



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.

“Evaluación Funcional Postquirúrgica de los Tumores Productores de Hormona de Crecimiento y Prolactina

TESIS POSTGRADO

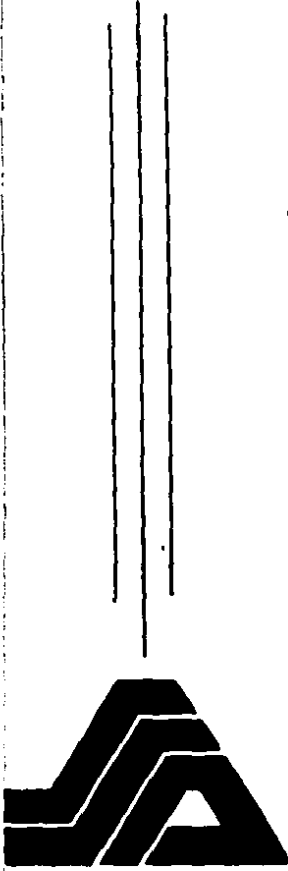
Que para obtener el título de:
Especialista en Endocrinología y Nutrición

P R E S E N T A L A:
DR. MARIA DE LOURDES BASURTO ACEVEDO

Asesor de Tesis: ~~Dr. Guillermo Fonshan S.~~

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

1. INTRODUCCION - - - - -	1
a) Prolactinomas - - - - -	2
b) Somatotropinomas - - - - -	12
c) Complicaciones quirúrgicas -	24
2. JUSTIFICACION - - - - -	29
3. HIPOTESIS - - - - -	30
4. OBJETIVOS - - - - -	31
5. MATERIAL Y METODOS - - - - -	32
6. RESULTADOS - - - - -	36
7. DISCUSION - - - - -	52
8. CONCLUSIONES - - - - -	59
9. BIBLIOGRAFIA - - - - -	60

I N T R O D U C C I O N

Las anomalías hipofisarias comprenden a las neoplasias, los trastornos circulatorios, inflamatorios y otros. Los adenomas hipofisarios son las lesiones más frecuentes y representan aproximadamente el 10% de los tumores intracraneales, pueden ser de naturaleza benigna o maligna, secretores y no secretores.

La frecuencia de tumores hipofisarios es muy elevada, por reportes de autopsias se ha señalado en 2.7 a 23%. En la serie de Burrow, en 120 autopsias no seleccionadas se encontraron microadenomas en el 27%, de ellos, 41% correspondió a microprolactinomas, es decir, 11% del total (1,2).

Los adenomas hipofisarios se han clasificado en base a las características inmunohistoquímicas de sus gránulos de secreción. La clasificación y frecuencia de adenomas hipofisarios resecaados por cirugía, de acuerdo a Kovacs, se presenta a continuación (3):

Tipo:	%
Prolactinoma:	32
Somatotropinoma:	18
Productor de ACTH y POMC:	15
Mixto (PRL y GH):	11
Productor de LH/FSH:	2
Productor de TSH:	1
Adenoma de Células Nulas:	15
Oncocitoma:	2
No clasificados:	2

PROLACTINOMA

La hiperprolactinemia es la anomalía endócrina más común. Los tumores productores de prolactina (PRL), o prolactinomas, son los subtipos más comunes, presentándose en 40 a 75% de los tumores hipofisarios (1,4).

El origen de los prolactinomas es incierto. Se ha sugerido que son producto de un defecto secundario de neurotransmisor, que resulta en una disminución central de la supresión de la secreción de PRL. Aunque se desconoce su origen, su historia natural está bien caracterizada. Clínicamente los prolactinomas se presentan más frecuentemente en mujeres de 20 a 40 años de edad (2). Los microadenomas tienen un crecimiento lento y generalmente un curso más benigno que las grandes lesiones invasivas, que ocurren con más frecuencia en grupos jóvenes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Los prolactinomas se presentan frecuentemente con galactorrea y alteraciones ovulatorias. La galactorrea puede ser uní o bilateral, continua o intermitente. Dentro de las causas de galactorrea, a los tumores hipofisarios les corresponde el tercer lugar (5). Por otra parte el prolactinoma se encuentra asociado en aproximadamente el 20% de las amenorreas inexplicables, y cuando la amenorrea se acompaña de galactorrea entonces la asociación con prolactinoma alcanza el 35%. Además de la amenorrea y anovulación, recientes observaciones sugieren que la hiperprolactinemia puede asociarse en 20 a 30% de los casos a defectos en la fase lútea y alteraciones de la folículo-logénesis (4,6). La disfunción gonadal en la mujer depende de la interferencia con el eje hipotálamo-hipófisis-gonadas y sólo en casos de macroadenomas invasivos a la destrucción del gonadotropo.

La PRL inhibe la secreción pulsátil de LH y FSH, así como el incremento a la mitad del ciclo de LH, produciéndose anovulación. También inhibe el efecto de retroalimentación positiva que ejercen los estrógenos sobre la secreción de gonadotropinas.

En el hombre las manifestaciones del prolactinoma son impotencia -- (88%), pérdida de la libido, hipogonadismo primario, excepcionalmente galactorrea, defectos visuales y otras manifestaciones compresivas (4).

Como otros tumores del sistema nervioso central, la cefalalgia es un síntoma común en el prolactinoma. Generalmente es de tipo frontal y penetrante. Los defectos visuales se presentan cuando el tumor tiene extensión suprasellar. Aunque los prolactinomas son lesiones frecuentes en los adultos, debe recordarse que la amenorrea primaria y la pubertad retardada pueden asociarse a hiperprolactinemia (7).

