

El incidentaloma hipofisario

Yoshua Esquenazi, Gerardo Guinto y Moisés Mercado*

Servicios de Endocrinología y Neurocirugía, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS
México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 6 de junio de 2007

Aceptado: 8 de junio de 2007

RESUMEN

El rápido desarrollo y la gran precisión en las técnicas de imagen han fomentado el hallazgo incidental de lesiones asintomáticas de la hipófisis que imponen un reto de manejo tanto para el clínico como para el neurocirujano. Estas masas llamadas incidentalomas se encuentran en cerca de 10% de las resonancias magnéticas realizadas en individuos sanos. Hasta ahora no se conoce con exactitud la historia natural de estas lesiones. Algunas no se modifican con el tiempo, e incluso disminuyen espontáneamente de tamaño, mientras que otras tienen el riesgo de aumentar de volumen y producir síntomas por efectos de masa o hipersecreción hormonal. Esta revisión pretende dar a conocer el consenso actual en cuanto a las estrategias diagnósticas y terapéuticas en el paciente con incidentaloma hipofisario. Se hace énfasis en los factores, ya sea clínicos, bioquímico-hormonales o imagenológicos, que por sí mismos sugieren un alto riesgo de crecimiento tumoral.

Palabras clave:

Incidentaloma, hipófisis, resonancia magnética, adenoma

SUMMARY

The rapid development of highly accurate imaging techniques, has led to the discovery of asymptomatic lesions within the pituitary gland that constitute a significant challenge for clinicians and neurosurgeons. These lesions found incidentally are termed incidentalomas and can be observed in approximately 10% of MRI studies performed among healthy subjects. The natural course of these lesions has not been clearly defined. Although some of these masses do not change in size overtime and some may even shrink spontaneously, others have the potential risk to increase in volume and cause symptoms associated with mass effect or hormonal hypersecretion. This review describes the current therapeutic and diagnostic consensus in incidentaloma management, and places special emphasis on hormonal and imaging factors suggestive of high risk tumors.

Key words:

Incidentaloma, pituitary, magnetic resonance, adenoma

Introducción

El rápido avance en técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética han propiciado el hallazgo incidental de lesiones asintomáticas en diversos órganos,^{1,2} que implican un desafío desde el punto de vista del abordaje y tratamiento de los pacientes con este tipo de lesiones.^{3,4} Es así como surge el término *incidentaloma* para referirse a lesiones encontradas al realizar estudios rutinarios o con propósitos diferentes a la evaluación ex profeso de un órgano.^{5,6} Las glándulas endocrinas en especial las suprarrenales, la tiroides y la hipófisis son particular asiento de estas lesiones.^{1,2} Este artículo pretende revisar el abordaje del incidentaloma hipofisario haciendo énfasis en los aspectos de tratamiento y toma de decisiones.

Actualmente, el incidentaloma hipofisario representa un dilema para el clínico y para el neurocirujano en el que es necesario equilibrar aspectos de riesgo-beneficio y de costo-efectividad⁷ en cuanto al uso de métodos diagnósticos y terapéuticos. Por lo anterior, resulta imperioso conocer la historia natural de esta condición^{4,6,8} y desarrollar estrategias de manejo multidisciplinario.

Antecedentes

Alrededor de 10% de la población adulta sana presenta anormalidades en estudios de resonancia magnética que son compatibles con el diagnóstico de adenomas hipofisarios asintomáticos. Hall y colaboradores⁹ estudiaron 100 voluntarios sanos de uno y otro sexo, entre 18 y 60 años de edad, con resonancia magnética de alta resolución de la glándula hipófisis antes y después de la administración de gadolineo. Encontraron que 10% de los pacientes presentaba áreas focales hipointensas después de la administración del contraste. Si bien la tomografía axial computarizada de alta resolución es menos sensible que la resonancia magnética, se ha informado hasta en 20% de incidencia de imágenes hipodensas mayores de 3 mm encontradas por este método en personas sanas.¹⁰

Se ha indicado que el hallazgo incidental de adenomas hipofisarios en material de autopsia tiene una prevalencia entre 1.5 y 27%.¹¹ Esta variabilidad se debe, en gran parte, a diversos factores como diferencias significativas en el número de autopsias realizadas entre estudios, distintos métodos para el procesamiento del tejido y análisis microscópico y

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Moisés Mercado. Aristóteles 68, Col. Polanco, 11560 México D.F., México. Tel. y fax: 5281 3085. Correo electrónico: mmmercadoa@yahoo.com; moises.mercado@imss.gob.mx.

