muy valioso. Muchas gracias a todos.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE NEOPLASIAS DE LA REGIÓN SELAR Y PARASELAR

RESUMEN

Realizamos una revisión de la literatura, con el objetivo de describir el comportamiento clinicoepidemiológico de las neoplasias de la región selar-paraselar y su asociación con endocrinopatías y manifestaciones compresivas. Para ello, ejecutamos una búsqueda bibliográfica a través de una revisión descriptiva de las publicaciones científicas desarrolladas en los últimos 50 años disponibles en revistas indexadas y bases de datos. Nuestros resultados a nivel mundial demuestran que, en el continente asiático, la principal neoplasia selar fue el adenoma hipofisario (83 %), con predominio de microadenomas (69%), edad media de diagnóstico superior a los 40 años y preponderancia del sexo femenino. En África, los tipos de adenomas más comunes fueron el de células Null y gonadótropo (34%). En Europa, los tumores más frecuentes representaron los prolactinomas y adenomas no funcionantes. En norte América, se reportó mayor incidencia de adenoma hipofisario en personas de raza negra y sexo femenino. En Latinoamérica, países como México, Argentina, Ecuador y Cuba, encontraron una mayor afectación del sexo femenino en cuanto a neoplasias de la región selar (64-86%). A nivel nacional, ciudades como Bucaramanga, Cartagena, Manizales y Bogotá encontraron que la mediana de edad de diagnóstico fue superior a 50 años con mayor frecuencia en el sexo femenino (52-59%).

En cuanto las manifestaciones endocrinas, en prolactinomas, la galactorrea estuvo presente en mujeres (50%) y hombres (35%). La enfermedad de Cushing se asoció a hipertensión (58-85%), obesidad (32-90%), diabetes mellitus (20-47%), depresión mayor (50-81%), osteoporosis (31-50%) y dislipidemia (38-71%). La acromegalia se reportó junto con hipertensión (28,8-37%), nódulos tiroideos (34,0%), apnea del sueño (13% - 29%), osteoartritis (25%), síndrome del túnel carpiano (24%), diabetes mellitus (18- 27,5%). En los TSHomas se presentó tirotoxicosis (21%), en las mujeres trastornos menstruales (33%) y galactorrea (28%). Los adenomas clínicamente "silenciosos" fueron en su mayoría gonadotropos (80-90 %)

Entre las manifestaciones compresivas, se encontraron defectos visuales bitemporales (41%) homónimos (13%), cefalea (49-69%), de esta migraña crónica (64%), episódica (30%), punzante (27%), neuralgiforme (5%), en racimos (4%) y hemicraneana continua (1%). La diabetes insípida central fue causada por craneofaringiomas selares (24-37,9%) y adenomas pituitarios (6,4%), de los cuales estuvo asociada a acromegalia (10%), adenomas no funcionantes (9%), enfermedad de Cushing (3%) y macroprolactinomas (1,5%).

PALABRAS CLAVES

Neoplasia, endocrinopatía, región selar y paraselar, manifestaciones compresivas.

1. NEOPLASIAS SELARES Y PARASELARES, UNA PATOLOGÍA NEUROQUIRÚRGICA CON VISIÓN ENDOCRINA

Las neoplasias o tumores en general, son entendidos como el conjunto de células que presentan un crecimiento exagerado y desordenado con respecto al tejido adyacente normal y que persiste en su anormalidad después del cese del estímulo inductor (1). Estas pueden originarse a partir de cualquier linaje celular incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC) y localizarse en diferentes regiones, afectando las estructuras cercanas. La patología de la silla turca y su contenido siempre ha atraído la atención neuroquirúrgica, las lesiones en este pequeño espacio producen efectos focales, locales y distantes. A nivel local, comprimen estructuras como la hipófisis (responsable de alteraciones del equilibrio hormonal), el quiasma óptico y el cerebro, el hipotálamo y el sistema ventricular. La patología más común en la región selar es el adenoma hipofisario, sin embargo, otras lesiones inflamatorias y neoplásicas pueden afectarla, como el quiste de la hendidura de Rathke, la hipofisitis, el craneofaringioma, el germinoma y la histiocitosis o metástasis de células de Langerhans (2).

Los tumores hipofisarios (adenomas) se caracterizan por ser típicamente benignos, de crecimiento lento y constituyen el 10-15% de las neoplasias intracraneales (3). No obstante, pueden tener un comportamiento maligno, denominándose en estos casos como carcinomas hipofisarios, definidos por su capacidad de metástasis craneoespinal o distante. Si bien, son extremadamente raros, y comprenden solo el 0,1-0,2%, los tumores pituitarios agresivos pueden representar hasta el 15% de todas las neoplasias hipofisarias (4). De acuerdo al tamaño, se denominan microadenomas cuando son menores a 10 mm y macroadenomas aquellos con diámetro de 10 mm o más (5).

1.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los adenomas hipofisarios se han clasificado desde el punto de vista clínico en funcionantes y no funcionantes, los primeros corresponden a aquellos hormonalmente activos caracterizados por una secreción excesiva de hormonas hipofisarias con repercusión clínica específica (5), según el tipo de células que los originan y las hormonas que secretan se denominan prolactinomas,

somatotropinomas, corticotropinomas, gonadotropinomas o tiotropinomas (6). Además de los tumores funcionantes, están los denominados adenomas no funcionantes porque no producen ningún síndrome clínico relacionado con hipersecreción hormonal. En su lugar, los síntomas están relacionados con el efecto masa atribuido al tamaño tumoral, entre estos se encuentran, cefalea, déficit neurológico de los pares craneales (incluyendo alteraciones del campo visual) e hiperprolactinemia. Esta última, es debida a la compresión del tallo hipofisario (el denominado «stakeffect»), que impide la llegada de dopamina a la adenohipófisis (y no debe ser malinterpretada como un prolactinoma) (7).

En cuanto a los prolactinomas, cursan con retraso puberal y/o clínica por efecto de masa, se ha observado la existencia de correlación entre la cifra de prolactina y el tamaño tumoral (8). En mujeres se manifiesta con amenorrea, y acortamiento de la fase lutea. En varones se asocia a disfunción eréctil, impotencia sexual, oligospermia o asospermia y disminución de la libido. Alrededor del 50%-70% de las mujeres y el 35% de los hombres presentan galactorrea y ambos sexos presentan infertilidad, disminución de la densidad ósea y un incremento en el riesgo de fracturas vertebrales (5,9).

Existen adenomas hipofisarios de células corticótropas que conducen a una producción excesiva de ACTH, lo que se denomina enfermedad de Cushing, lo cual constituye el 70-85% de los casos de síndrome de Cushing dependientes de ACTH (5,9). Las características típicas incluyen facies de luna llena, piel fina, estrías púrpuras y fácil formación de moretones (por pérdida de proteínas), obesidad central, hipertensión, aterosclerosis, trombosis arterial y venosa, edema sistémico, dislipidemias, intolerancia a la glucosa o diabetes y, especialmente en mujeres más jóvenes, alteraciones menstruales y osteoporosis, así como atrofia y debilidad muscular proximal, acné, cálculos renales, hirsutismo, hipogonadismo, depresión, psicosis, deficiencias cognitivas (memoria y cognición a corto plazo), atrofia hipocampo, susceptibilidad a infecciones y sepsis (5,10). El 80-90% de estos tumores son microadenomas, por lo que los síntomas compresivos son muy pocos frecuentes (10).

Por otra parte, los adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento, causan acromegalia, la cual se caracterizan por síndrome del túnel del carpo, hiperhidrosis, artropatías, condiciones cardiovasculares, presencia de prominencias óseas, macroglosia y el crecimiento de la laringe y faringe, lo que favorece el síndrome de apnea obstructiva del sueño (5,9). La prevalencia de macroadenomas suele ser mayor que la de microadenomas, por lo que están muy asociados a síntomas compresivos (11).

Los tumores secretores de tirotropina, representan aproximadamente el 1% de los adenomas, conducen a niveles elevados o inapropiadamente suprimidos de tirotropina con niveles normales o elevados de hormona tiroidea (9). Los pacientes con estos tumores presentan signos y síntomas de hipertiroidismo. La mayoría de los TSH-omas se diagnostican en la etapa de macroadenomas y muestran invasividad localizada o difusa en las estructuras circundantes, especialmente en la duramadre y el hueso, lo cual se asocia frecuentemente con los efectos compresivos, provocando pérdida de visión, defectos del campo visual, cefalea y / o pérdida de la función pituitaria anterior, pueden ocurrir a cualquier edad y, a diferencia de los trastornos tiroideos comunes, no existe una incidencia preferencial en las mujeres (12).

La presentación clínica de los tumores varía según el sitio anatómico de la lesión, como ya se ha mencionado. Sin embargo, los pacientes con tumores de la región paraselar se presentan con mayor frecuencia con manifestaciones inespecíficas de hipertensión intracraneal, incluyendo dolores de cabeza, cambios visuales, náuseas, vómitos y déficits neurológicos focales (2,13).