DIAGNOSTICO:

Mediciones Basales:

La determinación de PRL plasmática en al menos 3 muestras diferentes, es el mejor parámetro para valorar el estado de secreción basal de la hormona. De acuerdo a las variaciones fisiológicas, los valores normales por el método del RIA son de 5 a 25 ng/ml, aunque es frecuente observar valores de 30 ng/ml. Aunque diversos factores pueden elevar el nivel de PRL, no alcanzan la cifra que universalmente se considera como sospechosa: 100 ng/ml. Virtualmente los procesos tumorales cursan con las cifras más altas de PRL, pero puede existir cierto grado de superposición de valores en la zona límite de 100 ng/ml, entre el grupo tumoral y en el que no se demuestra prolactinoma (2,6).

Randall (8) ha señalado que valores moderadamente elevados de PRL sérica (30 a 200 ng/ml) no son un parámetro exacto para determinar la presencia de un adenoma productor de PRL, en tanto que concentraciones superiores a 200 ng/ml usualmente se asocian a prolactinomas. La hiperprolactinemia se correlaciona positivamente con el tamaño tumoral. En las mujeres con hiperprolactinemia, las gonadotropinas basales varían dentro del rango de una fase folicular; además, en las pacientes que presentan amenorrea u oligomenorrea no hay descargas de tipo ovulatorio. Los niveles estrogénicos se encuentran en cifras normales bajas. En el hombre tanto la testosterona como las gonadotropinas suelen encontrarse dentro de límites normales o ligeramente disminuidas (7,9).

Pruebas Dinámicas:

Para valoración de la hiperprolactinemia se cuenta con múltiples -- pruebas dinámicas, basadas en principios fisiológicos, pero cuyos -- resultados han sido variables. La más utilizada es la prueba de -- TRH, que consisten en la administración de 200 mcg IV de esta hormo-- mona, en condiciones normales la PRL incrementa más de 2 veces el -- valor inicial, aproximadamente a los 15 a 30 minutos posteriores a-- la administración. La administración de 10 mg de metoclopramida, -- vía oral o I.M. debe de producir en condiciones normales duplica--- ción de los valores basales de PRL, lo mismo que el sulpiride (25-- mg IV) o la clorpromazina (25 a 50 mg IM). La hipoglucemia indu-- cida por insulina (0.1 U/kg de peso IV) produce también liberación-- de PRL (2,10,11).

En presencia de prolactinoma la respuesta a los estímulos anterio-- res debe de estar disminuida o bloqueada. Estas pruebas tienen espe-- cial utilidad en los microadenomas sin evidencia radiológica (12).

Campimetría Visual:

La campimetría visual utilizando el perímetro de Goldmann-Bowl puede ayudar en el diagnóstico de los adenomas supraselares. Los prolactinomas con extensión suprasellar presentan alteración en los campos visuales en el 68% de los casos. De éstos, el 25% producen hemianopsia bitemporal superior y 16% hemianopsia bitemporal clásica. Por lo tanto el examen visual ofrece utilidad en el diagnóstico de adenomas supraselares, no obstante puede ser un recurso efectivo y no invasivo para el seguimiento de los tumores hipofisarios (7).

RADIOLOGIA:

Tradicionalmente se usaron para el diagnóstico de tumores hipofisarios, las proyecciones antero-posterior y lateral de la silla turca. Por estas técnicas se detectan lesiones de más de 10 mm de diámetro, y aunque no son útiles para la detección de microadenomas son métodos simples y de bajo costo.

Tomografía Computada:

La tomografía axial computada (TAC) de nueva generación ha mejorado el diagnóstico de los tumores hipofisarios. Generalmente los microadenomas se presentan como lesiones hipodensas. Se ha reportado efecto de masa (convexidad superior, erosión del piso, tamaño anormal y desplazamiento infundibular) en 47 a 92% de las series. Las calcificaciones son raras (4,13). Los macroadenomas tienden a ser más homogéneos y muestran reforzamiento heterogéneo, la calcificación se reporta hasta en el 12% de los casos.

La reciente serie de Davis indica que la TAC de alta resolución es poco sensitiva y específica en el diagnóstico y localización de microadenomas. De 51 microprolactinomas demostrados quirúrgicamente, 24 fueron exámenes positivos verdaderos y 27 falsos positivos. No -

existen criterios tomográficos absolutos para identificar pacientes con hiperprolactinemia secundaria a microadenoma de pacientes con hiperprolactinemia de otras causas. El único indicador de valor estadístico significativo para el microadenoma es la presencia de una lesión focal hiper (calcificada) o hipodensa (4).

Resonancia Magnética:

Los estudios recientes han concluido que la Imagen de Resonancia Magnética (MRI) puede convertirse en el procedimiento de elección para el diagnóstico de enfermedad hipofisaria. Con la MRI se pueden apreciar alargamientos de la glándula hipofisaria de una forma tan o más efectiva que con la TAC. La MRI no tiene efectos biológicos dañinos y su limitante es la detección de calcificaciones y hueso cortical. Varios reportes han demostrado la utilidad de la MRI en el diagnóstico de macroadenomas y lesiones yuxtaseselares (4). Nichols (14) ha concluido que la MRI es comparable a la TAC en la detección de adenomas superiores a 3 mm. Con el futuro uso de Gd-DTPA, la MRI puede ser equivalente o superior a la TAC para la detección de Microadenomas pequeños. La MRI es superior a la TAC para el diagnóstico y caracterización de los tumores con extensión extrasellar y debe de ser el estudio de elección cuando existe la sospecha de este tipo de extensión.

La arteriografía carotídea se hace excepcionalmente ya que su valor diagnóstico es pobre y sólo sirve para los casos de aneurisma.

TRATAMIENTO:

El tratamiento del prolactinoma puede ser abordado de 3 maneras: neurofarmacológico, quirúrgico y radioterapia.

