

## ANALISIS DE UN REGISTRO DE ADENOMAS PITUITARIOS

CAROLINA ALBIERO, LEA JUAREZ-ALLEN, VANESA LONGOBARDI, KARINA DANILOWICZ,  
MARCOS P. MANAVELA, OSCAR D. BRUNO

*División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** Dada la complejidad que reviste el enfoque diagnóstico y terapéutico de los tumores pituitarios, el registro y análisis de la experiencia clínica acumulada es de gran ayuda en la toma de decisiones. En este trabajo se informan datos clínico-terapéuticos, extraídos de un registro computarizado, sobre 519 de un total de 670 pacientes con adenomas pituitarios. Trescientos cuarenta y cinco fueron mujeres (66%) y 174 varones (34%), de 14 a 80 años de edad. El diagnóstico final fue: acromegalia en 176, enfermedad de Cushing en 153, prolactinoma en 101 y adenoma clínicamente no-funcionante (ANF) en 89. La edad media al momento del diagnóstico de acromegalia fue  $43.9 \pm 13.5$  (16-80), para enfermedad de Cushing  $35.7 \pm 12.9$  (14-72), para prolactinomas  $30.0 \pm 13.4$  (15-79) y para ANF  $52.1 \pm 15.2$  (17-79) años. La creación de un registro institucional de tumores de hipófisis es un instrumento de gran utilidad para el análisis de la experiencia adquirida y constituye una herramienta valiosa para mejorar la estrategia terapéutica, optimizar la relación costo/beneficio y mejorar el cuidado del paciente. Contribuye a la docencia médica, tanto en el pre como en el posgrado y da base a la realización de trabajos de investigación clínica, aportando a la difusión y transferencia de conocimientos

**Palabras clave:** tumores pituitarios, adenomas hipofisarios, registro de tumores de hipófisis

**Abstract** *Analysis of a pituitary adenoma registry.* Collection and analysis of data obtained during the clinical treatment of pituitary tumours are of great utility in the decision making process, when facing clinical situations. We report here data on 519 from 670 patients with pituitary adenomas obtained from a computerized registry. Three hundred and forty five were females (66%) and 174 males (34%), aged 14-80. Final diagnosis was acromegaly in 176, Cushing's disease in 153, prolactinoma in 101 and clinically non-functioning adenoma in 89. Mean age at diagnosis was  $43.9 \pm 13.5$  (16-80) for acromegalics,  $35.7 \pm 12.9$  (14-72) for Cushing's,  $30.0 \pm 13.4$  (15-79) for prolactinoma and  $52.1 \pm 15.2$  (17-79), for non-functioning tumours. The setup of an institutional registry on pituitary tumours constitutes a useful tool to analyze clinical experience, optimize the cost/benefit ratio of procedures used for diagnosis and to ameliorate therapeutic strategies, improving patient's care. It greatly contributes to teaching medical students as well as to post-graduate physicians and provides a basis for developing clinical research.

**Key words:** pituitary tumors, pituitary adenomas, pituitary tumor registry

Si bien los tumores pituitarios son de relativa baja frecuencia, constituyen el 10-15% de los tumores intracraniales primarios<sup>1</sup> y no son en absoluto excepcionales en la práctica clínica endocrinológica. Es de remarcar que pese a ser generalmente de naturaleza benigna, estos tumores pueden ser muy invasivos y producir un claro impacto en la morbi-mortalidad, sea por su volumen y/o por la generación de trastornos de hiper o hiposecreción hormonal. Los tumores pituitarios pueden ser clasificados clínicamente: a) según su tamaño en microadenomas o macroadenomas (menores o mayores a 1 cm respectivamente) o, b) de acuerdo a la producción hormonal

en funcionantes, si secretan una o más hormonas hipofisarias o no funcionantes si no hay síndrome clínico aparente. Según el tipo de células que los originan y las hormonas que secretan se denominan prolactinomas, somatotropinomas, corticotropinomas, gonadotropinomas o tirotropinomas. Los llamados adenomas clínicamente no funcionantes se originan en las células gonadotropas en la mayoría de los casos y, si bien puede caracterizarse por inmunohistoquímica la presencia de LH, FSH o sus subunidades en las células tumorales, son habitualmente incapaces de secretar gonadotropinas biológicamente activas<sup>1</sup>.