1.2 TRATAMIENTO

Una vez se diagnostica una neoplasia en la región selar o paraselar, se plantea el tratamiento con cirugía, radiación, fármacos o la combinación de estas, lo cual conlleva a ventajas y desventajas que son específicas para el tipo de tumor (5). El tratamiento de adenomas productores de prolactina, es el único en el que la primera estrategia terapéutica que se plantea es la farmacológica, haciendo uso de medicamentos como la bromocriptina y carbergolina, incluso en los

macroadenomas en los cuales se ha demostrado que es eficaz para reducir el tamaño del adenoma (62%), resolver la infertilidad (53%) y normalizar los niveles de prolactina (68%) (9,14).

La cabergolina (específica del receptor D2) generalmente se prefiere a la bromocriptina como terapia inicial para los prolactinomas, ya que su administración es de 1 a 2 veces por semana en contraste a la dosis diaria de la bromocriptina. Adicionalmente, los análisis sistemáticos han demostrado una mayor eficacia y menos efectos adversos con la cabergolina (5,9,14). Otras estrategias de tratamiento para casos excepcionales incluyen el abordaje transesfenoidal para pacientes que no responden al tratamiento farmacológico (3-12%) o experimentan efectos adversos severos (3-11%) (14). La radioterapia constituye una opción en aquellos pacientes con crecimiento persistente del tumor después de la cirugía o el tratamiento médico (9,15).

En los adenomas productores de hormona de crecimiento, el tratamiento de primera línea es la resección quirúrgica, la vía más recomendada es la transesfenoidal (microscópica o endoscópica) con una remisión bioquímica del 70%. En los pacientes que no logran la remisión, se puede utilizar la terapia médica con análogos de somatostatina, que inhiben la producción, excreción y / o antagonizan los receptores de hormona de crecimiento de órganos terminales, estos incluyen octreótido, lanreótido y pegvisomant. Así mismo, es posible emplear agonistas dopaminérgicos y radioterapia en pacientes con persistencia de restos tumorales después de la cirugía y no controlados con tratamiento farmacológico (5,9,14).

En los adenomas productores de ACTH la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de primera opción con tasas de remisión mayores al 75-80% (5,10,14). En pacientes cuya enfermedad persiste o es recurrente pese a la cirugía se puede emplear la terapia médica con inhibidores de la esteroidogénesis, agentes de acción central y antagonistas de los receptores de glucocorticoides (5,16).

En cuanto a los adenomas productores de TSH, la resección quirúrgica suele ser el tratamiento de primera línea con tasas de remisión mayores al 80%. Antes de la cirugía se pueden emplear drogas antitiroideas para restaurar la función tiroidea normal, así como análogos de somatostatina, los cuales pueden ser efectivos en

reducir el tamaño tumoral. Finalmente, la radioterapia y la terapia médica se pueden utilizar en pacientes que no logran la remisión (14,17).

En los adenomas productores de gonadotropinas el tratamiento consiste en 3 vertientes: la observación, resección quirúrgica y radioterapia. La observación se puede realizar en los pacientes con microadenomas por su baja progresión y la ausencia de manifestaciones clínicas. La resección quirúrgica, ha sido el enfoque de primera línea en la mayoría de los casos, pero no se han establecido resultados definidos. Finalmente, la radioterapia se puede utilizar en casos refractarios aislados, pero la terapia médica (agonistas de la dopamina y análogos de la somatostatina) ha fracasado en gran medida y la reducción del tamaño del adenoma ha sido difícil de alcanzar (14, 18).

Por otro lado, el tratamiento de las neoplasias paraselares depende de la localización, si esta es favorablemente, la terapia de elección es la resección completa, con cuidado de preservar las funciones ópticas e hipotalámicas. En pacientes con localización tumoral desfavorable, la terapia recomendada es una estrategia quirúrgica limitada con preservación del hipotálamo seguida de irradiación local (13,19,20).

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores primarios del SNC causan el 20-30% de las muertes por cáncer (21) y constituyen un grupo heterogéneo dada las diferentes líneas celulares que los originan (22). Su orden de prevalencia presenta variantes, pero en general se ha encontrado que los más frecuentes son los meningiomas representando un 36,6%, los gliomas con un 24%, tumores pituitarios con un 15,9% y por último los glioblastomas con 14,9% (21,23).

La mayoría de los adenomas de hormona activa secretan prolactina (50-60%), más raramente somatotropina (10-25%) o corticotropina (5-10%) y solo el 1% de los adenomas pituitarios son adenomas tirotrópicos (24). En contraste, los adenomas no funcionantes representan el 20-30% de los casos con una prevalencia estimada es de 7 a 41,3 casos / 100.000 habitantes y la incidencia anual es de 0,65 a 2,34 casos / 100.000 habitantes (24, 25).

En Colombia se conocen pocos estudios que describan la distribución global de las lesiones hipofisarias y de la región selar. Aproximadamente el 65% de los adenomas hipofisarios son secretores de hormonas de los cuales la lesión predominante es claramente el adenoma hipofisario, llamando la atención el predominio del craneofaringioma como la segunda lesión más frecuente (19%). Se encuentran de igual manera casos de meningioma y cordomas con una prevalencia por encima de lo reportado en la literatura mundial (26,27). A nivel regional en Norte de Santander no se conocen investigaciones relacionadas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

2.1.1 Describir el comportamiento clinicoepidemiológico de las neoplasias de la región selar y paraselar, su asociación con endocrinopatías y manifestaciones compresivas.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.2.1 Describir el comportamiento epidemiológico de las neoplasias cerebrales que se desarrollan en la región selar y paraselar.

2.2.2 Caracterizar las manifestaciones endocrinas más frecuentemente asociadas a tumores de la región selar y paraselar.

2.2.3 Determinar las manifestaciones compresivas más comúnmente asociadas a tumores de la región selar y paraselar.

3. METODOLOGÍA

Para el logro de los objetivos propuestos se realiza una búsqueda bibliográfica a través de una revisión descriptiva de las publicaciones científicas desarrolladas en los últimos 50 años, todas relacionadas con el tema de este estudio.

Dentro de los criterios de búsqueda se tienen en cuenta descriptores relacionados con palabras claves como tumores, adenomas, hipófisis, selar, paraselar, neoplasias, prolactinoma, síntomas compresivos, Cushing, acromegalia, que permiten la identificación de publicaciones relacionadas con los objetivos de la presente de investigación (28) y que cumplen con los criterios de calidad científica establecida para la presente revisión, producción científica y que se encuentran dentro de los criterios de selección para esta revisión(29).

Dentro de estos criterios se tienen en cuenta cualquier documento relacionado con el tema y que se haya publicado en el periodo comprendido desde 1971 a 2021 con orden de relevancia por fecha. Se ha realizado una revisión bibliográfica durante el periodo de tiempo desde el julio de 2020 hasta abril de 2021, cuya búsqueda ha sido efectuada en inglés y castellano teniendo en cuenta los diferentes tipos de fuentes bibliográficas existentes para este tipo de estudio(30), incluyendo fuentes primarias (artículos originales, tesis), bases de datos electrónicas (fuentes secundarias) como PUBMED (93), ELSEVIER (3) y algunas fuentes de información en revistas basadas en la evidencia como New England Journal of Medicine, Journal of Endocrinology and Metabolism, Journal of Neurosurgery y libros de texto y artículos de revisión(30,31).

4. RESULTADOS

4.1 COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS NEOPLASIAS DE LA REGIÓN SELAR Y PARASELAR

4.1.1 ESTADÍSTICAS MUNDIALES

En el continente asiático, algunos países han realizado estudios para establecer el comportamiento epidemiológico de las neoplasias selares y paraselares. En Corea se destacan 3 investigaciones al respecto, Cho H. y colbs. realizaron un análisis clinicopatológico de lesiones hipofisarias resecaadas en un instituto en Seúl entre 2006 y 2011, en el cual encontraron que el adenoma pituitario correspondió al 83,4% de los casos, con una edad media de aparición de 49 años y predominio femenino en estas edades (H:M = 1: 2,91) . Sin embargo, el sexo masculino fue predominante en los extremos de la vida (menores de 20 y mayores de 70 años) (32).

Por otro lado, Know O. y colbs. Recopilaron de forma retrospectiva, los registros médicos de 1350 pacientes con acromegalia en Corea, en el periodo comprendido entre 2003 y 2007 y estimaron que la incidencia anual promedio era de 3,9 casos por millón, y la prevalencia de 27,9 casos por millón. El macroadenoma fue dominante (82,9%) y la relación hombre / mujer fue de 1: 1,2 con una edad media en el momento del diagnóstico de 44,1 años (33). Más tarde, Park K y Colbs. En su estudio longitudinal de casos y controles que evaluó pacientes con acromegalia en el periodo 2010-2013, encontraron una tasa de incidencia anual media de acromegalia de 3,57 casos por millón de habitantes, con un riesgo de malignidad significativamente mayor en mujeres (34).

Shibui S. encontró en su análisis del registro de tumores cerebrales de Japón que para el 2009 el adenoma hipofisario constituyó el tercer tumor cerebral más frecuente (18,2%), después de los gliomas (26,6%) y meningiomas (27,1%) (35).