A) NEUROFARMACOLOGICO:

- Agonistas Dopaminérgicos:
 - Bromocriptina
 - Dihidroergocriptina
 - Pergolide
 - Cabergoline
 - Terguride
 - Mesulergina
- Antagonistas Serotoninérgicos:
 - Ciproheptadina
- Agonistas Dopaminérgicos:
 - Diazepan

Bromocriptina:

A partir de 1967 se utilizó a la 2-Br-alfa-ergocriptina (bromocriptina), un alcaloide ergot semisintético, como inhibidor de la secreción de PRL. La bromocriptina (BRC) como un agonista del receptor de la dopamina, puede inhibir la secreción de PRL in vivo e in vitro. Por vía oral la bromocriptina se absorbe en el tracto gastrointestinal en el 28% de la dosis, produciéndose el pico plasmático a 1 a 3 horas después (15).

Desde su introducción en la medicina, la bromocriptina ha mostrado su utilidad para reducir las concentraciones plasmáticas de PRL, tanto en la administración aguda como crónica. Una dosis oral de 2.5 mg suprime la PRL sérica en 47 a 96% de los casos, por un periodo mayor de 9 horas, en 73 a 100% de las mujeres recuperación de la función menstrual y ovulación en 57 a 100% de los casos(15).

Los efectos adversos más comunes de la bromocriptina son náuseas y vómito (92-15%), hipotensión ortostática (0-6%), que principalmente ocurren al inicio del tratamiento, otros menos comunes incluyen cefalalgia, fatiga, malestar abdominal, congestión nasal y constipación---

ción. Las reacciones psicóticas se pueden presentar hasta en el 1% (15).

Como se aprecia en el Cuadro No. 1, de la experiencia de múltiples trabajos en diferentes centros se puede señalar la efectividad de la bromocriptina para el manejo del prolactinoma en 67 a 100% de los casos (15-22). Además de provocar normoprolactinemia, la bromocriptina ha demostrado su eficacia para reducir el tamaño tumoral, mejorar las alteraciones visuales y restablecer la función gonadal. Tindall (23) ha sugerido por estudios inmunocitoquímicos, morfométricos y ultraestructurales, que la disminución reversible del volumen de los adenomas productores de PRL es explicado al menos en parte, por la reducción del tamaño celular. Demura (24) comprobado tal reducción tumoral mediante estudios con TAC.

Uno de los serios problemas con la bromocriptina, es que la suspensión del tratamiento produce la reaparición de la hiperprolactinemia y la reexpansión tumoral con el consecuente riesgo y compromiso visual, por lo que puede mencionarse en este sentido, que la bromocriptina es un tratamiento sustitutivo. La persistencia de la normalización de la PRL se ha reportado en 0 a 50% de los casos posterior a la suspensión (18, 20, 25). Los resultados disponibles hasta el momento, no son suficientes para determinar si la respuesta variable al tratamiento y suspensión se relaciona a la dosis, a la duración del tratamiento, al tamaño del adenoma o a las diferentes características biológicas, y en la experiencia de nuestro grupo además a la forma de suspensión del neurofármaco (26)

Bromocriptina y Embarazo:

El embarazo durante el tratamiento con bromocriptina en mujeres hiperprolactinélicas por adenoma hipofisiario ocurre en 37.5 a 81 % (15, 20, 27). En la serie de Gemzell (28) se presentó embarazo en el 70.3% de las pacientes con microadenoma y en el 37.5% de pacien

tes con macroadenoma. El manejo del prolactinoma en el embarazo - es controversial, la conducta más aceptada parece establecer que a menos que se presenten cambios en la campimetría visual, el microprolactinoma se debe tratar con bromocriptina. En los macroprolactinomas la conducta está dividida y se sugiere por una parte que - sea similar a la del microprolactinoma y por la otra que se mantenga a la bromocriptina en forma profiláctica, ya que no posee efecto teratogénico en el producto (27).

La dihidroergocriptina (alcaloide ergot dihidrogenado) es un agonista dopaminérgico de aparición reciente, efectivo para reducir - las concentraciones de PRL, mejor tolerado que la bromocriptina y con mínimos efectos adversos significativos. En el estudio de Faglia (29), la administración crónica (10 mg cada 8 hs) produjo la normalización de la PRL en 77% de los casos. Este medicamento puede ser útil especialmente en los prolactinomas en los que la bromocriptina no ha sido bien tolerada.

Se ha utilizado bromocriptina depot (bromocriptina unida a microesferas de ácido poliláctico), en varios trabajos de investigación, - hasta el momento, la aplicación intramuscular a corto plazo, parece producir mejoría y ser efectiva en aproximadamente 80% de los - casos (30-32).

El mesilato de pergolide es un derivado ergot de larga acción con propiedades dopaminérgicas. Se ha probado su efectividad para normalizar las concentraciones de PRL en 98% de las mujeres con prolactinoma y 95% de los hombres (33). Otros agonistas dopaminérgicos de larga acción se encuentra bajo investigación (34).

B) TRATAMIENTO QUIRURGICO:

La sustitución de la vía transesfenoidal por la vía transcraneal ha mejorado los resultados de curación de los prolactinomas. Esta cu-

ración quirúrgica depende de factores como el tamaño tumoral, extensión, grado de hipersecreción, edad, duración de la enfermedad (4). La curación de los prolactinomas se ha señalado en 70-75%, - con morbilidad y mortalidad de 10-15% y 0-1% (8,35). Para los microadenomas la neurocirugía resulta útil en 68-86% de los casos. - mientras que para los macroprolactinomas en 18-50% (36-39).

Uno de los más serios problemas con la neurocirugía es la recurrencia. En el trabajo de Serri (36) de 28 pacientes con microprolactinoma en 85% hubo curación y mejoría del cuadro, en estos, la hiperprolactinemia recurrió en 50% en un período promedio de 4 años, no obstante, no se encontró evidencia radiológica de recurrencia tumoral. De los pacientes con macroprolactinoma hubo recurrencia en 80%. Otros trabajos han corroborado la alta recurrencia en seguimientos a largo plazo. En el reporte de Fritz (40) en donde la recurrencia para los microadenomas fué de 31% y para los macroadenomas de 91%, se concluye que la causa más probable de la alta recurrencia del prolactinoma posterior a una aparente curación quirúrgica, en ausencia de anomalías anatómicas definidas dentro de la hipófisis, es una alteración funcional de control hipotálamo-hipófisis resultante de un desorden hipotalámico. Otros factores-pudieran ser la extirpación incompleta, la invasión local y la presencia de adenomas multifocales.