Los adenomas hipofisarios son de relevancia clínica debido a la alta morbilidad asociada al efecto de masa tumoral (compresión del quiasma óptico, invasión ósea del seno esfenoidal o de estructuras nobles vecinas como seno cavernoso y cerebro) y/o al exceso o déficit hormonal que pueden inducir.

Recibido: 23-II-2010

Aceptado: 23-VI-2010

**Dirección postal:** Dr. Oscar D. Bruno, División Endocrinología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4805-0631 e-mail: bodomingo@intramed.net

Con excepción de los prolactinomas, la cirugía es la primera opción terapéutica en la mayoría de los tumores; sin embargo, existen numerosas terapias farmacológicas disponibles que ayudan a normalizar la hipersecreción hormonal, a obtener reducciones significativas de tamaño evitándose en ocasiones la cirugía, o a prevenir la re-expansión tumoral post-cirugía. A pesar de que los adenomas hipofisarios son generalmente tumores benignos y de crecimiento lento, requieren tratamientos prolongados y seguimiento durante toda la vida.

La importancia del registro de pacientes con tumores pituitarios a través de bases de datos computarizadas radica en conocer datos sobre las características de los pacientes, prevalencia, morbi-mortalidad, respuesta a los tratamientos, sus diversas consecuencias y lograr optimizar así la toma de decisiones. A su vez, ello permite disponer de información de gran utilidad que puede compararse con los resultados de otras instituciones a nivel nacional e internacional y difundirla a otros médicos generalistas y/o especialistas que son habitualmente quienes reciben y orientan a los pacientes.

Los objetivos principales de este trabajo son: a) analizar en forma retrospectiva los adenomas hipofisarios registrados en el Hospital de Clínicas desde el año 2001, considerando los aspectos clínicos, bioquímicos, anatómo-patológicos y terapéuticos b) destacar la importancia del registro de adenomas pituitarios para la asistencia, docencia e investigación en un centro de derivación y de formación médica especializada.

## Materiales y métodos

Se efectuó un análisis retrospectivo sobre 519 pacientes con adenomas pituitarios de quienes se pudo obtener datos, que fueron asistidos en la División Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín y registrados en nuestro servicio a partir del año 2001 hasta 2009. El origen de este registro computarizado se encuentra en un banco de datos previo sobre síndrome y enfermedad de Cushing, constituido originariamente en fichas y planillas de papel.

Los datos fueron obtenidos de las correspondientes bases de datos (tipo *Excel*, *Access*) y luego analizados empleando un microprocesador *Pentium III*. Para las variables categóricas se estableció la distribución de frecuencias y los porcentajes en relación con el total de casos.

El tipo de tumor de los pacientes incluidos en esta revisión fue determinado por la forma clínica de presentación, perfil hormonal bioquímico y/o estudio anatomopatológico.

El tamaño del tumor fue definido en base a criterios de estudios por imágenes, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN). Los tumores de menos de 10 mm en su diámetro mayor fueron considerados como microadenomas, mientras que los tumores iguales o mayores a los 10 mm se consideraron macroadenomas.

Para los tumores funcionantes se definió como control con radioterapia o tratamiento farmacológico a la obtención de valores en el rango de la normalidad de los siguientes parámetros: IGF I (somatomedina C), cortisol libre urinario de 24 h, y prolactina para acromegalia, enfermedad de Cushing y prolactinoma, respectivamente.

## Resultados

Se analizaron retrospectivamente datos recuperados de 519 sobre un total de 670 pacientes con adenomas pituitarios registrados a partir del año 2001 hasta 2009. Los adenomas constituyeron 79% del total de lesiones (n = 847) del área hipotálamo-pituitaria observadas en nuestro servicio durante el lapso señalado. Entre los pacientes con adenomas hipofisarios el diagnóstico final fue: acromegalia en 176, enfermedad de Cushing (EC) en 153, prolactinoma en 101 y adenoma clínicamente no-funcionante (ANF) en 89 (Fig. 1). De ellos, 345 fueron mujeres (66%) y 174 varones (34%), con un promedio de edad de  $40.8 \pm 15.1$  años (rango 14-80).