Aliabri y colbs. Realizaron un análisis retrospectivo en Arabia Saudita durante el periodo comprendido entre 2008- 2015, el cual fue considerado el primer estudio epidemiológico sobre adenomas hipofisarios en esta región. En este estudio, la prevalencia de microadenomas fue mayor (69%) y se presentó más en pacientes jóvenes (65%) y en mujeres (72%), en contraste, los macroadenomas fueron menos comunes, pero más prevalentes en hombres (42,9%). Se encontró además una

mayor prevalencia de prolactinoma (73,5%), seguido de adenoma somatotrópico (4%) y adenoma corticotrópico (0,4%) y solo en el 2% de los casos se diagnosticó adenoma hipofisario no funcionante (36).

Los datos de países africanos son limitados, sin embargo, se apoya la posibilidad de que en personas de raza negra africana se encuentran proporciones relativamente más altas de adenomas hipofisarios comparados con blancos americanos (37). Salami y Colbs. En su estudio retrospectivo realizado en Nigeria y publicado en el 2013, recopilaron datos de muestras quirúrgicas de pacientes con adenomas hipofisarios durante los últimos 12 años, los tipos de adenomas más comunes fueron el de células Null y el adenoma gonadotrópico constituyendo el 34% de los casos seguido del prolactinoma, mientras que el corticotrópico y el somatotrópico fueron menos comunes. El adenoma tirótropo es muy raro y en este estudio ninguna muestra correspondía a este tipo de células (38).

Hablando un poco de Europa, en Malta Gruppetta y colbs. Realizaron un análisis transversal retrospectivo de los pacientes con adenomas hipofisarios, encontrando la mayor tasa de prevalencia para prolactinomas, seguidos de adenomas no funcionantes y adenomas secretores de hormona de crecimiento, con una tasa general de incidencia y prevalencia mayor en mujeres, aunque con menor proporción de macroadenomas que los hombres (39). Fernandez A y colbs. En el año 2006 realizaron un estudio transversal basado en la comunidad de Banbury (Reino unido) y se obtuvo como resultado una prevalencia de 77,6 casos de adenomas hipofisarios / 100,000 habitantes (prolactinomas 44,4; no funcionales 22,2; acromegalia 86; adenoma corticotropo 1,2 y desconocido estado funcional 1,2 / 100.000 habitantes) (40).

En Suecia, un estudio realizado por Nilson B. y colbs. Que incluía pacientes diagnosticados con tumores de hipófisis entre 1958 y 1991, se encontró que la edad media en el momento de diagnóstico fue de 52,3 años, con un pico máximo de incidencia entre los 60-70 años en ambos sexos y con una razón de mortalidad significativamente más alta para las mujeres (41). Años más tarde, Tjörnstrand A. y colbs. En su estudio realizado en el oeste del mismo país, con pacientes diagnosticados con adenoma de hipófisis en el período 2001-2011, encontraron que

los adenomas no funcionantes fueron más comunes (54%) seguida de prolactinomas (32%), acromegalia (9%), enfermedad de Cushing (4%) y productores de TSH (0,7%) (42).

Daly A y colbs. En un estudio transversal realizado en Bélgica en el año 2015 demostraron que los adenomas hipofisarios tenían una prevalencia de 94 casos / 100.000 habitantes (de tres a cinco veces más de lo que se pensaba) (43).

Raappana A y colbs. En un análisis descriptivo retrospectivo con pacientes diagnosticados durante el periodo 1992-2007 en el norte de Finlandia, estimaron una tasa de incidencia estandarizada de adenomas hipofisarios de 4 por 100.000 habitantes, con un aumento de los casos descubiertos incidentalmente. En sus estudios hubo un pico de incidencia de prolactinomas en mujeres en edad fértil y en la tercera década de la vida, mientras que los varones tuvieron un aumento constante a lo largo del tiempo. Los adenomas secretores de hormona de crecimiento predominaron en hombres, no obstante, para los adenomas secretores de ACTH las mujeres tuvieron una preponderancia con un pico de incidencia en la adolescencia (44).

En Norteamérica, el estudio de Heshmat y Colbs. Publicado en 1972 con datos recopilados de pacientes residentes del área metropolitana de Washington, DC entre 1960 y 1969, demostró que las tasas de incidencia de adenoma hipofisario para las mujeres de raza negra eran aproximadamente tres veces más altas que para las mujeres de raza blanca. A su vez, las tasas de incidencia para los hombres de raza negra fueron aproximadamente cuatro veces más altas que para los hombres de raza blanca (45). En 1992 Fan y colbs. respaldan lo anterior, publicando un estudio que analizó los datos de pacientes diagnosticados con tumores del SNC entre 1971 a 1985 vistos en el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, encontrando que los adenomas de hipófisis fueron más comunes en personas de raza negra (en una proporción de 6,7:1 en contraste a 4,2:1 en raza blanca) (46).

Surawicz T y Colbs. En su estudio epidemiológico descriptivo publicado en el registro de tumores cerebrales de los Estados Unidos (CBTRUS) encontraron que para los años 1990 hasta 1994, los tumores hipofisarios representaban el 9,1% de todos los tumores cerebrales y del SNC, con una tasa de incidencia de 8 por 100.000

personas-año (47). Años más tarde, en nuevos datos recopilados en el mismo registro que cubrían un periodo de 5 años (2005-2009), se expuso que los adenomas hipofisarios correspondían a la tercera neoplasia intracraneales más frecuentes (14,1%), después de meningiomas (35,5%) y gliomas (15,8%) (48). Ostrom y cols. en un informe estadístico que tomaba datos de CBTRUS entre el año 2010-2014 estimaron que la tasa de incidencia para los tumores de la región selar fue de 3,98/100.000 habitantes, con una mayor proporción en mujeres, raza negra e hispanos. Además, en las personas jóvenes representaron la histología no maligna más común con el 11,8% de todos los tumores (49).

4.1.2 ESTADÍSTICAS EN LATINOAMÉRICA

En Latinoamérica no se conocen estudios que agrupen los datos epidemiológicos disponibles, sin embargo, se han realizado análisis en algunos países o centros importantes, que dan una idea de cómo es el comportamiento de las neoplasias selares y paraselares y la influencia de los aspectos sociodemográficos en estas. En México, Cedi S y colaboradores realizaron un estudio de tipo retrospectivo y descriptivo entre marzo del 2011 a marzo del 2016, en el cual encontraron que el sexo femenino fue el más afectado por lesiones de la región selar, aproximadamente en 64% (50).

En Buenos Aires-Argentina, Albiero C y cols. Realizaron un análisis retrospectivo de 519 pacientes entre 2001- 2009, encontrando que los adenomas constituyeron el 79% del total de lesiones del área hipotálamo-pituitaria, de estas, la acromegalia fue la más prevalente (34%), seguido de enfermedad de Cushing (30%), prolactinoma (19%) y adenoma no-funcionante (17%), se reportó una mayor frecuencia en mujeres (66%), con excepción del grupo de pacientes con adenomas no funcionantes, los cuales se presentaron en mayor proporción en hombres. La edad de presentación fue variable según el tipo de tumor. Así, mientras que para prolactinomas y acromegalia la mayor incidencia se situó en la tercera década, ésta se encontró en la cuarta para enfermedad de Cushing y para los no funcionantes en la quinta década de la vida (51).

En esta misma región, Day y cols. realizaron el primer estudio retrospectivo de latinoamérica que estimaba la prevalencia y la incidencia de adenomas de hipófisis, en el cual tomaron pacientes en el periodo de 2003-2014 y encontraron una tasa de incidencia estandarizada de 7,39/100.000 habitantes/año. En su estudio las mujeres representaron el 73% de los afectados, 61,4% fueron microadenomas, la edad media del diagnóstico fue de 46,4 años y los prolactinomas tuvieron las tasas más altas de incidencia, seguidos de acromegalia y adenomas no funcionantes. Así mismo, la prevalencia fue mayor para las prolactinomas, seguido de los adenomas no funcionantes, acromegalia y enfermedad de Cushing (52).

En Ecuador, Garcia J. y cols. Realizaron un estudio descriptivo que evaluaba las características de adenomas hipofisarios desde el 2012 hasta el año 2016, en el cual encontraron que el microadenoma era el tipo más frecuente (65%), con una presentación sintomática en el 90% y un exceso de producción hormonal en el 70,4%. Reportaron además que el tumor más común en la edad adulto joven y adulto, correspondió a prolactinoma (78,9 y 54% respectivamente), mientras que la en la edad adulto mayor los no funcionantes fueron los más representativos con el 64%. Así mismo, el sexo femenino y la raza mestiza fueron las características más frecuentes para las prolactinomas, a diferencia de la acromegalia y los adenomas no funcionantes, los cuales predominaron en sexo masculino y raza indígena. Finalmente, se encontró que solo el 3,2% de los casos tenían antecedentes familiares de adenomas hipofisarios (53).

En Caracas-Venezuela, un trabajo publicado por Krivoy S. en el año 2010, encontró que las estirpes histológicas más predominantes en los estudios de anatomía patológica e inmunohistoquímica fueron el adenoma hipofisario de células nulas (37,62%), seguidos de los de células lactótropas (30,50%), células productoras de ACTH (10,50%) y los adenomas hipofisarios mixtos de células productoras de GH y prolactina (10%) (54).