Las complicaciones quirúrgicas, que se señalarán posteriormente, - incluyen a la diabetes insípida (9%), hipopituitarismo (2%), fistu-la del líquido cefalorraquídeo (1%) y defectos visuales (1%) (8).

C) RADIOTERAPIA:

Las lesiones hipofisarias son tratadas con dosis de radioterapia- en el rango de 3500-5500 rads, la dosis total depende del volumen- tumoral. La teleterapia con radiocobalto y el acelerador lineal --

4-MEV son los métodos más comunes. Existen pocos datos disponibles sobre el uso de la radioterapia. Varias series han sugerido que la radioterapia en pacientes con falla al tratamiento quirúrgico, controla los síntomas en aproximadamente un tercio de pacientes y ocasionalmente normaliza la PRL sérica. Las complicaciones son daño - de las vfas visuales, necrosis tumoral, formación de fibrosarcomas - y alteraciones de la función hipofisiaria. La radioterapia con protones parece tener menor mortalidad y mayores posibilidades de cura ción. Esta modalidad terapéutica se recomienda como forma de tratamiento para lesiones invasivas (7).

Un mejor entendimiento de la evolución natural del prolactinoma podrá ser útil en la decisión del manejo quirúrgico. Los seguimientos a largo plazo han reportado crecimiento de los microprolactinomas en sólo 10% de los casos, por lo que en los pacientes asintomáticos, las revisiones clínicas y de gabinete se recomiendan cada a--ño o dos años. Obviamente el macroadenoma representa un problema - más serio, por lo que el paciente con este problema deberá valorarse y seguirse cada 6 meses (7).

Otro aspecto que también deberá aclararse es la posibilidad de que el prolactinoma puede eventualmente presentar regresión, algunos reportes de autopsia parecen indicarlo así. Lo anterior deberá ser - importante para determinar si alguna característica clínica o bio--química puede distinguir a los pacientes que presentarán regresión-espontánea.

SOMATOTROPINOMA

Los somatotropinomas están formados por células somatotrópicas que producen y secretan cantidades anormalmente elevadas de Hormona de Crecimiento (GH) y se acompañan del síndrome de acromegalia o gigantismo. Se pueden dividir en 2 subtipos: los adenomas somatotrópicos densamente granulados y los pobremente granulados. Los primeros, anteriormente se diagnosticaban como adenomas eosinófilos, y los segundos como adenomas cromófobos. Los somatotropinomas ocupan el tercer lugar en frecuencia de todos los tumores hipofisarios -- (2,41).

La patogenia del somatotropinoma no está totalmente aclarada. El desarrollo del adenoma hipofisario puede ser espontáneo, pero hipotéticamente, cabe pensar que el defecto primario está en el hipotálamo que, a consecuencia de alguna alteración desconocida, produce un exceso de somatocrina o un déficit de somatostatina que lleva a la estimulación crónica del somatotro, a su proliferación y a la hipersecreción de GH. Por otra parte, la hipótesis hipofisaria -- se apoya en la falta de evidencia histopatológica de hiperplasia y a la respuesta normal a las pruebas de estimulación en algunos casos. Ambas hipótesis pueden ser posibles, pues es admisible que la mantenida hiperplasia o hipertrofia de las células somatotropas hipofisarias debida a una sobre-estimulación por los factores hipotálamicos, provoque a la larga su degeneración tumoral (2).

ACROMEGALIA:

Se conoce como acromegalia al cuadro producido por hipersecreción crónica de la GH, después de la pubertad, casi siempre de etiología tumoral, que ocasiona el excesivo crecimiento de huesos y tejidos blandos.

La acromegalia fué descrita por primera vez por Pierre Marie en --- 1886, relacionándose pocos años después con los tumores hipofisia-- rios. Se presenta con más frecuencia en individuos entre 30 y 50 - años de edad, aparentemente no tienen predilección por el sexo y la raza, la mayor parte de los casos son esporádicos, aunque se ha in-- formado agregación familiar, pero su frecuencia es extraordinaria-- mente baja, 1:5000 ingresos hospitalarios. Por otra parte puede -- formar parte del síndrome de adenomatosis endócrina múltiple tipo I (2,41,42).

MANIFESTACIONES CLINICAS:

El cuadro clínico se reconoce después de 10 años de haberse inicia-- do la hipersecreción de GH, su instalación es lenta y progresiva. - Las manifestaciones clínicas son consecuencia de:

- Efectos hormonales.
- Defectos hormonales.
- Compresión sobre estructuras vecinas.

Las manifestaciones de la acromegalia y del gigantismo se deben --- tanto a la acción directa de la GH como también a la producción de las somatomedinas o factores insulinoideos del crecimiento. Los e-- efectos promotores del crecimiento de la GH se cree que son mediados principalmente por Factor insulinoide/somatomedina-C (IGF/SmC). Al tas concentraciones de este factor se han documentado en pacientes con acromegalia y correlacionan clínicamente con el grado y severi-- dad de la enfermedad (43).