La edad media al momento del diagnóstico de acromegalia fue  $43.9 \pm 13.5$  (16-80) con una incidencia máxima entre los 21-30 años, para enfermedad de Cushing  $35.7 \pm 12.9$  (14-72) con un pico entre los 31-40 años, para prolactinomas la edad media fue de  $30.0 \pm 13.4$  (15-79) con un máximo entre los 21-30 años y para ANF de  $52.1 \pm 15.2$  (17-79), con un pico entre los 61-70 años (Fig. 2).

De 462 tumores de los que obtuvimos información de estudios por imágenes, el 60% (n = 279) fueron macroadenomas, el 28% (n = 129) microadenomas y en 54

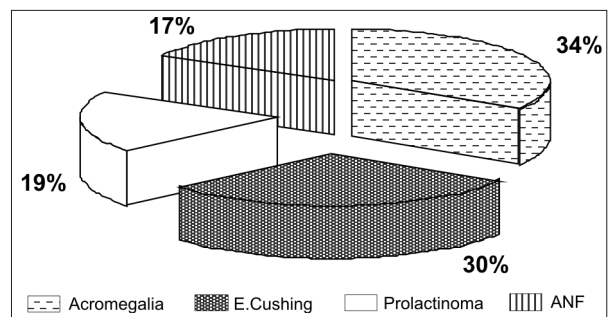


Fig. 1.- Distribución de diagnósticos en 519 adenomas pituitarios.

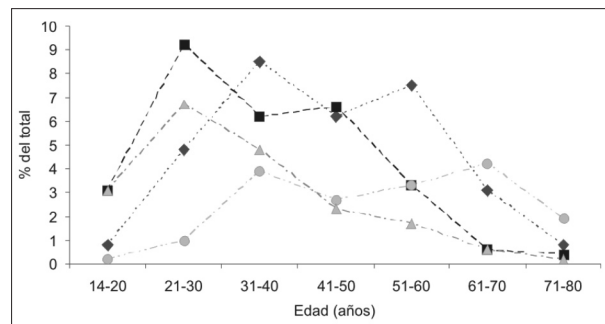


Fig. 2.- Edad al diagnóstico en pacientes con tumores hipofisarios. (◆Acromegalia, [n: 176]; ■EC, [n: 153]; ●Adenomas no funcionantes [n: 89]; ▲Prolactinomas [n: 101]).

casos (10%) las imágenes hipofisarias fueron normales o con cambios inespecíficos, tratándose éstos de casos de enfermedad de Cushing por microadenomas, certificados por hallazgos intraquirúrgicos, anatomopatológicos y/o por remisión postquirúrgica del hipercortisolismo. La frecuencia relativa de macroadenomas para cada enfermedad fue: 82/84 (98%) en ANF, 116/144 (80%) en acromegalia, 64/101 (63%) en prolactinomas y 17/133 (13%) en EC; sólo en este último caso predominaron los microadenomas (87%). No se evidenciaron diferencias en relación al tamaño tumoral entre varones y mujeres en las distintas patologías, excepto en los prolactinomas donde predominaron los macroadenomas en el sexo masculino (Fig. 3).

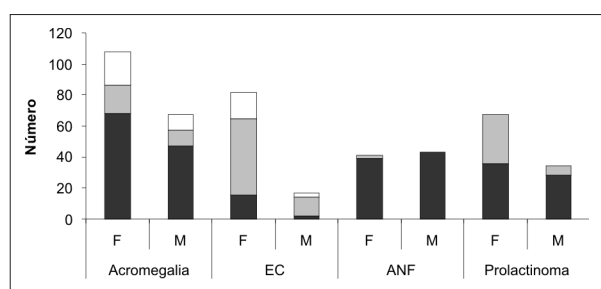


Fig. 3.– Distribución del tipo de tumor por tamaño y sexo (■ macroadenoma, ■ microadenoma, □ ND: no disponible).

Los tumores hipofisarios fueron más frecuentes en mujeres, con excepción del grupo de pacientes con ANF. En pacientes con acromegalia, el 62% (n = 109) fueron mujeres vs. 38% (n = 67) en varones; en la enfermedad de Cushing el 82% (n = 126) fueron mujeres vs. 18% (n = 27) en varones y en los prolactinomas 66% (n = 67) mujeres vs. 34% (n = 34) en varones. De los pacientes con ANF, el 48% (n = 43) fueron mujeres y el 52% (n = 46) varones (Fig. 3).