En un estudio realizado por Maurus A. y colaboradores en el año 2016 sobre tumores hipofisarios en el estado de Paraíba - Brazil, se encontró que de los

pacientes sometidos a resección transesfenoidal entre 1993 y 2003 el 57,6% eran mujeres, el grupo de edad más prevalente era el de 50 a 60 años y en cuanto al tamaño, el 75,8% de los macroadenomas eran tumores funcionantes; de estos el 75% eran productores de prolactina, 18,75% productores de GH y el 6.05% de ACTH (55). En Cuba, Lopez O y cols en el año 2005, realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes con prolactinoma, intervenidos quirúrgicamente entre 1996-2003, encontrando un predominio del sexo femenino (86%) y los adenomas hipofisarios del tipo microadenoma (51%), por otra parte, en cuanto al sexo masculino hubo una mayor preponderancia de macroadenomas (56).

4.1.3 ESTADÍSTICAS NACIONALES

En Colombia, los datos epidemiológicos son muy limitados y se conocen pocos estudios que abarquen estas patologías y sus aspectos sociodemográficos. En Bucaramanga, Sarmiento y cols. Realizaron un estudio descriptivo y retrospectivo de hallazgos patológicos de pacientes con patología selar, supraselar o paraselar entre 1992 y 2018, y encontraron que la mediana de edad de diagnóstico fue de 50 años con mayor frecuencia en el sexo femenino. Además, identificaron que el adenoma fue la lesión más frecuente (66,6%), seguido del craneofaringioma (19,8%), y meningioma (2,5%). Con respecto a los hallazgos inmunohistoquímicos de los adenomas, se evidenció un predominio de los adenomas silentes y gonadótropos (27).

En Cartagena, Pereira J. y cols. Llevaron a cabo un estudio descriptivo de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario que consultaron entre el año 2009 y 2010, en el cual encontraron que el 88,2% de los tumores eran macroadenomas y 11,8% microadenomas, diferente a lo reportado en la mayor parte de la literatura, por lo que sugieren la necesidad de realizar estudios con una muestra mayor de pacientes ya que la de ellos fue de solo 17. Además, reportaron que la media para la edad fue de 52,3 años, la mayoría eran funcionantes (52,9%) y se presentaban con mayor frecuencia en el sexo femenino (52,3%) (57).

En Manizales y Armenia Galvis W. y cols. Realizaron un estudio descriptivo, transversal en pacientes con acromegalia o gigantismo valorados en la consulta de endocrinología en el periodo de abril y mayo de 2013, reportaron 22 casos, de estos,

el 59.1 % fueron femeninos y 40.9% masculinos. Todos los casos presentaban adenoma hipofisario demostrado por resonancia magnética (RM) de los cuales eran macroadenomas el 59.1 % y microadenomas el 40.9 % (58).

En Antioquia, Gutierrez J. y colbs. Evaluaron en un estudio descriptivo retrospectivo, todos los pacientes atendidos entre mayo de 1986 y enero de 2010 en los servicios de endocrinología del Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Encontrando 18 casos de enfermedad de Cushing, con adenoma hipofisario comprobado por imágenes, de estos el 72% correspondieron a microadenomas con un tamaño promedio de 5,1 mm y el 27% eran macroadenomas, con un tamaño promedio de 27,5 mm (59).

En Bogotá, Tovar H y colbs. Revisaron de manera retrospectiva los registros de consulta diaria de pacientes con diagnóstico confirmado de acromegalia del hospital de San José, durante 1990-2007, encontrándose una mayor frecuencia en el sexo femenino, en el rango de edad de 20 a 45 años y del tipo macroadenomas (60). En Pereira, Lopez C. y colbs. realizaron una descripción retrospectiva de 45 pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia entre enero del 2008 y julio del 2013, reportando que el 57,8% eran prolactinomas y de estos el 88% eran microadenomas (61).

4.2 MANIFESTACIONES ENDOCRINAS MÁS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS A ESTE TIPO DE TUMORES

Los tumores de la región selar y paraselar producen manifestaciones clínicas endocrinas por hipopituitarismo, secundario a compresión del parénquima hipofisario normal adyacente al tumor o, por el contrario, hipersecreción hormonal (5). Frecuentemente, el diagnóstico de adenomas asintomáticos puede ser un hallazgo incidental radiológico al realizar una técnica de imagen (“incidentalomas”) (62).

En cuanto a los prolactinomas, se ha observado correlación entre la cifra de prolactina y el tamaño tumoral, ya que la mayoría de los pacientes con una masa hipofisaria tienen un nivel de prolactina superior a 150 ng por mililitro. Además, valores de prolactina > 250 ng por mililitro suele ser diagnóstico de macroprolactinoma y una prolactina > 1000 ng por mililitro, aunque es muy poco

frecuente se asocia con agresividad. Los niveles persistentemente elevados de prolactina alteran la pulsatilidad de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) e inhibe la secreción de LH y FSH, que produce amenorrea, oligomenorrea o una fase lútea corta asociada con infertilidad en las mujeres. En hombres, se relaciona a baja libido, impotencia, ginecomastia, galactorrea, oligospermia o azoospermia (5,9). Aproximadamente el 50% de las mujeres y el 35% de los hombres tienen galactorrea y tanto mujeres como hombres tienen densidad ósea reducida, deficiencia de hormonas esteroides y aumento riesgo de fracturas vertebrales (5).

En relación al síndrome de Cushing, existen múltiples características clínicas de importancia, Feelders y cols. en una revisión de artículos publicados del 2000-2012, encontraron que en el momento del diagnóstico 58-85% de los pacientes tenían hipertensión, 32-41% eran obesos, 20-47% tenían diabetes mellitus, 50-81% depresión mayor, 31-50% osteoporosis y 38-71% dislipidemia (63). Los pacientes con tumor hipofisario productor de ACTH, desarrollan con frecuencia síndrome metabólico (compuesto por obesidad visceral, síntomas de pérdidas de proteínas, hiperglucemia y dislipidemias) enfermedad cardiovascular (aterosclerosis arterial e hipertensión, trombosis arterial y venosa), infecciones oportunistas, deficiencias cognitivas y trastornos neuropsiquiátricos (10).

En pediatría, el síntoma más significativo es el retraso del crecimiento con obesidad de predominio troncular, pero también se puede manifestar con los síntomas clásicos de “facies en luna llena”, “cuello de búfalo”, fragilidad, equimosis cutánea, estrías rojo vinosas, miopatía y retraso en la maduración ósea (64). Mientras que en adultos los síntomas se desarrollan de manera lenta y progresiva y son diagnosticados después de largo tiempo de evolución predominando la obesidad (90%), al igual que el depósito de grasa a nivel visceral y subcutánea en cara (cara de luna llena) y cuello (giba de búfalo). Acompañado de disminución del tejido subcutáneo y la atrofia cutánea que favorece la aparición de equimosis ante mínimos traumatismos y plétora facial, estrías violáceas en el abdomen y la raíz de los miembros, así como atrofia y debilidad muscular proximal. El 80% de las mujeres presentan oligomenorrea y pueden tener hirsutismo, acné, osteoporosis, fracturas patológicas y aplastamientos vertebrales (9).

Los adenomas hipofisarios que comprometen las células somatotropas son secretores de hormona de crecimiento (GH), la cual en el hígado estimula la secreción de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), induciendo cambios metabólicos (lipólisis y resistencia a la insulina) y somáticos (crecimiento del tejido conectivo, cartílago y vísceras). La progresión de la acromegalia es lenta y los síntomas aparecen de forma insidiosa, de manera que el intervalo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de 12 años. Por este motivo, en el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes ya han desarrollado un macroadenoma (65, 66).

Cuando el exceso de GH se produce en la infancia o la adolescencia, antes de la fusión de los cartílagos de crecimiento, da lugar al gigantismo. Sin embargo, cuando este ocurre después, los pacientes presentan alteraciones en los tejidos (aumento del tamaño acral, prognatismo, arcos supraciliares prominentes, maloclusión dentaria, distrofia, incremento del espesor piel, hiperhidrosis y acantosis nigricans), compromiso cardiovascular (hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca, arritmias e hipertensión), alteraciones metabólicas (insulino resistencia, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia), respiratorias (obstrucción aérea alta y apnea del sueño), compromiso de articulaciones (artropatía, cifosis dorsal, osteoartritis, síndrome de túnel del carpo y osteopenia) y otras alteraciones endocrinas como bocio multinodular y tirotoxicosis (5, 9, 67).

Reid TJ. Y cols. Realizaron un análisis a 524 pacientes con acromegalia que se presentaron entre 1981 y 2006 en dos hospitales de la ciudad de Nueva York, en el cual encontraron comorbilidades como hipertensión 37% (temprana) frente a 36% (tardía), síndrome del túnel carpiano (24%), apnea del sueño (13% - 29%), osteoartritis (25%) y diabetes mellitus (18%) (68). Más adelante, en 2017, Petrossian y cols. Realizaron una revisión que incluyó 3174 pacientes con diagnóstico de acromegalia y encontraron que la diabetes mellitus estuvo presente en el 27,5%, la hipertensión en el 28,8%, el síndrome de apnea del sueño en el 25,5% y la hipertrofia cardíaca en el 15,5%. Los resultados cardiovasculares graves como accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio estaban presentes en <5% en el momento del diagnóstico, los niveles de eritrocitos

aumentaron y se correlacionaron con los valores de IGF-1. A su vez, los nódulos tiroideos fueron frecuentes (34,0%), la osteoporosis estaba presente en el momento del diagnóstico en el 12,3% y el 0,6–4,4% había experimentado una fractura (69). En Colombia Galvis W. y cols. Realizaron un estudio descriptivo y transversal, en el cual caracterizaron los signos y síntomas más prevalentes en los pacientes con acromegalia, que consultaron al servicio de endocrinología y dermatología en las ciudades de Manizales y Armenia, encontrando engrosamiento de la piel y el cuero cabelludo en 77.3 % de los casos, agrandamiento distal de extremidades (acral) en 95.5 %, agrandamiento de nariz en 81.8 %, agrandamiento de orejas en 27.3 %, agrandamiento de labios en 50 %, macroglosia en 54.5 %, prominencia frontal en 63.6 %, y prognatismo y mala oclusión en 68.2 %, entre otras manifestaciones clínicas. Se encontraron enfermedades sistémicas asociadas en 63.6 %, principalmente, hipertensión arterial (50 %), diabetes (27.3 %) y dislipidemia (45.5 %) (58).