A continuación se agrupan las manifestaciones más comunes (2,41,42, 44):

a) Alteraciones Morfológicas: Se deben al crecimiento excesivo de-

los tejidos óseo y blando. Su presentación es en el 100% de los casos. Las manifestaciones en cara son prominencia de los arcos supraorbitarios, prognatismo, crecimiento nasal, diastema. En manos y pies existe ensanchamiento, con dedos cuadrados y en "punta de flecha", manos en azadón. También puede ser notorio el aumento en los senos frontales, etmoidales y mastoideos.

b) Piel y Tejidos Blandos: La piel se encuentra muy engrosada, con pliegues prominentes, arrugas, lesiones papilomatosas denominadas - fibromata mollusca, hiperpigmentación de la piel y acantosis nigricans, el pelo generalmente es grueso. También se encuentra crecimiento de las glándulas sudoríparas y sebáceas, que se traduce en - seborrea e hiperhidrosis (56 a 88%). En cara, además se observan - labios gruesos y macroglosia.

c) Oseas y Articulares: Existen lesiones degenerativas, principalmente en vértebras y cadera. Las vértebras presentan aspecto cuadrangular, con cifosis torácica, tórax en tonel, con fibrosis de ligamentos y cápsulas.

d) Cardiovasculares (16 a 34%): Alrededor del 28% de los pacientes cursan con hipertensión arterial; hay cardiomegalia como resultado de la acción de GH y de la hipertensión arterial. Las fibras miocárdicas están engrosadas y separadas por fibrosis intersticial, -- con lo que se favorece la miocardioesclerosis y la isquemia. Pueden presentarse también insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, - coronariopatía.

e) Visceromegalia: Como sucede con el corazón otros órganos presentan también crecimiento excesivo, como el hígado, bazo, páncreas, - tiroides, paratiroides, colon. También existe crecimiento de los ri

iones, e incremento en la reabsorción tubular de glucosa y fosfato.

f) Neuropatía Periférica (46 a 70%): Se presentan compresiones nerviosas consecutivas al crecimiento excesivo de tejidos blandos y óseos, como por ejemplo síndrome del canal del carpo, síndrome del extensor del pulgar. Otros cambios son el crecimiento del tronco nervioso con aumento del tejido fibroso perineural y endoneural, lo que los hace palpables al examen físico; también se han reportado desmielinización segmentaria y acumulación de mucopolisacáridos y colágena. Las manifestaciones de lo anterior son las parestesias y acropaestesias (20%).

g) Alteraciones Metabólicas: Se presenta intolerancia a la glucosa en aprox. el 50% de los acromegálicos, pero la diabetes mellitus solamente ocurre en 10 a 15%. Aún en pacientes con respuesta normal a la curva de tolerancia, la respuesta insulínica está aumentada indicando resistencia insulínica (45). A nivel del metabolismo mineral la hormona aumenta la resorción tubular de fosfato que provoca hiperfosfatemia moderada. Sobre el metabolismo del calcio, la GH provoca un aumento en la absorción intestinal e hipercalciuria en las dos terceras partes de los pacientes por aumento del filtrado glomerular y efecto directo sobre los túbulos renales. También existe un aumento en la formación y reabsorción ósea.

h) Endócrinas: Algunas de las manifestaciones endócrinas se deben al deterioro de la función restante hipofisaria por destrucción -- compresiva del tejido vecino al tumor. Las gonadotropinas son las primeras hormonas que se afectan por compresión, pero también puede haber pérdida de la secreción hipofisaria de tirotropina y corticotropina, manifestadas por amenorrea, cierto grado de hipogonadismo -- algunos datos de hipotiroidismo secundario y síntomas generales como astenia y adinamia.

Existe hiperplasia tiroidea, generalmente moderada, hasta en 25% de los acromegálicos, aumento del aclaramiento renal del Iodo y disminución de la TBG. La hiperprolactinemia es un fenómeno frecuente, que junto con el hipogonadismo afecta al 40% de las mujeres, aunque pueden presentarse alteraciones menstruales en 52 a 77% y galactorrea en el 15%. El 27 a 46% de los hombres presenta impotencia.

i) Manifestaciones por Compresión: La cefalalgia aparecen en 65% de los pacientes, no suele guardar relación con el tamaño tumoral. Las afecciones visuales son frecuentes, casi siempre se trata de hemianopsia bitemporal por compresión quiasmática, aunque en ocasiones puede reducirse a un sólo cuadrante temporal superior. La compresión hipotalámica es poco frecuente, pudiendo ocasionar trastornos del apetito, del sueño y de la temperatura corporal. Es muy raro que se produzca un síndrome de hipertensión intracraneal.

j) Otras: incluyen a la miopatía, con aumento de la masa muscular, histológicamente hay hipertrofia de las fibras tipo I y atrofia de las tipo II; es frecuente la debilidad muscular proximal y disminución de la tolerancia al ejercicio. Otras alteraciones son las depresivas y el hirsutismo.

DIAGNOSTICO:

Quando el diagnóstico de acromegalia se establece, el tumor hipofisario con frecuencia es grande, más del 50% de los adenomas son mayores al centímetro, es decir, clasificados como macroadenomas(46). El diagnóstico de la acromegalia de largo evolución es muy sencillo, generalmente se hace de visu. Además del examen clínico completo en la búsqueda de todas las manifestaciones señaladas, el protocolo de estudio debe incluir, particularmente química sanguínea, con curva de glucemia, valoración de hiperfosfatemia e hipercalcio-

ria.

Determinaciones Basales:

El método diagnóstico más importante es la determinación basal y -- tras estímulo de la GH. Valores basales de GH por arriba de 15 ng/ml son cifras de sospecha, especialmente si ocurren en 3 o más de-- terminaciones. Las concentraciones de GH en acromegálicos pueden - variar de los límites normales a 1000 ng/ml, pudiendo haber cambios durante el día. El pico de secreción asociado al sueño está ausen- te. No siempre es posible establecer correlación entre las concen- traciones de GH y la severidad de la enfermedad. El estado funcio- nal del resto de hormonas hipofisarias, al menos PRL, FSH, LH, de- berá investigarse.

La medición de somatomedinas puede ser de utilidad, ya que la IGF- I puede encontrarse aumentada. Barkan (43) ha demostrado que exis- te correlación entre el promedio de las concentraciones de 24 hs de la GH y de la IGF-I/SmC y que la determinación de esta somatomedina es un indicador seguro de la secreción de GH y puede usarse para el diagnóstico de la acromegalia activa.