dificultad para discernir entre normalidad vs. anormalidad, al tratarse de lesiones tan pequeñas.¹¹ En forma anecdótica se han descrito adenomas gigantes de la hipófisis como hallazgo incidental durante la autopsia.¹² En este escenario, la ausencia de síntomas podría estar en relación con la laxitud que el quiasma óptico puede en ocasiones tener, lo que permite una elongación considerable por parte del tumor sin causar defectos campimétricos visuales o, bien, a la ausencia de percepción en el déficit bitemporal por el paciente.¹²

En un inicio, la mayoría de las series en material de autopsia registraba un predominio casi absoluto de microadenomas (tumores menores de 10 mm). Lo anterior se explica por el hecho de que a diferencia de los microadenomas, los macroadenomas (tumores mayores de 10 mm) tienen mayor probabilidad de dar manifestaciones clínicas y así ser detectados premortem, por lo que no se incluían en las series autópsicas. Al contrastar hallazgos autópsicos con estudios clínicos recientes,^{6,8,13,14} estos últimos evidencian un número creciente de macroincidentalomas, probablemente asociado a sesgos en el reclutamiento de los pacientes, que en general habían sido referidos específicamente al endocrinólogo o al neurocirujano,¹⁵ o a la posible sobreestimación que se hizo de microincidentalomas por la dificultad diagnóstica de lesiones tan pequeñas.¹¹

Evaluación radiológica

Durante los años 70 y la mayor parte de los 80 del siglo pasado, la tomografía axial computarizada se utilizó como el principal método radiológico para el estudio de la región selar y paraselar,^{10,16,17} hasta que fue desplazada por la resonancia

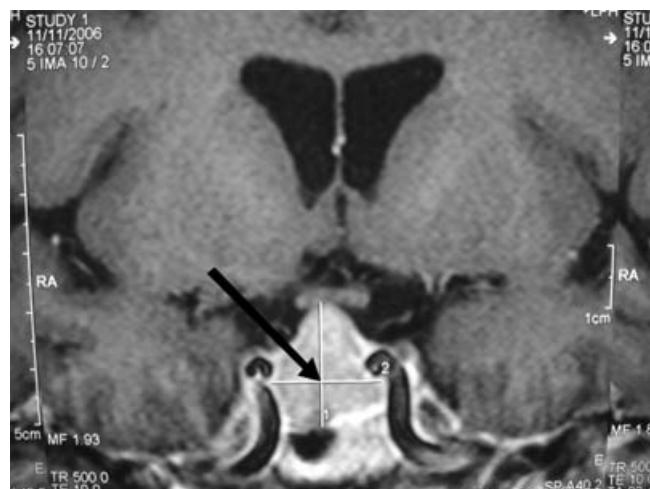


Figura 1. Resonancia magnética de la región selar, corte coronal, fase T1, posterior a la administración de contraste intravenoso. Macroincidentaloma de 17 x 20 mm (flecha negra), con extensión supraselar que toca el quiasma óptico sin compresión ni extensión a los senos cavernosos. Se observa hipointensidad característica que corresponde al adenoma hipofisario. El estudio fue realizado debido a cefalea migrañosa de difícil control.

magnética en la década de los noventa.¹⁸⁻²⁰ El protocolo estándar para el estudio de la hipófisis y la región paraselar consiste en imágenes sagitales y coronales T1, en forma simple y contrastada.²⁰ En imágenes normales T1 previas a la administración de contraste, la adenohipófisis es isointensa y la neurohipófisis, hiperintensa. Posterior a la administración de contraste hay reforzamiento homogéneo de ambos lóbulos.²¹ La presencia de un foco hipointenso antes de la administración de contraste es sugestiva de un adenoma hipofisario, y un área hipointensa focal en la glándula inmediatamente después de la administración del mismo constituye la presentación radiológica más común de un adenoma, aunque otras lesiones focales no adenomatosas de la glándula (por ejemplo, quistes de la bolsa de Rathke, meningiomas, craniofaringiomas) en ocasiones tienen una apariencia similar. Deben ser considerados otros datos como la pérdida de la convexidad superior de la glándula por abombamiento y la desviación del tallo, ya que sugieren indirectamente la presencia de un tumor hipofisario.⁹ Así mismo, es importante tener en cuenta que en 30% de los casos el adenoma puede ser hiperintenso,²¹ y que la hipófisis sufre cambios en su forma y tamaño durante las diferentes etapas de la vida.^{16,22,23} Ejemplos de lo anterior son el crecimiento de la adenohipófisis durante la pubertad y el embarazo, y la hiperplasia del tirotropo propia del hipotiroidismo primario. En todas estas situaciones, sin embargo, el crecimiento glandular es simétrico y el reforzamiento con el medio de contraste es homogéneo (Figuras 1 y 2).