La cosecreción de GH y TSH ocurre comúnmente, siendo reportado en aproximadamente el 15% de adenomas hipofisarios. En algunos pacientes con acromegalia, los signos y síntomas de hipertiroidismo pueden pasar por alto clínicamente, ya que el cuadro clínico relacionado con la hipersecreción de GH puede predominar. La mayoría de los pacientes con tumores secretores de TSH presentan síntomas y signos clásicos de hipertiroidismo de gravedad variable, indistinguibles de las causadas por enfermedades primarias de la tiroides. La glándula tiroides se agranda según el examen físico en aproximadamente el 90% de los pacientes (70, 71), así mismo, se encontró una alta prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con este tipo de adenoma, en estrecha asociación con los niveles de hormona tiroidea (72).

Se han diagnosticado adenomas hipofisarios productores de TSH en pacientes con episodios de tirotoxicosis de instalación progresiva, se estima que puede ocurrir en el 21% de los pacientes con este tipo de adenomas, de la misma manera, se ha encontrado que los trastornos del eje gonadal son frecuentes, estando presentes los trastornos menstruales en todas las mujeres con tumores TSH / PRL y en un tercio de aquellos con TSHoma puro (33%), así como la galactorrea (28%). En

varios hombres con TSHomas y / o adenomas mixtos de TSH / FSH se reportó hipogonadismo central, pubertad tardía y disminución de la libido (73).

Mientras que el 80-90 % de los adenomas hipofisarios clínicamente "silenciosos" son adenomas gonadotropos, una pequeña proporción tiene una producción hormonal alta clínicamente relevante (74, 75). En una revisión realizada por Ntali y colbs. De artículos publicados sobre adenomas gonadótropos funcionantes hasta el 2013, encontraron que las manifestaciones clínicas de presentación más común en mujeres incluyen, irregularidad menstrual (amenorrea secundaria oligomenorrea, manchado vaginal espontáneo o menorragia grave), infertilidad, galactorrea y síndrome de hiperestimulación ovárica. Mientras que para hombres se reportó, agrandamiento testicular debido al efecto trófico en los testículos, lo que lleva a un aumento de la longitud de los túbulos seminíferos e hipogonadismo. Por otra parte, en niños aunque es sumamente raro, se identificaron casos de pubertad precoz isosexual (76).

4.3 MANIFESTACIONES COMPRESIVAS MÁS COMÚNMENTE ASOCIADAS A TUMORES DE LA REGIÓN SELAR Y PARASELAR.

Los adenomas de hipófisis no funcionantes son aquellas neoplasias que afectan la hipófisis, pero no tienen asociada una secreción hormonal, en estos casos, los síntomas son el resultado de la compresión de estructuras adyacentes (77). Estos incluyen, defectos de los campos visuales, oftalmoplejía, cefalea, hipopituitarismo, la hiperprolactinemia puede estar presente por compresión del tallo hipofisario, así como la diabetes insípida por compresión de la hipófisis posterior (25, 77, 78,79)

El síntoma más frecuente relacionado con el efecto de masa es la alteración visual de diferentes características, la cual depende del grado, sitio de compresión y el tamaño tumoral (77). Ogra S y colbs. En un análisis prospectivo publicado en el 2014, que incluyó 103 pacientes con adenoma de hipófisis, encontraron que la pérdida visual fue la causa más común de presentación (39%) y los defectos bitemporales fueron el patrón más prevalente (41%) seguido de los defectos homónimos (13%), sin embargo, una proporción significativa (33%) se presentaron con defectos unilaterales (80). Así mismo, Lee y Colbs. En un estudio realizado en 2015, que evaluaba los registros médicos de pacientes con macroadenoma

hipofisario, determinaron que los defectos más comunes del campo visual fueron bitemporales o mixtos (42,6%), porque probablemente los macroadenomas comprimen más que solo el quiasma (81).

En ocasiones, la pérdida de la esteriopsia es el primer síntoma, compresiones en zonas específicas, podrían generar escotomas de la unión, comprometiendo la visión central del lado de la compresión acompañado de un defecto del campo temporal superior contralateral, reduciendo la agudeza visual (82). Wang y cols. En un estudio retrospectivo de 201 pacientes (402 ojos) con adenoma hipofisario, encontraron que 166 ojos tenían agudeza visual deteriorada (45 ojos, <4.0; 43 ojos, 4.0 - 4.4; y 78 ojos, 4.5 - 4.8). Además, reportaron una correlación lineal entre los defectos del campo visual y la puntuación de agudeza visual, determinando que los adenomas hipofisarios no funcionales tienden a afectar la agudeza visual más que los adenomas con otros diagnósticos patológicos (83). Menos frecuente es la diplopía, que puede ocurrir debido al compromiso de los nervios oculomotores en el seno cavernoso, esto está más asociado a los tumores de gran o rápido crecimiento, también puede presentarse compresión del cuarto, quinto y sexto par craneal en los adenomas de crecimiento paraselar (79, 84). Por otro lado, en raros casos, la invasión de un tumor pituitario podría generar exoftalmos unilateral (17).

La cefalea es una de las manifestaciones compresivas iniciales más comunes y se han realizado algunos estudios para establecer su prevalencia y características. Abarafah B y cols. En un estudio realizado en el año 2000, encontraron que un 51% de todos los pacientes con adenoma hipofisario tenían cefalea, además este hallazgo estuvo presente en un 54% de todos los pacientes con hipopituitarismo y en un 43% de los pacientes sin hipopituitarismo (85). Años más tarde en 2005, Levy M. y cols. Reportaron que, de una muestra de 84 pacientes con adenoma hipofisario, el 64% presentaban migraña crónica, 30% episódica, 27% cefalea punzante, 5% cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT), 4% cefalea en racimos y 1% cefalea hemicraneana continua. El dolor de cabeza similar al SUNCT solo se observó en pacientes con acromegalia y prolactinoma (86).

En el 2008, Gondim y cols. Realizaron un estudio prospectivo de 64 pacientes diagnosticados con masas hipofisarias primarias, en el cual encontraron que la cefalea estaba presente en el 69% de los pacientes, sin diferencias en cuanto al género (87). En el 2012 Schankin C y cols. Publicaron un estudio que evaluaba la presencia de cefalea en pacientes con adenoma hipofisario, en el cual encontraron una prevalencia de 41%, en la mayoría de los casos migraña (29%) o cefalea tensional (46%) (88). En el 2016, Rizzoli P. y cols. Realizaron un estudio de cohorte longitudinal, en el cual se incluyeron 133 participantes y se estimó una prevalencia global de cefalea del 63%, la cual fue significativamente más frecuente en mujeres y en jóvenes, así mismo el 72% informaron una localización en la región anterior (89).

El adenoma hipofisario y el craneofaringioma son causas poco frecuentes de diabetes insípida central, esta puede ocurrir en los casos en que se localizan en la región selar rodeando y comprimiendo el tallo hipofisario (78). De los Santos y cols. Realizaron en Perú un estudio retrospectivo de tipo cross-sectional de 79 niños con diabetes insípida central entre 2001-2013, encontrando que la etiología de esta condición estuvo relacionada en el 37,9% de los casos a craneofaringiomas y el 6,4% a adenomas pituitarios (90). Masri-Iraqi H y cols. En su análisis retrospectivo de 70 adultos diagnosticados con diabetes insípida central, encontraron que entre las etiologías selares, el craneofaringioma correspondió al 24%, acromegalia 10%, adenomas no funcionantes 9%, enfermedad de Cushing 3% y macroprolactinomas 1,5% (91).

En casos raros, el tumor selar puede invadir estructuras locales como el seno cavernoso, la duramadre y el cerebro adyacente y comprimir otras estructuras intracraneales, lo que resulta en síntomas como la epilepsia del lóbulo temporal. Tumores gigantes definidos como ≥ 40 mm en extensión, pueden obstruir el foramen de Monro, conduciendo a hipertensión intracraneal e hidrocefalia. Puede ocurrir rinorrea del líquido cefalorraquídeo si el tumor causa erosión en el suelo selar y se extiende inferiormente (extensión infraselar) al seno esfenoidal. Rara vez la oclusión de la arteria carótida interna (ICA) ha sido informada (79).