Pruebas Dinámicas:

Quando se tiene la sospecha de acromegalia, deberán de realizarse - pruebas de estimulación e inhibición. La prueba de sobrecarga con- 75 o 100 g de glucosa, puede mostrar falta de secreción de la GH. - Con esta prueba se esperan normalmente valores inferiores a 5 ng/ml, valores más altos son sugestivos de acromegalia, pudiendo incluso - presentarse una respuesta paradójica.

También se observan en la acromegalia muchas respuestas inadecuadas a diferentes sustancias, que en condiciones normales no son estí- mulantes de la secreción de GH. La prueba de estimulación de TRH - es de mucho valor, Más del 50% de los pacientes con acromegalia res

ponden paradójicamente al TRH, duplicando los valores basales, ellos generalmente tienen mejor pronóstico que los que no lo hacen. De la misma forma existe una respuesta inadecuada al GnRH en la mitad aproximadamente de los acromegálicos.

Otras pruebas de supresión paradójica de GH son la de la levodopa, dopamina, apomorfina y bromocriptina, ésta última se considera positiva cuando arbitrariamente se presenta una reducción de más de 35% del valor basal y puede ser de ayuda para la elección del tratamiento (2,44).

Recientemente se ha valorado la prueba de reserva de GH utilizando hp GRF 1-44 amida (factor liberador pancreático de la hormona de crecimiento) que tiene acción directa sobre el tejido adenomatoso, provocando una respuesta retardada (47).

Radiología:

Las radiografías de cráneo pueden mostrar crecimiento y destrucción de la silla turca, engrosamiento del calvario, prominencia de los senos frontales, aumento de volumen del macizo facial y prognatismo. En las manos se aprecia marcado engrosamiento de los tejidos blandos, hay ensanchamiento de los huesos y reacción perióstica. También se pueden encontrar pequeños osteofitos y a nivel de las falanges terminales se aprecian espolones. En los pies, hay aumento de los espacios articulares, la trabeculación ósea está aumentada, particularmente en los extremos de los metatarsianos los cuales parecen poróticos, las diáfisis son estrechas y densas con una súbita transición entre la diáfisis y la epífisis (41).

Localización del tumor: La localización del tumor, por lo general es directa, en la radiografía simple de cráneo se puede advertir a-

grandamiento de la silla turca en el 90% de los casos.

En casi todos los enfermos es posible localizar y evaluar las dimensiones del tumor por medio de la tomografía computarizada de alta resolución; 90% de los enfermos tienen tumores mayores de 1 cm de diámetro que se visualizan en forma fácil. No obstante, la tomografía tiene algunas limitaciones, especialmente en las lesiones pequeñas. Teóricamente, la Imagen de resonancia magnética (MRI) - presenta algunas ventajas sobre la tomografía, como la no utilización de medio de contraste. Diversos trabajos han señalado que la MRI es superior a la tomografía en la detección de microadenomas - pequeños y debe de ser de elección para los adenomas con sospecha de extensión extrasellar (14).

TRATAMIENTO:

El tratamiento de la acromegalia tiene como metas la eliminación o destrucción del tumor hipofisario, la corrección de la hipersecreción de GH y la conservación de la función normal de la adenohipófisis y neurohipófisis. Aunque existen varios criterios para -- considerar una respuesta adecuada al tratamiento, la mayoría de -- los autores aceptan que las cifras basales de GH menores de 5 ng/ml denotan la normalización de su secreción.

A) TRATAMIENTO MEDICO:

El tratamiento médico de la acromegalia no ha producido resultados satisfactorios. Los estrógenos, medroxiprogesterona, agentes alfa-adrenérgicos, cyproheptadina y clorpromazina se han utilizado inefectivamente. Por el contrario, los agentes dopaminérgicos, -- particularmente la bromocriptina, suprimen a la GH y producen buena respuesta terapéutica (46).

Desde 1974 se ha reportado que la bromocriptina disminuye las concentraciones de GH en pacientes acromegálicos. Muchos trabajos han señalado que la administración crónica de bromocriptina (más de 6 meses), en dosis de 20 mg/día o más, provoca una supresión significativa de la GH, aunque raramente menor a los 5 ng/ml. También se han reportado mejoría de las manifestaciones clínicas, disminución de la excreción urinaria de hidroxiprolina, del metabolismo de la glucosa, de la hiperprolactinemia y ocasionalmente de las alteraciones visuales (15,48).

En términos generales, aproximadamente 70% de los pacientes tratados con bromocriptina tienen reducción de las concentraciones de GH. La mejoría clínica ocurre en el 70 a 92% de estos pacientes, aunque existen estudios cuyos resultados son muy desalentadores (15).

Debe considerarse a la bromocriptina como un medicamento efectivo para el tratamiento de la acromegalia, pero debe administrarse como tratamiento complementario al quirúrgico. Las dosis más efectivas de bromocriptina parecen ser de 20 mg al día, algunos pacientes requieren cantidades mayores para el control de su enfermedad, desafortunadamente las dosis altas se asocian a la presentación de efectos adversos. Por otra parte la bromocriptina depot no ha mejorado los resultados (32).

Somatostatina:

La somatostatina, una hormona aislada del hipotálamo como inhibidor de la GH, es liberada a la circulación porta-hipofisaria y de esta manera influye sobre el somatotropo. La infusión intravenosa de somatostatina suprime la liberación de la GH. Es por esto, que se ha probado a la somatostatina como tratamiento de la acromegalia. Desafortunadamente, la vida media de la somatostatina es muy corta-

(sólo minutos) y disminuye en forma importante la liberación de varias hormonas incluyendo a la insulina, glucagon y gastrina (46,49-51).