Figura 2. Resonancia magnética de la región selar; corte coronal, fase T1, posterior a la administración de contraste intravenoso. Microincidentaloma de 7 x 9 mm (flecha negra) de localización intraselar izquierda, sin invasión a quiasma óptico o senos cavernosos. Se observa hipointensidad izquierda intraselar, característica que corresponde al adenoma hipofisario. Estudio realizado debido a vértigo.

Cuadro I. Historia natural del incidentaloma hipofisario bajo seguimiento conservador

Serie	N	Mac/Mic	Seguimiento	Crecimiento
Reincke ¹⁴	14	7/7	22 meses	(3) 2 macro-1 micro
Donovan ⁶	31	16/15	6 años	4 macro
Feldkamp ²⁴	50	19/31	2.7 años	(6) 5 macro-1 micro
Arita ⁸	42	37/5	5.1 años	(21) 19 macro-2 micro

Mac = Macroincidentalomas

Mic =Microincidentalomas

Historia natural del incidentaloma

Pocos son los estudios que han analizado prospectivamente la historia natural de estas lesiones. Dichos estudios han utilizado diferentes metodologías de imagen (tomografía axial computarizada, resonancia magnética con diferentes protocolos) y han seguido a los pacientes por períodos variables. Si bien la probabilidad de un microincidentaloma de aumentar de volumen con el tiempo es muy baja, más de la cuarta parte de los macroincidentalomas tienden a crecer al cabo de dos a siete años de seguimiento.^{6,14,24} Es importante hacer notar que en la mayoría de los casos estos crecimientos son asintomáticos. Llama la atención un estudio reciente⁸ en el que casi la mitad de los pacientes evaluados tenía evidencia de crecimiento tumoral al cabo de un promedio de cuatro años de seguimiento; este estudio en particular presenta un importante sesgo de selección, ya que sólo se siguieron imágenes sugestivas de adenomas clínicamente no funcionales, excluyendo aquellas con sospecha de quistes de la bolsa de Rathke, que raramente crecen y ocasionalmente disminuyen de tamaño (Cuadro I).

El estudio publicado más extenso que evalúa la historia natural de los incidentalomas hipofisarios es el de Sanno y colaboradores,^{4,25} quienes siguieron durante un periodo de casi tres años a 289 pacientes por medio de resonancia magnética. Este estudio incluyó tanto lesiones quísticas (quistes de la bolsa de Rathke y otros, n=163) como sólidas (adenomas clínicamente no funcionantes, después de una evaluación hormonal completa, n=126). El hallazgo más relevante fue que más de 20% de las lesiones sólidas crecieron mientras que esto ocurrió en menos de 5% de las lesiones quísticas.

Evaluación endocrinológica y clínica

Aún es motivo de controversia cuál debe ser la evaluación hormonal idónea ante el hallazgo de un incidentaloma hipofisario. Al considerar costo-efectividad, King⁷ recomienda estudio hormonal limitado a prolactina sérica en los pacientes asintomáticos con un microincidentaloma. Investigaciones de tipo encuesta demuestran que al menos en Estados Unidos y en Inglaterra, los endocrinólogos no terminan por ponerse de acuerdo.^{26,27} Por un lado existen posiciones

como la de Molitch,^{3,28,29} quien propone una evaluación endocrinológica completa en todos los casos. Este autor argumenta que la inmensa mayoría de estas lesiones incidentales son adenomas hipofisarios y que muchos adenomas funcionantes son poco sintomáticos o totalmente silentes, probablemente porque son detectados en fases muy tempranas de su desarrollo^{21,30} (Cuadro II).

Además de investigar la posibilidad de que se trate de una lesión productora de hormonas, es fundamental establecer la integridad de los diversos sistemas hormonales hipofisarios, en especial en las lesiones grandes, pues pueden encontrarse situaciones como el hipocortisolismo o el hipotiroidismo secundarios, los cuales pueden tener consecuencias serias.