La apoplejía hipofisaria (AP) es un infarto o hemorragia de la glándula pituitaria (92), es una entidad rara, que suele poner en peligro la visión y, en ocasiones, la vida. La incidencia exacta es variable; sin embargo, es más común en macroadenomas y adenomas no funcionantes, aunque raras veces se ha informado en microadenomas. La presentación clínica típica se caracteriza por la presencia casi universal de cefalea con o sin lo siguiente: alteraciones visuales, parálisis extraoculares, sensorio alterado (93). Jiang Q. y cols. Realizaron una revisión sistemática en el año 2020, en la cual determinaron que entre los pacientes con apoplejía pituitaria que desencadenó un infarto cerebral, el 8,7% tenía el antecedente de un adenoma pituitario (94).

Algunos síntomas por el efecto compresivo de las neoplasias sellares han sido reportados en casos excepcionales. Oh T. y cols. En el año 2020, reportaron un caso de presentación atípica de un infarto isquémico en el territorio de la arteria cerebral media derecha secundaria a un macroadenoma secretor de prolactina, los síntomas primarios de esta paciente fueron cefalea, desviación izquierda de la cara y debilidad del hemicuerpo izquierdo (95). Así mismo, Na S. y cols. En el año 2019 describieron un caso de macroadenoma hipofisario que debutó con amnesia global de 8 horas, por compresión posterior del lóbulo temporal mesial e hipocampo anterior (96).

5. CONCLUSIONES

- La frecuencia de aparición de las neoplasias hipofisarias es hasta 4 veces mayor de lo anteriormente estimado mostrando un notable incremento, razón por la cual deben ser considerados ampliamente en el ejercicio de práctica clínica, con el objetivo de lograr una detección diagnóstica temprana y un tratamiento oportuno.
- Este tipo de neoplasias afectan con mayor relevancia a los individuos de raza negra, así como a el sexo femenino y se encuentran más frecuentemente en personas que superan los 40 años de edad
- La mayoría de estas neoplasias son de curso benigno, lo que es un aspecto alentador, siendo la mayor preocupación no la neoplasia en sí misma sino los síntomas acompañantes, los cuales pueden afectar significativamente la calidad de vida de las personas que padecen este tipo de enfermedad y generar complicaciones a largo plazo si no son tratadas.
- Entre los adenomas pituitarios que corresponden a la neoplasia más frecuente de la región selar se encuentra con una mayor prevalencia el prolactinoma, el adenoma no funcionante y el adenoma gonadotrópico, por otro lado, el adenoma de células tirotropas es el más raramente encontrado.
- En Colombia, la edad media de diagnóstico para este tipo de cáncer se encontró en la década de los 50, con mayor predominio en el sexo femenino, y más frecuentemente del tipo secretor de prolactina, concordando con la literatura mundial, sin embargo, los datos epidemiológicos son muy limitados y se conocen pocos estudios que abarquen estas patologías y sus aspectos sociodemográficos.
- Las manifestaciones endocrinas más frecuentes en ambos sexos son las relacionadas con el eje hipofiso-gonadal, entre los síntomas asociados están la infertilidad, disminución del libido y alteraciones del ciclo menstrual en las mujeres, por lo que se debería tener en cuenta este diagnóstico diferencial a la hora del abordaje de pacientes que consulten por con estas sintomatologías.

- Entre las manifestaciones compresivas, el síntoma más frecuente es la alteración visual por el efecto masa (de forma bilateral, típicamente como hemianopsia bitemporal mixta), la cefalea y más raramente los síntomas por compresión de la neurohipófisis asociados a hipopituitarismo y alteración de la secreción de hormona antidiurética que conlleva a diabetes insípida central.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar, V; Abbas, A; Fausto, N; Aster, J; Robbins, S; Contreras, R. (2015). Patología estructural y funcional [Structural and functional pathology]. Barcelona. Elsevier. 8ª edición. Pag. 266-337.
2. Karmarkar, V.S; Deopujari, C.E. (2020). Sellar Pathologies Mimicking Pituitary Tumors. Neurol India. Neurol India. Vol. 68. Num. 7. Pag. 154-160. Disponible en: <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2020;volume=68;issue=7;spage=154;epage=160;aurlast=Karmarkar>
3. Niverio, M;Aranda, F.I; Peiró, G. (2003). Patología de los adenomas hipofisarios. Revista española de patología. Vol. 36. Num. 4. Disponible en: <http://www.patologia.es/volumen36/vol36-num4/36-4n03.htm>
4. De Sousa, S.M.C; McCormack, A.I. (2000. Actualización 2018). Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas. Endotext. MDText.com. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534881/#_NBK534881_pubdet
5. Melmed, S. (2020). Pituitary-Tumor Endocrinopathies. N Engl J Med. Vol 382. Num 10. Pag 937-950. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130815/>
6. Leal, A. (2014). Tumores hipofisarios funcionantes en la edad pediátrica. Rev Esp Endocrinol Pediatr. Vol. 5. Num. 1. Pag. 17-18. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=222&idlangart=ES>
7. Tortosa, F; Webb, S.M. (2017). Aspectos novedosos en histopatología de la hipófisis. [Novel aspects in histopathology of the pituitary]. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Vol. 64. Num. 3. Pag. 152-161. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-pdf-S2530016416300088>
8. Matalliotaki, M; Koliarakis, L; Matalliotaki, C; Trivli, A; Hatzidaki, E. (2019). Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in

- adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomed.* Vol. 90. Num. 1. Pag. 149-157. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502148/>
9. Blanco, C; Fernández, C; Taioli, P.E. (2016). Adenomas funcionantes de la hipófisis. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* Vol. 12. Num. 15. Pag. 838-849. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5634110>
 10. Nishioka, H; Yamada, S. (2019). Cushing's Disease. *J Clin Med.* Vol. 8. Num. 11. Pag. 1951. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1951>
 11. AIDallal, S. (2018). Acromegaly: A challenging condition to diagnose. *Int J Gen Med.* Vol. 11. Pag. 337-343. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112775/>
 12. Beck-Peccoz, P; Persani, L; Lania, A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. (Actualizado 2019). *Endotext.* MDText.com, Inc. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278978/>
 13. Müller, H. L; Merchant, T. E; Warmuth, M; Martinez, J.P; Puget, S. (2019). Craniopharyngioma. *Nature Reviews Disease Primers.* Vol. 5. Num. 1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699993/>
 14. Mehta, G.U; Lonser, R.R. (2017). Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol.* Vol. 19. Num. 6. Pag. 762-773. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464431/>
 15. Theodoros, D; Patel, M; Ruzevick, J; Lim, M; Bettgowda, C. (2015). Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS Oncol.* Vol. 4. Num. 6. Pag. 411–429. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497533/>
 16. Tritos, N.A; Biller, B.M.K. (2019). Medical Management of Cushing Disease. *Neurosurg Clin N Am.* Vol. 30. Num. 4. Pag. 499-508. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31471057/>
 17. Beck-Peccoz, P; Giavoli, C; Lania, A. (2019). A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest.* Vol. 42. Num. 1. Pag. 1-6. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/333662303_A_2019_update_on_TSH-secreting_pituitary_adenomas

18. Garcia, M; Uribe, D; Gonzáles, B; Medoza, Z; Vargas, G. (2019). Adenoma hipofisario silente plurihormonal: relevancia clínica de la inmunohistoquímica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. Vol. 57. Num. 1. Pag. 48-55. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86977>
19. Jensterle, M; Jazbinsek, S; Bosnjak, R; Popovic, M; Zadavec, L.Z; Vipotnik, T; Faganel, B; Kotnik, P. (2019). Advances in the management of craniopharyngioma in children and adults. Radiol Oncol. Vol. 53. Num. 4. Pag. 388-396. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6884937/>
20. Miptah, H.N; Badlishah-Sham, S.F; Hashim, H; Ramli, A.S. (2020). Clival Chordoma in an Adolescent: A Perspective from Primary Care. Korean J Fam Med. Vol. 41. Num. 6. Pag. 427-430. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438537/>
21. McNeill, K.A. (2016). Epidemiology of Brain Tumors. Neurologic Clinics. Vol. 34. Num. 4. Pag. 981–998. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720005/>
22. Contreras, L.E. (2017). Epidemiología De Tumores. Revista Médica Clínica Las Condes Vol. 28. Num. 3. Pag. 332-338. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-epidemiologia-de-tumores-cerebrales-S0716864017300585>
23. Karimian-Jazi, K. (2019). Hypophysentumoren. [pituitary tumors]. Der Radiologe. Vol. 59. Num. 11. Pag. 982–991. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31321467>
24. Castaño, L; Martínez de la Piscina, I; Portillo, N; Rica, I. (2017). Adenomas hipofisarios: Impacto clínico de los hallazgos moleculares. Revista española endocrinología pediátrica. Vol. 8. Num. 1. Pag. 35-45. Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=397&idlangart=ES>.