Los signos que más frecuentemente se observaron en los pacientes acromegálicos fueron: agrandamiento acral en 93%, cambios faciales en 88%, artralgias en 67%, sudoración anormal en 66%, cefaleas en 64%, seborrea y mayor grasitud de piel en 57%, hipertensión arterial en 43%, apnea de sueño en 31% y síndrome de túnel carpiano en 30%. Los pacientes con EC consultaron por signos relacionados a sobrepeso/obesidad en el 38%, hipertensión arterial en el 15% y signos de hiperandrogenismo en el 21% de los pacientes. En los pacientes con prolactinomas, motivaron la consulta síntomas como trastornos del ciclo menstrual en 44% y galactorrea en 12% de las mujeres y trastornos visuales en el 14% del total, de los cuales todos fueron varones. Los principales síntomas que motivaron la consulta en pacientes con ANF estuvieron asociados al efecto de masa, tales como trastornos visuales en el 47% y cefalea en el 10%, en tanto que en 24% de los pacientes el hallazgo fue incidental (Tabla 1).

TABLA 1.– Signos y síntomas más frecuentes que motivaron la consulta en pacientes con adenomas clínicamente no-funcionantes (ANF), prolactinomas, y enfermedad de Cushing (EC)

Signos y síntomas	ANF n: 83 (%)	Prolactinomas n: 93 (%)	EC n: 96 (%)	Acromegalia n: 176* (%)
Obesidad/sobrepeso	–	–	46	–
Hipertensión/edema	–	–	31	43
Signos hiperandrogénicos	–	–	24	–
Trastornos del ciclo	10	44	18	–
Trastornos visuales	47	14	2	–
Galactorrea	–	12	15	–
Cefalea	10	7	6	64
Cambios faciales	–	–	15	88
Hipertrofia acral	–	–	–	93
Artralgias	–	–	–	67
Sudoración	–	–	–	66
S. túnel carpiano	–	–	–	30
Apnea de sueño	–	–	–	31

\* En el grupo de pacientes acromegálicos se señalan los signos observados en ocasión de la primera consulta

Sobre los datos disponibles en 154 pacientes con acromegalia, el tratamiento inicial fue cirugía pituitaria en 136, análogos de la somatostatina en 20, siete recibieron agonistas dopaminérgicos y sólo un paciente recibió radiocirugía como tratamiento primario. La tasa de remisión posquirúrgica (obtención de IGF1 normal para edad y sexo) fue de 61% para pacientes con microadenomas, pero tan sólo de 24% para casos con macroadenomas, siendo la tasa global de remisión obtenida en esta serie de solamente 32%<sup>2</sup>. La modalidad terapéutica inicial para EC fue la cirugía hipofisaria en 144 pacientes (en 87 pacientes combinada con tratamiento médico), la adrenalectomía se efectuó en 4 pacientes y radioterapia en 2 pacientes. De todos estos pacientes, en 100 se logró la remisión (69.4%); de ellos, 12 tuvieron recidiva. El tratamiento farmacológico fue la modalidad más frecuente utilizada para los prolactinomas (71 pacientes). El tratamiento farmacológico combinado con cirugía se efectuó en 18 pacientes, solamente cirugía en 3 pacientes, cirugía más radioterapia 4 pacientes, y en 5 pacientes seguimiento con observación. Del total de pacientes que recibieron tratamiento con agonistas dopaminérgicos el

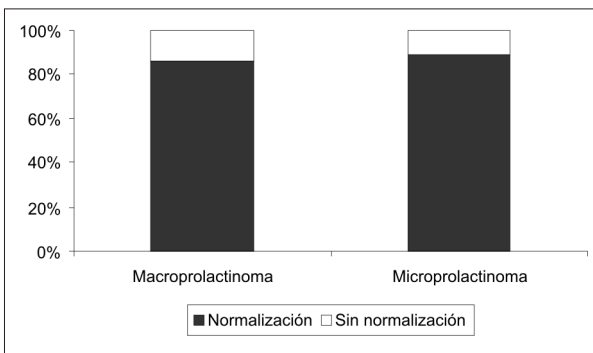


Fig. 4.- Porcentaje de normalización de la prolactina en macro (n = 36) y micro (n = 18) prolactinomas, bajo tratamiento farmacológico.