Diagnóstico y clasificación de los adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios se pueden clasificar por su tamaño en macro (mayores de 1 cm) o microadenomas (menores de 1 cm); y de acuerdo con sus características tintoriales con hematoxilina y eosina, en acidófilos, basófilos y cromófobos; si producen un síndrome hormonal clínico conocido (acromegalia, Cushing), en clínicamente funcionantes o no funcionantes; y, finalmente, de acuerdo a las hormonas que sintetiza, información que se obtiene mediante inmunohistoquímica.³¹

Los tumores productores de prolactina y hormona del crecimiento son generalmente acidófilos. Los adenomas productores de hormona adrenocorticotrópica causan enfermedad de Cushing y son característicamente basófilos en tinciones de hematoxilina y eosina. Los tumores productores de hormona estimulante de la tiroides traen como consecuencia hipertiroidismo secundario con bocio y son de tipo cromófobo. Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes son por lo general tumores que sintetizan subunidades de gonadotropinas (hormona luteinizante u hormona folículo estimulante) ya sea de la subunidad alfa o de la beta, que carecen de actividad biológica, de manera que en realidad se trata de gonadotropinomas. Los verdaderos tumores no funcionantes son los oncocitomas hipofisarios o tumores de células "nulas", los cuales no tienen para ninguna de las hormonas conocidas por inmunohistoquímica.

Cuadro II. Lesiones que se presentan en la silla turca y región paraselar

Adenomas de hipófisis	PRL, GH, ACTH, TSH, gonadotropomas. No secretores
Tumores de células primitivas germinales	Germinoma, dermoide, teratoma, disgerminoma, meningioma, encondroma, hamartoma, hipotalámico, gangliocitoma, craniofaringioma, quiste de Rathke, colestearatoma.
Tumores de células remanentes	Cordoma, lipoma, quiste coloideo, quiasma óptico, oligodendrogioma, ependimoma, Infundibuloma, astrocitoma, microglioma.
Gliomas	
Tumores metastásicos	
Aneurismas vasculares	
Granulomatosas, infecciosas e inflamatorias	Abscesos bacterianos y micóticos, tuberculosis, sarcoidosis, granuloma de células gigantes, hipofisitis linfocítica.
Misceláneas	Quistes aracnoideos, aracnoidocele, histiocitosis X, mucocele esfenoidal, quiste equinococo

PRL=prolactina, GH=hormona de crecimiento, ACTH=hormona adrenocorticotrópica, TSH=hormona estimulante de la tiroides.
Modificado de Molitch³³

Abordaje clínico y evaluación hormonal

Desde el punto de vista clínico se deben considerar los distintos síndromes de hipersecreción hormonal hipofisaria así como los datos de hipopituitarismo.

Prolactinoma

Es el tumor secretor más común de la hipofisis²¹ y corresponde a 40% de todos los tumores de esta glándula. Las manifestaciones clínicas son la galactorrea, la oligomenorrea/amenorrea, la anovulación e infertilidad en la mujer y la disminución de la libido y la disfunción eréctil en hombres.³²⁻³⁴ La hiperprolactinemia es el marcador bioquímico del prolactinoma, sin embargo, no toda elevación de la prolactina implica la presencia de un tumor productor de esta hormona.³⁵ Muchas condiciones fisiológicas como el embarazo y el coito mismo elevan la prolactina. De igual forma, muchos medicamentos con efecto antagonista dopaminérgico pueden elevar la prolactina, como la metoclopramida, los antidepresivos tricíclicos y otros.³⁶ Condiciones como el hipotiroidismo primario también elevan la prolactina. Por lo tanto, al identificar un incidentaloma asociado a concentraciones elevadas de prolactina es indispensable descartar causas secundarias de esta alteración hormonal, antes de adjudicarla al propio tumor.³⁷ No obstante lo anterior, ninguna de las condiciones mencionadas eleva la prolactina a más de 150 o 200 ng/ml, de manera que la hiperprolactinemia de esta magnitud es casi indicativa de la presencia de un prolactinoma. Una determinación elevada de prolactina deberá repetirse por lo menos en dos ocasiones más.³⁵

Particularmente en los incidentalomas,³⁸ resulta imperativo cerciorarse que la elevación de la prolactina sea real y que corresponde a prolactina monomérica, biológicamente activa. Lo anterior es importante pues en casi 10% de los casos, la hiperprolactinemia se debe a la formación de complejos entre

la prolactina de 23 Kd y moléculas de IgG, situación conocida como macroprolactinemia,³⁹ en alusión a su elevado peso molecular. La macroprolactina tiene una reducida actividad biológica pero resulta en falsas mediciones elevadas de prolactina sérica, dado que la IgG interfiere con la técnica inmunométrica utilizada para determinar las concentraciones de prolactina. Cuando se sospecha macroprolactinemia, el suero del paciente tiene que ser tratado con polietilenoglicol con el objeto de precipitar y separar los complejos IgG-prolactina, antes de la aplicación del método analítico de prolactina.⁴⁰

Somatotropinoma

Los adenomas productores de hormona de crecimiento constituyen 20% de todos los tumores hipofisarios⁴¹ y producen acromegalía.