25. Esposito, D; Olsson, D.S; Ragnarsson, O; Buchfelder. M; Skoglund. T; Johannsson, G. (2019). Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. Vol. 22. Num. 4. Pag. 422-434. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011999/>
26. Gómez, J; Ocampo, M; Feo, O. (2019). Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. *Universitas Medica*. Vol. 60. Num. 1. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v60n1/0041-9095-unmed-60-01-00047.pdf>
27. Sarmiento, J; Sarmiento, M; Aguirre, L; Valero, L; Saiz, D; Aparicio, D; Sanabria, J; Gutiérrez, S; García, M; Bolívar, I. (2019). Caracterización de los hallazgos histopatológicos de tumores hipofisarios y de la región selar en dos centros en Bucaramanga, Santander, entre 1992 y 2018. *Revista colombiana de endocrinología, Diabetes y metabolismo*. Vol. 6. Num. 1. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/465/611>
28. Vera. O. (2009). Cómo escribir artículos de revisión. *Rev. Med. La Paz*; Vol. 15. Num. 1. Pag. 63-69. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582009000100010
29. Buela, G. (2003). Evaluación de la calidad de los artículos y de las revistas científicas: propuesta del factor de impacto ponderado y de un índice de calidad. *Psicothema*. Vol. 15. Num. 1. Pag. 23-35. Disponible en: <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=400>
30. Guirao, J.A; Olmedo, A; Ferrer, E. (2008). El artículo de revisión. *Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria*. Vol. 1. Num. 1. Pag. 1-25. Disponible en: https://www.uv.es/joguigo/valencia/Recerca_files/el_articulo_de_revision.pdf
31. Polit, D; Hungler, B. *Investigación científica en ciencias de la salud*. (2000). McGraw-Hill Interamericana. 6ª edición. Pag. 93-100.
32. Cho, H. J; Kim, H; Kwak, Y. J; Seo, J. W; Paek, S. H; Sohn, C. H; Yun, J. M;

- Kim, D. S; Kang, P; Park, P; Park, S. H. (2014). Clinicopathologic analysis of pituitary adenoma: a single institute experience. *Journal of Korean medical science*. Vol. 29. Num. 3. Pag. 405–410. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945137/>
33. Kwon, O; Song, Y.D; Kim, S.Y; Lee E.J; Rare Disease Study Group, Science and Research Committee, Korean Endocrine Society. (2013). Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Vol. 78. Num. 4. Pag. 577-585. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22909047/>
34. Park, K. H; Lee, E. J; Seo, G. H; Ku, C. R. (2020). Risk for acromegaly-related comorbidities by sex in Korean acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 105. Num. 4. Pag. E1815-E1826. Disponible en: <https://yonsei.pure.elsevier.com/en/publications/risk-for-acromegaly-related-comorbidities-by-sex-in-korean-acrome>
35. Aflorei, E. D; Korbonits, M. (2014). Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*. Vol. 117. Num. 3. Pag. 379–394. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24481996/>
36. Aljabri, K. S; Bokhari, S. A; Assiri, F.Y; Alshareef, M. A; Khan, P. M. (2016). The epidemiology of pituitary adenomas in a community-based hospital: A retrospective single center study in Saudi Arabia. *Annals of Saudi medicine*. Vol. 36. Num. 5. Pag. 341–345. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27710986/>
37. McDowell, B. D; Wallace, R. B; Carnahan, R. M; Chrischilles, E. A; Lynch, C. F; Schlechte, J. A. (2011). Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*, Vol. 14. Num. 1. Pag. 23–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809113/>
38. Salami, A; Malomo, A; Shokunbi, T; Akang, E. (2013). Immunohistochemical analysis of pituitary adenomas in a west african hospital. *African Journal of Neurological Sciences*. Vol. 32. Num. 2. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ajns/article/view/145985>

39. Gruppetta, M; Mercieca, C; Vassallo, J. (2013). Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. Vol. 16. Num. 4. Pag. 545–553. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23239049/>
40. Fernandez, A; Karavitaki, N; Wass, J. A. (2010). Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical endocrinology*. Vol. 72. Num. 3. Pag. 377–382. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19650784/>
41. Nilsson, B; Gustavasson-Kadaka, E; Bengtsson, B. A; Jonsson, B. (2000). Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Vol. 85. Num. 4. Pag. 1420–1425. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770176/>
42. Tjörnstrand, A; Gunnarsson, K; Evert, M; Holmberg, E; Ragnarsson, O; Rosén, T; Filipsson Nyström, H. (2014). The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *European journal of endocrinology*. Vol. 171. Num. 4. Pag. 519–526. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25084775/>
43. Daly, A. F; Rixhon, M; Adam, C; Dempegioti, A; Tichomirowa, M. A; Beckers, A. (2006). High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Vol. 91. Num. 12. Pag. 4769–4775. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16968795/>
44. Raappana, A; Koivukangas, J; Ebeling, T; Pirilä, T. (2010). Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Vol. 95. Num. 9. Pag. 4268–4275. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534753/>
45. Heshmat, M.Y; Kovi, J; Simpson, C; Kennedy, J; Fan, K.J. (1976). Neoplasms of the central nervous system. Incidence and population selectivity in the Washington DC, metropolitan area. *Cancer*. Vol. 38. Pag. 2135-2142. Disponible en:

[https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(197611\)38:5%3C2135::AID-CNCR2820380543%3E3.0.CO;2-T](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(197611)38:5%3C2135::AID-CNCR2820380543%3E3.0.CO;2-T)

46. Fan, K. J; Pezeshkpour, G. H. (1992). Ethnic distribution of primary central nervous system tumors in Washington, DC, 1971 to 1985. Journal of the National Medical Association. Vol. 84. Num. 10. Pag. 858–863. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2571806/>
47. Surawicz, T. S; McCarthy, B. J; Kupelian, V; Jukich, P. J; Bruner, J. M; Davis, F. G. (1999). Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. Neuro-oncology. Vol. 1. Num. 1. Pag. 14–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11554386/>
48. Dolecek, T. A; Propp, J. M; Stroup, N. E; Kruchko, C. (2012). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro-oncology. Vol. 14. Num. 5. Pag. 1-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095881/>
49. Ostrom, Q. T; Gittleman, H; Liao, P; Vecchione, T; Wolinsky, Y; Kruchko, C; Barnholtz JS. (2017), CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. Neuro Oncol. Vol. 1. Num.5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117289/>
50. Cedi, S; Gray, M, A; Ramos, V. Manola L; Guerrero G. (2016) Lesiones de la región selar que pueden simular macroadenomas. Anales de Radiología Vo.15. Num. 4. Pag. 251-260. Disponible en: https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2018/1_marzo/mx/macroadenomas_esp.pdf
51. Albeiro, C; Juarez, L; Longobardi, V; Danilowicz, K. (2010). Análisis de un registro de adenomas pituitarios. Vol . 70. Num .5. Pag. 415-420. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/262430756>
52. Day, P.F; Loto, MG; Glerean, M; Picasso, MF; Lovazzano, S; Giunta, DH. (2016). Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos

- Aires, Argentina. Arch Endocrinol Metab. Vol. 60. Num.6. Pag. 554-561.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27982201/>
53. Garcia, I; Barahona, JD; Fabricio, W. (2018). Características de adenomas hipofisarios en el hospital José Carrasco Arteaga". Cuenca, 2012-2016. universidad de Cuenca. facultad de ciencias médicas. escuela de medicina. Bachelor's thesis. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/31050>
54. Krivoy O, S. (2010). Evolución del tratamiento neuroquirúrgico de la patología hipofisaria: Experiencia de 800 casos. Gac Méd Caracas. Vol. 118. Num. 1, Pag.42-52. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622010000100007&lng=es.](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622010000100007&lng=es)
55. Maurus, A; Cibelle, I; Formiga, M; Sipriano, T; Franca, M. (2016). Perfil Epidemiológico De Hipofisis Tumores Y Evaluación De Resultados Quirúrgicos En La Ciudad De João Pessoa. . saúde e ciencia. Vol. 5. Num. 3. Disponible en: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/226/222>
56. Lopez, O; Gonzales, J; Morales, O; Valdez, N. (2005). Cirugía transeptoefenoidal en adenomas hipofisarios productores de prolactina. Rev Cubana Endocrinol. Vol. 16. Num. 2. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000200005&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000200005&lng=es)
57. Pereira, J; Segovia, J; Ramos, E.C; Piña, S. (2011).Resonancia magnética en adenomas hipofisarios: una serie de casos en Cartagena, Colombia. Trabajo de investigación para optar al título de Especialista en Radiología. Cartagena. Disponible en: [https://repositorio.unicartagena.edu.co/handle/11227/5327.](https://repositorio.unicartagena.edu.co/handle/11227/5327)
58. Galvis, W; Franco, H.I; Abreu, A; Velez, C. (2019). Manifestaciones dermatológicas y enfermedades concomitantes en pacientes con acromegalia o gigantismo. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vol. 27. Num. 2.