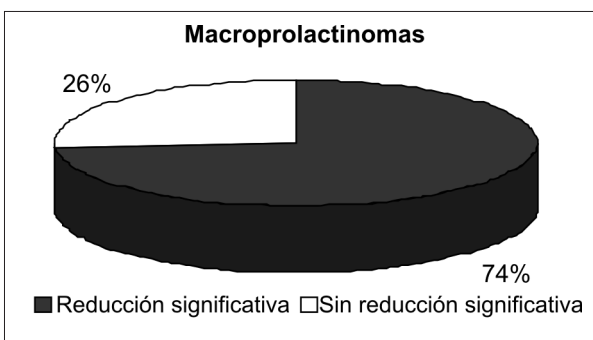


Fig. 5.- Porcentaje de reducción tumoral significativa (> 50%) luego del tratamiento farmacológico en pacientes con macroprolactinomas (n = 34).

86% normalizaron los niveles de prolactina de los macroprolactinomas y el 89% de los microprolactinomas (Fig. 4). Se obtuvo una reducción significativa mayor de 50% del tamaño tumoral en el 74% de los pacientes con macroprolactinomas que fueron tratados con agonistas dopaminérgicos (Fig. 5). El tratamiento neuroquirúrgico fue de primera elección en 76 de los 83 pacientes (91.6%) con ANF. Debido al tamaño de los tumores, se obtuvo "curación" (desaparición de imagen tumoral en la resonancia nuclear magnética) en sólo 29%.

## Discusión

Los objetivos de este proyecto fueron: a) constituir un instrumento (registro computarizado) que permitiera la evaluación crítica de nuestra experiencia en el tema en cuestión, b) perfeccionar progresiva y prospectivamente dicho instrumento teniendo en cuenta que en su origen fue constituido con la incorporación de información retrospectiva, c) emplear la información obtenida para implementar mejoras en la asistencia de futuros pacientes con tumores pituitarios, d) incorporar la transmisión de dicha información en la docencia de grado y en el posgrado (entrenamiento de médicos residentes, miembros de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología de la UBA y médicos rotantes de la Ciudad de Buenos Aires, del interior del país y del extranjero), e) construir una base que permita el desarrollo de programas de investigación clínica, comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y publicaciones en revistas nacionales e internacionales, de divulgación, libros, etc., y f) permitir la comparación de nuestra experiencia clínica con la obtenida en centros de referencia internacionales.

Los pacientes incluidos en este registro fueron en su mayoría derivados al Hospital de Clínicas como centro de referencia de nivel terciario. Las razones de las derivaciones fueron principalmente las de contar nuestro hospital con servicios de neurocirugía y de endocrinología con personal profesional experto en este tipo de trastornos endocrinos. Por lo tanto, las características de nuestros pacientes corresponden a situaciones clínicas complejas que no podían ser resueltas en otros niveles y, por ende, no reflejan necesariamente aquellas correspondientes a la totalidad del universo para cada tipo de pacientes. Ejemplo de ello son la mayor frecuencia que la notificada habitualmente de pacientes con enfermedad de Cushing que no presentaban imágenes de adenoma en sus estudios de resonancia magnética nuclear o la de macroadenomas invasores entre los pacientes acromegálicos.

La frecuencia de adenomas en nuestra serie respecto de otras lesiones del área hipotálamo-pituitaria (79.0% vs. 21.0%) es similar a la descrita en el "German Pituitary Tumor Registry" sobre un total de 4122 casos registrados (84.6% vs. 15.4%)<sup>3</sup>. A diferencia de otros registros

nacionales<sup>3, 4</sup> o institucionales<sup>5</sup> en los que predominan pacientes con ANF, acromegalia y prolactinomas, en el nuestro el mayor número de casos correspondió a acromegalia, enfermedad de Cushing y prolactinomas. Estas diferencias pueden ser explicadas por sesgos de derivación basados en los intereses, predilección y/o desarrollo de recursos especializados para el diagnóstico y tratamiento de estas afecciones.