La evaluación clínica deberá enfocarse a la búsqueda de signos y síntomas sugestivos de esta enfermedad, como el crecimiento acral, cefalea, hiperhidrosis, acrocordones, artralgias, disestesias, alteraciones menstruales en la mujer, impotencia en el hombre, disminución de la libido, apnea del sueño, bocio y alteraciones en los campos visuales.⁴² Cerca de 30% de los pacientes con acromegalía son portadores de hipertensión arterial y diabetes, y se sabe que estas personas tienen una importante disminución en su esperanza de vida y una elevada mortalidad, generalmente por causas cardiovasculares.^{43,44} En cuanto al diagnóstico bioquímico, si el nivel de hormona de crecimiento en una muestra de sangre aleatoria es menor de 0.4 µg/l y la IGF1 se encuentra dentro del rango normal para edad y sexo, se puede excluir la enfermedad.⁴⁵ Si ninguno de estos dos parámetros se cumple, se deberá realizar una supresión de hormona de crecimiento con carga oral de glucosa de 75 g; si la hormona de crecimiento no se suprime a menos de 1 µg/l por RIA o a menos de 0.3 µg/l por inmunoensayo ultrasensible, el diagnóstico de acromegalía queda confirmado.⁴²

Corticotropinoma

El resultado clínico es la enfermedad de Cushing o hipercortisolismo de causa hipofisaria. El diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing constituye uno de los retos más grandes en la endocrinología. Si bien las manifestaciones clínicas son obvias en numerosos casos, en otros pueden ser muy sutiles. El incremento de peso con redistribución central de la grasa que afecta cara, cuello, tronco y abdomen es uno de los hallazgos clínicos más comunes.⁴⁶ Otros datos clínicos importantes son la presencia de pléthora facial, hirsutismo, acné, trastornos menstruales, hipertensión, debilidad muscular proximal, estrías, intolerancia a hidratos de carbono o diabetes.³³

Dos pruebas bioquímicas han sido muy útiles como pruebas de escrutinio para la enfermedad de Cushing. Se recomienda realizar como prueba inicial el cortisol libre en orina de 24 horas y hacer la medición en dos a cuatro recolecciones de orina, ya que algunos pacientes con Cushing leve⁴⁷ y probablemente pacientes estudiados por incidentaloma de hipófisis pueden tener una o más mediciones normales. Las concentraciones normales de cortisol libre urinario varían, pero en general deberán ser menores a 100 µg en 24 horas. La otra prueba de escrutinio de uso común es la supresión con dosis baja de dexametasona. Ésta consiste en la administración de 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas, seguida de la medición de cortisol sérico a las 8:00 o 9:00 horas de la mañana siguiente. Un nivel de cortisol menor de 1.8 µg/dl descarta la presencia de hipercortisolismo. Recientemente se ha utilizado el cortisol en saliva como prueba de escrutinio; al parecer esta prueba tiene alta sensibilidad y especificidad.⁴⁶

Una vez establecido que el paciente cursa con hipercortisolismo, se procede a definir el origen del mismo. Un nivel suprimido de hormona adrenocorticotrópica indica que el hipercortisolismo es de origen suprarrenal. El síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotrópica puede ser eutópico (hipofisario o enfermedad de Cushing) o ectópico (secundario a tumores neuroendocrinos, como carcinoides bronquiales o tímicos).⁴⁸ La mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing mantiene cierto nivel de control por retroalimentación, de manera que la administración de dosis altas de dexametasona (existen varios protocolos) produce supresión significativa en los niveles de cortisol sérico.⁴⁹

Tirotropinomas

Los adenomas secretores de hormona estimulante de la tiroide son los tumores hipofisarios funcionantes más raros y representan 1 a 2.8%.^{31,33} Estos tumores causan hipertiroidismo clínico y bioquímico²⁹ y son parte del llamado "síndrome de secreción inapropiada de hormona estimulante de la tiroide", ya que se encuentra elevación de las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas en presencia de concentraciones normales o elevadas de hormona estimulante de la tiroide. Muchos de estos pacientes son tratados por hipertiroidismo autoinmune primario durante varios años antes de que se diagnostique el adenoma hipofisario.⁴¹