Disponible en:
<https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/982>

59. Gutiérrez, J; Gómez, J; Restrepo, L. (2013). Características clínicas y epidemiológicas del síndrome de Cushing. Medellín, 1986-2010. Medicina & Laboratorio. Vol.19. Num, 9-10. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2013/myl139-10e.pdf>
60. Tovar, H; Rojas W. (2010). Experiencia en acromegalia en el Hospital de San José. Reporte de serie de casos 1990-2007. Acta Med Colomb Vol 35.Num. 2. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v35n2/v35n2a03.pdf>
61. López, C; Gaviria, J.E; Henao, R.E; Piedrahíta, D.L. (2016). Características clínicas y presencia de prolactinoma en mujeres con hiperprolactinemia. IATREIA Vol 29. Num. 3. Pag. 292-300. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-07932016000300292&script=sci_abstract&tlng=es
62. Boguszewski, C.L; Rosa de Castro, N.R; Kasuki, L. (2019). Management of pituitary incidentaloma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Vol. 33. Num. 2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027975/>
63. Feelders, R.A; Pulgar, S.J; Kempel, A; Pereira, A.M. (2012). The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. Eur J Endocrinol. Vol. 167. Num. 3. Pag. 311-26. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22728347/>
64. Gracia, R; Barreda, A.C. (2010). Patología del tallo. Tumores adenohipofisarios. Rev Esp Endocrinol Pediatr. Vol. 1. Num.1. Pag. 56-66. Disponible en:
https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=revistas&do_p=ViewNum&idpublication=1&idedition=1
65. Melmed, A; Colao, A; Barkan, M; Molitch, AB; Grossman, D; Kleinberg, D; Clemmons, P; Chanson, E; Laws, J; Schlechte, ML; Vance, K; Ho, A. (2009). Guidelines for Acromegaly Management: An Update, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 94. Num. 5. Pag. 1509-1517. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/5/1509/2597862>

66. Colao, A; Grasso, L; Giustina, A; Melmed, S; Chanson, P; Pereira, A; Pivonello, R. (2019). Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. Vol. 5. Num. 20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0071-6>
67. Rojas, D. (2017). Management of pituitary tumors. *Rev. Med. Clin. Condes* [Internet] 2017 [Citado octubre 2020]. Vol. 28. Num. 3. Pag. 409-419. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300664?via%3Dihub>
68. Reid, TJ; Post, K.D; Bruce, JN; Kanibir N; Reyes, C.M; Freda, P.U. (2010). Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Vol. 72. Num. 2. Pag. 203-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19473180/>
69. Petrossians, P; Daly, A.F; Natchev, E; Maione, L; Blijdorp, K; Sahnoun, M; Auriemma, R; Diallo, A.M; Hulting, A; Ferone, D; Hana, V; Filipponi, J.R; Sievers, S; Nogueira, C; Fajardo-Montañana, C; Carvalho, D; Hana, V; Stalla, G.K; Jaffrain, M; Delemer, B; Colao, A; Brue, T; Neggers, S.M; Zacharieva, S; Chanson, P; Beckers, A. (2017). Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocrine-Related Cancer*. Vol. 24. Num. 10. Pag. 505-518. Disponible en: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/10/ERC-17-0253.xml>
70. Rouach, V; Greenman, Y. (2011). *Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. The Pituitary. The Pituitary*. Vol.1 . Num. 3. Pag. 619–636. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123809261100173->
71. Frara, S; Losa, M; Doga, M; Formenti, A.M; Mortini, P; Mazziotti, G; Giustina, A. (2018). High Prevalence of Radiological Vertebral Fractures in Patients With TSH-Secreting Pituitary Adenoma. *Journal of the Endocrine Society*. Vol. 2. Num. 9. Pag. 1089–1099. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6125713/>
72. Frara S; Doga, M; Formentim, A.M; Mortini, G; Giustina, A. (2018). High Prevalence of Radiological Vertebral Fractures in Patients With TSH-

- Secreting Pituitary Adenoma. J Endocr Soc. Vol. 2. Num. 9. Pag: 1089-1099.
Disponibile en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202830/>
73. Beck, P; Persani, L; Mannavola, D; Campi, L. (2009). Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Vol. 23. Num. 5. Pag. 597-606. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945025/>
74. Lim, C.T; Korbonits, M. (2018). Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. Endocr Pract. Vol. 24. Num. 5. Pag. 473-488. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498920/>
75. Chamoun, R; Layfield, L; Couldwell, W. Gonadotroph Adenoma with Secondary Hypersecretion of Testosterone, World Neurosurgery, Vol.80. Num. 6. Pag. 900.e7-900.e11. Disponible en: [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875012013691?](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875012013691?via%3Dihub)
[via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875012013691?via%3Dihub)
76. Ntali, G; Capatina, C; Grossman, A; Karavitaki, N. (2014). Functioning Gonadotroph Adenomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol. 99. Num. 12, pag. 4423–4433. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25166722/>
77. Drummond, JB; Ribeiro, A; Soares, BS. (2018). Adenomas hipofisarios no funcionales. South Dartmouth. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534880/>
78. Shin, J.H; Lee, H.K; Choi, C.G; Suh, D.C; Kim, C.J; Hong, S.K; Na, DG. (2001). Imagen de resonancia magnética de la diabetes insípida central: un ensayo pictórico. Revista coreana de radiología. Vol. 2. Num. 4. Pag. 222-230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11754330/>
79. Ntali, G; Wass, J.A. (2018). Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. Pituitary. Vol. 21. Num 2. Pag. 111-118. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368293/>
80. Ogra, S; Nichols, A.D; Stylli, S. Kaye, A.H. Savino, P.J. Danesh, H.V. (2014). Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. J Clin Neurosci. Vol. 21. Num. 5. Pag. 735–740. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656736/>

81. Lee, I.H; Miller, N.R; Zan, E; Tavares, F; Blitz, A.M; Sung, H; Yousem, D.M; Boland, M.V. (2015). Visual defects in patients with pituitary adenomas: the myth of bitemporal hemianopsia. American Journal of Roentgenology. Vol. 205. Num. 5. Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.15.14527>
82. Gómez, J; Echevarría, O; Silva, Y. (2016). Manifestaciones neurooftalmológicas en enfermedades neuroendocrinas. Neurophthalmological findings in neuroendocrine diseases. Revista Cubana de Oftalmología. Vol. 29. Num. 3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762016000300009
83. Wang, H; Sun, W; Fu, Z; Si, Z; Zhu, Y; Zhai, G; Zhao, G; Xu, S; Pang, Q. (2008). The pattern of visual impairment in patients with pituitary adenoma. J Int Med Res. Vol. 36.5. Pag. 1064-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18831902/>
84. Vié, A.L; Raverot, G. (2019). Modern neuro-ophthalmological evaluation of patients with pituitary disorders. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol. 33. Num. 2. Pag. 101279. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178379/>
85. Baha, M; Arafah, D.P; Ybarra, J; Mary L. Hlavin, Warren R. Selman. (2000). The Dominant Role of Increased Intrasellar Pressure in the Pathogenesis of Hypopituitarism, Hyperprolactinemia, and Headaches in Patients with Pituitary Adenomas, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol. 85. Num. 5. Pag. 789–1793. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/85/5/1789/2660436>
86. Levy, M.J; Matharu, M.S; Meeran, K; Powell, M; Goadsby, P.J. (2005). The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. Brain. Vol. 128. Num. 8. Pag. 1921–1930. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/128/8/1921/481337>
87. Gondim, J.A; de Almeida, J.P; de Albuquerque, L.A; Schops, M; Gomes, É; Ferraz, T. (2008). Headache associated with pituitary tumors. The Journal of

- Headache and Pain. Vol. 10. Num. 1. Pag. 15–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067118/>
88. Schankin, C.J; Reifferscheid, A.K; Krumbholz, M; Linn, J; Rachinger, W; Langer, S; Straube, A. (2012). Headache in patients with pituitary adenoma: Clinical and paraclinical findings. Cephalalgia. Vol. 32. Num. 16. Pag. 1198–1207. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102412462639>
89. Rizzoli, P; Luliano, S; Weizenbaum, E; Laws, E. (2016). Headache in Patients With Pituitary Lesions: A Longitudinal Cohort Study. Neurosurgery. Vol. 78. Num 3. Pag. 316–323. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485333/>
90. De los Santos, M.A; Águila, C.M; Rojas, M.I; Falen, J.M; Nuñez, O; Chávez, E.M; Espinoza, O.A; Pinto, P.M; Calagua, M.R. (2016). Central diabetes insipidus: clinical profile that suggests organicity in Peruvian children: Lima – Peru 2001–2013. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. Vol. 29. Num. 12. Pag. 1353-1358. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2016-0140/html>
91. Masri, H; Hirsch, D; Herzberg, D; Lifshitz, A; Tsvetov, G; Benbassat, C; Shimon I. (2017). Central diabetes insipidus: clinical characteristics and long-term course in a large cohort of adults. Endocr Pract. Vol. 23. Num. 5. Pag. 600-604. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28225310/>
92. Mayol, M; De Jesus O. (2021). Apoplejía hipofisaria. StatPearls. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559222/>
93. Muthukumar, N. (2020). Pituitary Apoplexy: A Comprehensive Review. Neurol India. Vol. 68. Pag 72-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611895/>
94. Jiang, Q; Xiao, S; Shu, L; Huang, X; Chen, X; Hong, H. (2020). Pituitary Apoplexy Leading to Cerebral Infarction: A Systematic Review. Eur Neurol. Vol. 83. Num. 2. Pag. 121-130. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544913/>

95. Oh, T; Amara, D; Gupta, N; Clerkin, P. (2020). A middle cerebral artery ischemic stroke occurring in a child with a large prolactinoma. *Childs Nerv Syst.* Vol. 36. Pag. 853–856. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-019-04446-z>
96. Na, S; Lee, E; Lee, S. (2019). Transient Global Amnesia in a Patient with Pituitary Adenoma: Causal or Chance Association?. *Case Rep Neurol.* Vol. 11. Num. 2. Pag. 238-241. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6751426/>