Desde 1974 se han descrito la normalización en las concentraciones de GH en pacientes con acromegalia con infusión de somatostatina, - no obstante por su corta vida media y la falta de selectividad en sus acciones, su utilización no ha sido práctica. Recientemente se ha descrito un análogo de larga acción, el SMS 201-995, que es un péptido de 8 aminoácidos con un puente disulfuro. Este compuesto tiene una vida media de aproximadamente 120 min cuando se administra por vía subcutánea y es 40 a 50 veces más potente para suprimir a la GH en relación a la insulina (52).

Los reportes del uso de somatostatina en pacientes acromegálicos -- han señalado buenos resultados en pacientes tratados a largo plazo (más de 7 meses) en dosis divididas de 100-300 mcg/día. Varios trabajos yhan documentado la respuesta de GH a una, dos o tres aplicaciones de somatostatina en 24 hs. No obstante Comi (53) ha indicado que la somatostatina produce una disminución con frecuencia no sostenida de la GH, a pesar de su aplicación cada 8 hs, por lo cual la insuficiente duración del efecto puede limitar su eficacia.

Los beneficios clínicos de la utilización de somatostatina en la acromegalia se han señalado de acuerdo a varios trabajos en 50 a --- 100% de los casos, presentándose mínimos efectos adversos (54,55).- La reducción del tamaño tumoral ha ocurrido en aproximadamente 30% (56). En el estudio de Chiodini (57) se compara a la somatostatina (SMS 201-995) con la bromocriptina y se concluye que la primera es más efectiva que la bromocriptina para disminuir las concentraciones de GH, pudiendo ambas drogas ser complementarias en el tratamiento de la acromegalia, y especialmente cuando otros métodos han re--

sultado inefectivos.

B) TRATAMIENTO QUIRURGICO:

Parece estar fuera de duda que el tratamiento más adecuado, siempre que sea posible, es la cirugía transesfenoidal. Este tipo de cirugía, cuando el paciente ha sido bien seleccionado ofrece los mejores resultados. Si las dimensiones del tumor son tales que la cirugía por vía transesfenoidal no es adecuada para lograr una resección completa, se utiliza la vía transfrontal. Sin embargo, ambos procedimientos tienen un porcentaje elevado de recurrencia.

Las diversas estadísticas existentes sobre resultados quirúrgicos son muy variables, dependiendo ello de la habilidad del cirujano, de la adecuada selección de los pacientes y de los criterios para considerar curación. Los mejores resultados se obtienen con los tumores pequeños y en aquellos de mayor tamaño pero localizados en la silla turca o con crecimiento hacia el seno esfenoidal. En los grandes tumores o en aquellos que presenten expansión suprasellar, los resultados son mucho más pobres, siendo en muchas ocasiones imposible su extirpación completa.

Los resultados en las series publicadas señalan curación para los microadenomas de 76 a 97% y para los adenomas invasivos de 22 a 90% (58,59). Para éste último grupo, en el reporte de Arafah (60) la curación fué más baja aún, del 14%. A nivel nacional, el grupo de Loyo y cols (61) ha informado de curación de 87.5 y 28.5% de los casos respectivamente.

Por otra parte, la recurrencia puede ser tan elevada como del 50%, y aproximadamente 15 a 20% de los pacientes presentan hipofunción residual. En los casos con expansión suprasellar importante, con o-

sin afección visual, se ha recurrido a la vía frontal. Lógicamente su riesgo es mayor y los resultados funcionales menos brillantes.

C) RADIOTERAPIA:

Actualmente la radioterapia se emplea generalmente como tratamiento complementario después de la cirugía, para detener el crecimiento del adenoma que ha sido incompletamente resecado o como tratamiento inicial para macroadenomas sin alteraciones visuales severas (62).

Puede utilizarse la radioterapia convencional o con acelerador lineal de protones. Con la convencional cabe esperar normalizar la GH en uno de cada tres enfermos, la mortalidad es nula y su morbilidad es escasa, siendo infrecuente que ocasione un hipopituitarismo posterior. La radioterapia de supervoltaje ha sido el tratamiento común de los macroadenomas por más de dos décadas, porque su eficacia para reducir las manifestaciones neurológicas es alta. Con el acelerador de protones la GH se normaliza en 2 de cada 3 enfermos, pero su morbilidad es mayor, dando hipopituitarismo en el 20% de los casos, y a veces, alteraciones visuales.

La radioterapia ya sea convencional o con supervoltaje, o particularmente pesadas es efectiva a largo plazo, después de 5 o 10 años, en 80 a 90% de los casos. La radioterapia con haz de protones es efectiva a menor plazo pero su morbilidad es mayor.

Por efecto de la radioterapia se han reportado deficiencias adrenales, tiroideas y gonadales en 67, 55 y 67% de los pacientes con tratamiento quirúrgico previo en 4.2 años de observación, y en 55, 15 y 50% sin tratamiento quirúrgico (62,63).

COMPLICACIONES QUIRURGICAS

La cirugía transesfenoidal realizada por manos experimentadas tiene una morbi-mortalidad aceptable. En el cuadro II podemos observar - la frecuencia con que se presentan las complicaciones quirúrgicas - (39,64,65).

De acuerdo al reporte de Black (64), la mortalidad debida a la cirugía transesfenoidal es menor al 1%. Las causas de muerte son por - lesión hipotalámica, hematomas intracraneales, neuroinfecciones o - lesiones vasculares.

Dentro de las principales complicaciones se encuentran:

La rinorrea del LCR se ha reportado con incidencia variable, de 2 a 4% (64,65), su presentación es mayor cuando se trata de macroadenomas y su manejo puede requerir reintervención. El deterioro visual y la parálisis del N. Oculomotor ocurren con una frecuencia menor - al 2%, también pueden haber complicaciones visuales por problemas - hemorrágicos o lesión directa a otros nervios como el abductor.