Gonadotropinomas

Los avances en inmunohistoquímica, microscopía electrónica y técnicas moleculares, han demostrado que 80 a 90% de los tumores hipofisarios no funcionantes presentan células con características de diferenciación gonadotrópica y producen cantidades reducidas de hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y de sus subunidades. Estos adenomas representan casi una tercera parte de todos los tumores de la hipófisis.^{50,51} Debido a la ausencia de un síndrome de hipersecreción hormonal, los pacientes permanecen asintomáticos hasta que el tumor ocasiona manifestaciones por efecto de masa o son detectados incidentalmente. Las concentraciones basales de hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y subunidad α , pueden ayudar al diagnóstico del gonadotropinoma. Cualquier elevación de estas hormonas acompañada de masa intraselar en hombres es altamente sugestiva de esta entidad.

Terapéutica y seguimiento

Para los tumores funcionantes se deberá intervenir y realizar el tratamiento de elección para cada caso en particular,^{28,52,53} ya sea quirúrgico, farmacológico o radioterapéutico. Los microadenomas clínicamente no funcionantes se pueden vigilar con resonancia magnética sin intervención quirúrgica, a menos de que se presente incremento en el tamaño tumoral, aparición de sintomatología compresiva, alteraciones en la función hipofisaria normal o complicaciones como la apoplejía.⁸

Ante la ausencia de un síndrome de hipersecreción hormonal entran en consideración aspectos relacionados con el tamaño tumoral.²⁸ De acuerdo a su historia natural, la probabilidad de crecimiento tumoral en las lesiones menores de 10 mm es baja. Es por eso que la intervención quirúrgica no está indicada como primera medida.⁶ El seguimiento consiste en la repetición anual de los estudios de imagen (resonancia magnética) por dos años y posteriormente cada dos o tres años.

Las lesiones mayores de 10 mm tienen mayor probabilidad de aumentar de tamaño,^{6,14} por lo tanto será indispensable la realización de una evaluación minuciosa de los efectos de masa, incluyendo función hipofisaria y valoración de campos visuales.

Algunos autores justifican la conducta conservadora^{5,11} para macroadenomas asintomáticos, ya que no se sabe cuándo y bajo qué circunstancias ocurren las fases de crecimiento de estos tumores. Anecdóticamente se han informado adenomas gigantes asintomáticos como hallazgos de autopsia, lo que podría indicar que el tamaño de estas lesiones *per se* no implica la absoluta necesidad del tratamiento quirúrgico.¹² Por otra parte, debido al gran potencial de crecimiento de los macroadenomas y el riesgo de apoplejía hipofisaria, principalmente en adultos jóvenes (hasta 9.5% para adenomas no funcionales), la intervención quirúrgica temprana está bien indicada.⁸ Si consideramos que en manos expertas la cirugía transesfenoidal tiene buenos