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 ANF en la quinta década de la vida, de modo similar a lo notificado en otros registros<sup>5</sup>. Así, la mayor preponderancia de tumores pituitarios tiene lugar en adulto jóvenes, en especial para los adenomas funcionantes. La mayor edad en los pacientes con ANF se debe probablemente a consultas más tardías debido al crecimiento lento de estos tumores durante largo tiempo en forma asintomática, hasta que se producen trastornos compresivos locales o la aparición de signos de hipopituitarismo.

En lo referente a la frecuencia global según género, ésta fue mayor en mujeres que en varones (66% y 34%, respectivamente). Con la excepción de los adenomas clínicamente no-funcionantes, en nuestra serie existe una clara predominancia del sexo femenino para el resto de los tumores. Estos hallazgos difieren de los encontrados en otros informes en los que se relata igual frecuencia de sexos para acromegalia y frecuencia significativamente mayor en mujeres que en varones para ANF<sup>5</sup>. La razón para esta discrepancia no es evidente, pudiendo depender de diferencias étnicas vinculadas al género o a sesgos dependientes de la mayor propensión de las mujeres a consultar precozmente debido a perturbaciones del ciclo menstrual, frecuentes en estos trastornos hipofisarios. Cabe destacar que si bien la frecuencia de prolactinomas es netamente mayor en mujeres que en varones, ha sido señalado que esta frecuencia es similar para ambos sexos a partir de la quinta década de la vida<sup>6</sup>.

Las tasas de remisión global publicadas para acromegalia varían de 42% a 88 %<sup>7</sup> en tanto la observada en nuestro grupo (32%) aparece inferior. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que nuestros pacientes presentaban mayor frecuencia de macroadenomas invasivos (hasta 75%) lo que implica mucha mayor dificultad o imposibilidad de remoción total del tumor<sup>2</sup>. En estos casos, la cirugía, sólo aspira a disminuir la masa tumoral, facilitando así la acción de los análogos de somatostatina.

En la enfermedad de Cushing, nuestros resultados se encuentran en el rango de los informados en la literatura, que oscilan entre 65 y 90%<sup>8</sup>. Cabe aquí destacar que dichos resultados varían en gran medida según el criterio empleado para definir remisión o "curación" del trastorno. En nuestro caso, los criterios empleados fueron los de

obtención de valores de cortisol en sangre y/o en orina en rango subnormal, en tanto algunos autores utilizan criterios más laxos y aceptan simplemente la normalización de los valores para definir remisión<sup>9</sup>.

El tratamiento de los prolactinomas es llevado hoy a cabo mediante el uso de agentes dopaminérgicos, principalmente la cabergolina. Con este tipo de fármacos las tasas de control de la hiperprolactinemia publicadas varían entre 70-90% para microprolactinomas y un poco menores, de 60 a 80% para macroprolactinomas<sup>10, 11</sup> siendo nuestros hallazgos al respecto totalmente comparables a los porcentajes más altos comunicados (89 y 86%, respectivamente).

Finalmente, para el caso de los adenomas clínicamente no-funcionantes, el porcentaje de "cura" radiológica de 29% obtenido en nuestro grupo de 76 pacientes operados, fue moderadamente superior al del "Pituitary Tumor Registry" publicado por Drange et al<sup>5</sup> sobre 58 pacientes (21%). Esta baja tasa de control es habitual ya que se trata por lo general de tumores grandes, con frecuencia invasivos y que requieren en muchos casos radioterapia adicional para controlar su crecimiento pos-cirugía.

En conclusión, la generación de un registro de tumores hipofisarios en una base de datos computarizada prospectiva es indispensable para superar las dificultades que genera un análisis retrospectivo de estas enfermedades poco frecuentes. Además, al permitir el análisis continuado de la experiencia adquirida, constituye una herramienta valiosa para mejorar la estrategia terapéutica, optimizar la relación costo/beneficio y contribuir así a un cuidado más efectivo del paciente, pudiendo asimismo ser utilizado para evaluar a largo plazo la morbi-mortalidad asociada a los tumores pituitarios y mejorar la calidad del diagnóstico y tratamiento, aplicados según el pronóstico. Representa además una herramienta valiosa para la docencia médica, tanto en el área de pre como de posgrado y nos ha brindado base para la realización de trabajos casuísticos y de investigación clínica, aportando a la difusión y transferencia de conocimientos<sup>12-24</sup>. Por fin, no menos importante, la constitución y en especial el mantenimiento de este tipo de registro están a cargo de jóvenes médicos en período formativo, quienes participan de los trabajos que de allí surgen para su comunicación y/o publicación, contribuyéndose así al desarrollo de su espíritu crítico analítico, tan necesario a la hora de la toma de decisiones médicas.