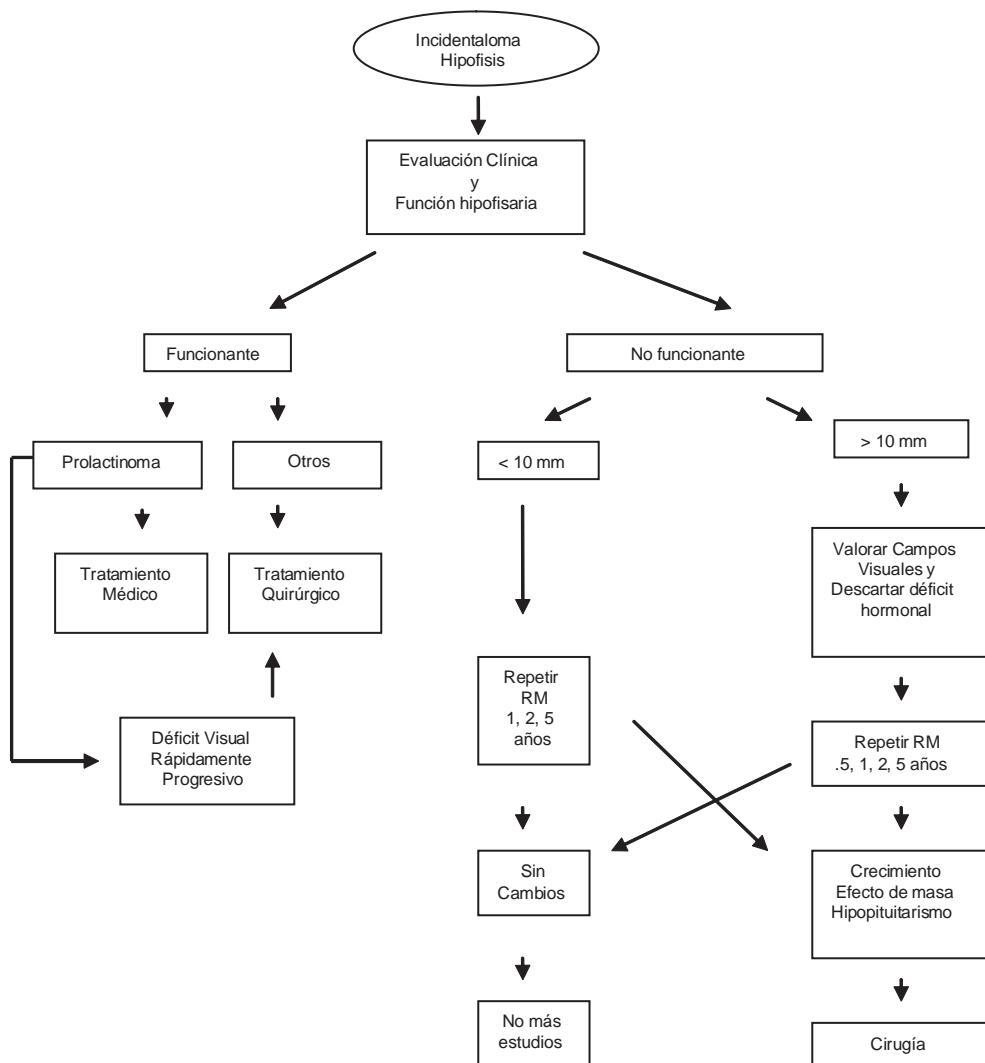


Figura 3. Diagrama de flujo propuesto para el manejo del incidentaloma hipofisario.

resultados,⁵⁴ ésta podría evitar o reducir el riesgo de esta desafortunada complicación y sus consecuencias.⁵⁵ De elegir manejo conservador para macroadenomas, se deberá repetir la resonancia magnética a los seis y 12 meses, posteriormente una vez al año, y si no se observa evidencia de crecimiento se podrá incrementar el intervalo de tiempo. En pacientes con crecimiento tumoral, alteraciones visuales, desplazamiento del quiasma óptico, hipopituitarismo o exceso hormonal, la intervención quirúrgica inmediata es el tratamiento de elección^{14,56} (Figura 3).

Referencias

1. Copeland PM. The incidentally discovered adrenal mass. Ann Intern Med 1983;98:940-945.
2. Mirilas P, Skandalakis JE. Benign anatomical mistakes: Incidentaloma. Am Surg 2002;68:1026-8.
3. Molitch ME, Russell EJ. The pituitary incidentaloma. Ann Intern Med 1990;112:925-931.
4. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentalomas in Japan. Eur J Endocrinol 2003;149:123-127.
5. Nishizawa S, Ohta S, Yokohama T, Uemura K. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors (pituitary incidentalomas). Neurosurgery 1998;43:1344-1350.
6. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. Arch Intern Med 1995;155:181-183.
7. King JT, Justice AC, Aron DC. Management of incidental pituitary microadenomas: A cost-effectiveness analysis. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3625-3632.
8. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. J Neurosurg 2006;104:884-891.
9. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal volunteers: Occult adenomas in the general population. Ann Intern Med 1994;120:817-820.
10. Chambers EF, Tursky PA, LeMasters D, Newton TH. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: Normal and pathologic processes. Radiology 1982;144:109-113.
11. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1000 unselected autopsy specimens. Radiology 1994;193:161-164.
12. Auer RN, Alakija P, Sutherland GR. Asymptomatic large pituitary adenomas discovered at autopsy. Surg Neurol 1996;46:28-31.
13. Fainstein Day P, Gutelman M, Arteze R, Fiszleder L, Chervin A, Vitale NM, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. Pituitary 2004;7:145-148.

14. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The incidentaloma of the pituitary gland. Is Neurosurgery required? *JAMA* 1990;263:2772-2776.
15. Chanson P, Young J. Pituitary incidentalomas. *Endocrinologist* 2003;13:124-135.
16. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology* 1993;187:1-14.
17. Brown SB, Irwin KM, Enzmann DR. CT characteristics of the normal pituitary gland. *Neuroradiology* 1983;24:259-262.
18. Sheppard MC, Stewart PM. Imaging the pituitary. En: *Pituitary Disease*. Norwell Massachusetts, EUA: Kluwer Academic; 2002. pp. 207-215.
19. Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Wehrli FW, Snyder PJ, Goldberg HI, Grossman RI, et al. Magnetic resonance imaging of pituitary lesions using 1.0 to 1.5 T field strength. *Radiology* 1984;153:415-418.
20. Zee CS, Go JL, Kim PE, Mitchell D, Ahmadi J. Imaging of the pituitary and parasellar region; *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:55-80.
21. Sam S, Molitch ME. The pituitary mass: Diagnosis and management. *Rev in Endocr Metab Disord* 2005;6:55-62.
22. Chanson P, Daujat F, Young J, Bellucci A, Kujas M, Doyon D, et al. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: A follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3009-3015.
23. Foyouzi N, Frisbaek Y, Norwitz ER. Pituitary gland and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:873-892.
24. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Moddeer U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas-results of a prospective study. *Clinical Endocrinol* 1999;51:109-113.
25. Oyama K, Sanno N, Tahara S, Teramoto A. Management of pituitary incidentalomas: according to a survey of pituitary incidentalomas in Japan. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:47-50.
26. Howlett TA, Como J, Aron DC. Management of pituitary incidentalomas. A survey of British and American endocrinologists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:223-230.
27. Aron DC. Hormonal screening in the patient with an incidentally discovered pituitary mass: Current practice and factors in clinical decision making. *Endocrinologist* 1995;5:357-363.
28. Molitch ME. Clinical Review 65. Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3-6.
29. Molitch ME. Diagnostic evaluation update. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:725-740.
30. von Werder K. Pituitary enlargement. *Clin Endocrinol* 1996;44:299-303.
31. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:287-305.
32. Levy A. Pituitary disease: presentation, diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:47-52.
33. Aron DC, Tyrrell JB, Wilson CB. Pituitary Tumors. Current concepts in diagnosis and management. *West J Med* 1995; 162:340-352.
34. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *New Engl J Med* 2003;349:2035-2041.
35. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006;65:265-273.
36. Pickett CA. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim Care* 2003;30:765-789.
37. Dombrowski RC, Romeo JH, Aron DC. Verapamil-induced hyperprolactinemia complicated by a pituitary incidentaloma. *Ann Pharmacother* 1995;29:999-1001.
38. Glezer A, D'Alva CB, Salgado LR, Musolino NR, Serafíni P, Vieira JG. Pitfalls in pituitary diagnosis: peculiarities of three cases. *Clin Endocrinol* 2002;57:135-139.
39. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol* 2005;62:633-643.
40. Gezer A, Atasu T, Hekim C, Stenman UH, Hekim N. Hyperprolactinaemia does not always mean "hyperprolactinaemia"? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:206-208.
41. Simard MF. Pituitary tumor endocrinopathies and their endocrine evaluation. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:41-54.
42. Mercado M. Consenso Nacional de Acromegalía. Guía para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Endocrinol Nutr* 2004;S2,S63-S72.
43. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-674.
44. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102-152.
45. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-529.
46. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:385-402.
47. Espinosa-de-los-Monteros AL. Pruebas bioquímicas en neuroendocrinología. *Rev Endocrinol Nutr* 2005;S1:S7-S12.
48. Hernández I, Espinosa-de-los-Monteros AL, Mendoza V, Cheng S, Molina M, Sosa E, et al. Ectopic ACTH- secreting syndrome: a single center experience report with a high prevalence of occult tumor. *Arch Med Res* 2006;37:976-980.
49. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:403-421.
50. Chaidarun SS, Klibanski A. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med* 2002;20:339-348.
51. Greenman Y, Melmed S. Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors. *Annu Rev Med* 1996;47:95-106.
52. Vance ML. Treatment of patients with a pituitary adenoma: one clinician's experience. *Neurosurg Focus* 2004;16:E1.
53. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737-740.
54. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery* 2005;56:1222-1233.
55. Elsässer Imboden PN, De Tribolet N, Lobrinus A, Gaillard RC, Portmann L, Pralong F, Gomez F. Apoplexy in pituitary macroadenoma. *Medicine* 2005;84:188-196.
56. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:415-419.