## Bibliografía

1. Gold EB. Epidemiology of pituitary adenomas. *Epidemiol Rev* 1981; 3: 163-83.
2. Manavela M, Juri A, Danilowicz K, Bruno OD. Enfoque terapéutico en 154 pacientes con acromegalia (*Medicina (Buenos Aires)*; 2010; 70: 328-32).
3. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of

- pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 203-16.
4. Nilsson B, Gustavsson-Kadaka E, Bengtsson BE, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1420-5.
  5. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary Tumor Registry: A novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 168-74.
  6. Colao A. The Prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol* 2009; 23: 575-96.
  7. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcomes and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3411-8.
  8. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2454-62.
  9. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-602.
  10. Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 409-13.
  11. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C. Therapeutic controversy: Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 996-1000.
  12. Katz SB, Laperie RC, Moncet D, et al. Diagnóstico por imágenes en la enfermedad de Cushing y su correlación con la evolución quirúrgica. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 477-82.
  13. Machiavelli GA, Artese R, Benencia H, Bruno OD, Basso A, Burdman JA. Alpha subunit of glycoprotein hormones in the sera of acromegalic patients and its mRNA in the tumors. *Neurol Res* 1999; 3: 247-9.
  14. Copelli S, Loza-Coll M, Bruno OD. p53 gene in corticotropic pituitary adenomas. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 459-62.
  15. Manavela MP, Goodall CM, Katz SB, Moncet D, Bruno OD. The association of Cushing's disease and primary empty sella turcica. *Pituitary* 2001; 4: 145-51.
  16. Niepomniszcze H, Pitoia F, Katz S, Chervin R, Bruno OD. Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 1-7.
  17. Dobrovsky V, García AJ, Artese R, Bruno OD. Embarazo luego de necrosis espontánea de un macroadenoma pituitario. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 307-10.
  18. Pignatta AB, Diaz AG, Gómez RM, Bruno OD. Spontaneous remission of Cushing's disease after disappearance of a microadenoma attached to the pituitary stalk. *Pituitary* 2004, 7: 5-9.
  19. Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, Katz SB, Rossi MA, Bruno OD. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 26-31.
  20. Danilowicz K, Sanz CF, Manavela M, Gómez RM, Bruno OD. Pituitary abscess: a report of two cases. *Pituitary* 2008; 11: 89-92.
  21. Gómez RM, Albiger NE, Díaz AG, Moncet D, Pitoia F, Bruno OD. Effect of hypercortisolism control on high blood pressure in 71 patients with Cushing's syndrome. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 439-44.
  22. Machiavelli G, Cotignola J, Danilowicz K, et al. Expression of p16<sup>INK4A</sup> gene in human pituitary tumours. *Pituitary* 2008; 11: 71-5.
  23. Danilowicz K, Bruno OD, Manavela M, Gómez RM, Barkan A. Correction of cortisol overreplacement ameliorates morbidities in patients with hypopituitarism: a pilot study. *Pituitary* 2008; 11: 279-85.
  24. Bruno OD, Juárez-Allen L, Rossi MA, Longobardi V. In what clinical settings should Cushing's syndrome be suspected? *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 674-80.

[...]

*Eres más que tu largo territorio  
Y que días de tu largo tiempo  
Eres más que la suma inconcebible  
de tus generaciones. No sabemos  
cómo eres para Dios en el viviente  
seno de los eternos arquetipos,  
pero por ese rostro vislumbrado  
vivimos y morimos y anhelamos,  
oh inseparable y misteriosa patria*

Jorge Luis Borges (1899-1986)

Oda compuesta en 1960. *En: El Hacedor* (1960).  
Obras Completas. Buenos Aires: Emecé, 1974, p 834-5