Los problemas nasales probablemente produzcan las complicaciones -- más comunes, especialmente la sinusitis (2-15%), la epistaxis (0.8%), la fractura palatina (menos 1%) y la perforación septal (1%). Por otra parte las complicaciones vasculares son generalmente secundarias a alteraciones anatómicas (64,66).

Otras complicaciones más comunes son la meningitis, los estados con fusionales (hidrocefalia, alteraciones hidroelectrolíticas e hipota lámicas), y otros problemas médicos (trombosis venosa, embolia pulmonar, etc).

HIPOFUNCION POSTQUIRURGICA

La diabetes insípida es una complicación neuroquirúrgica frecuente, los reportes varían del 3 al 45%; esta variación, probablemente entre otras razones se debe a los criterios empleados para su diagnóstico. A nivel nacional, se ha señalado que la frecuencia para la diabetes insípida permanente es mucho menor (3.8%) (67,68).

La presentación de la diabetes insípida puede depender de la extensión de la cirugía, sin embargo, no existe evidencia firme de correlación con el tamaño o tipo tumoral. Se ha citado que para la producción de diabetes insípida permanente es necesaria la sección del tallo de la hipófisis a nivel de la eminencia media, en virtud de que es difícil que esto se efectúe, a riesgo de provocar irritación hipotalámica, podría explicarse la frecuencia baja de diabetes insípida permanente, además de que en la mayoría de los casos solo se realiza adenomectomía, por otra parte la manipulación del tallo y la tracción de la hipófisis durante el acto quirúrgico, son suficientes para alterar la secreción de la hormona antidiurética y causar diabetes insípida transitoria (68).

La función adenohipofisaria preoperatoria es probablemente el parámetro más importante para predecir la función postquirúrgica. La cirugía de los macroadenomas produce un mayor deterioro de la función. Nelson (69) ha informado en su trabajo de función postquirúrgica de tumores hipofisarios, que se conserva la función en el 78%, produciéndose mejoría del déficit preoperatorios en 33% de los casos. Otros trabajos también han señalado la recuperación de la función después del acto quirúrgico, lo que parece sugerir que la deficiencia endócrina puede deberse a compresión reversible de tejido sano o a daño en las comunicaciones hipotalámico-hipofisarias (70).

Del estudio de Morán (68) se obtuvieron las siguientes frecuencias de afección hipofisiaria postquirúrgica: hipotiroidismo secundario 29%, insuficiencia suprarrenal en 26% e hipogonadismo en 22%, en la mayor parte de los cuales ya estaba presente antes de la cirugía. Los resultados para el caso específico del tratamiento quirúrgico de los prolactinomas fueron 15, 18 y 17% respectivamente, además de alteración de la secreción de GH en el 23% (71). La presentación del panhipopituitarismo parece menor al 1% (64).

CUADRO No. 1 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA EN PROLACTINOMAS.

AUTOR	N	BUENO (%)	MALO (%)
<u>MICROPROLACTINOMA:</u>			
Kleinberg	15	15 (100)	0
Corenblum	49	48 (97.8)	1 (2.2)
Moriondo	36	36 (100)	0
C.M.R.	69	44 (63.8)	25 (36.2)
H.G.M.	29	24 (82.75)	5 (17.5)
<u>MACROPROLACTINOMAS:</u>			
Bergh	7	6 (85.7)	1 (14.3)
Corenblum	16	11 (68.8)	5 (31.2)
Chiodini	15	10 (66.7)	5 (33.3)
Molitch	27	18 (67)	9 (33)
Liuzzi	38	30 (79)	8 (21)
C.M.R.	4	2 (50)	2 (50)
H.G.M.	8	5 (62.5)	3 (37.5)

CUADRO No. II

COMPLICACIONES QUIRURGICAS EN CASOS DE
TUMOR HIPOFISIARIO.

	I.N.N.S.Z. (%)	H.G.M.C.M.R. (%)	BLACK (%)
Número de Observaciones:	n: 49	n: 74	n:255
Neuroinfección:	6.1	5.4	0.4
Fístula de L.C.R.:	4.1	21.6	2.7
Perforación Septal:	4.1		
Sinusitis:	2.0		1.2
Alteraciones Visuales:		2.7	
Alteraciones Olfativas:		8.1	
Lesión del III Par:	2.0		
Hidrocefalia:			0.4
Otras:			0.4
Mortalidad:	5		1

JUSTIFICACION

De acuerdo a lo expresado en la parte de introducción de este trabajo, los tumores hipofisarios constituyen una entidad común dentro del campo neuro-endocrinológico. El manejo de esta patología - fué durante muchos años eminentemente quirúrgico, sin embargo, durante la presente década la utilidad de este procedimiento se ha cuestionado, entre otras razones por su alta frecuencia de fracaso y de recurrencia.

La elevada frecuencia de pacientes con adenomas productores de hormona de crecimiento o prolactina que acuden al Servicio de Endocrinología del Hospital General de México, S.Sa., ha creado la necesidad de valorar extensamente las alternativas de tratamiento para este problema. Las condiciones y recursos de nuestra institución - han orientado principalmente a una conducta quirúrgica. Es por esto, que con esta investigación se pretende realizar una evaluación funcional hipofisaria post-quirúrgica, y así, con precisión establecer la frecuencia del éxito y fracaso quirúrgico y la frecuencia de las complicaciones de este procedimiento, especialmente la hipofunción residual.

Con los resultados de este trabajo se podrá concluir sobre la utilidad del manejo quirúrgico para los tumores hipofisarios hiperfuncionantes y se podrán obtener criterios para una mejor elección de tratamiento.

H I P O T E S I S

- DE ACUERDO A LA FRECUENCIA DE CURACION, RECURRENCIA E HIPOFUNCION RESIDUAL, EL MANEJO QUIRURGICO NO ES EL TRATAMIENTO IDONEO PARA LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS HIPERUNCIONANTES (PROLACTINOMA Y SOMATOTROPINOMA).

OBJETIVOS

- 1) ESTABLECER LA FRECUENCIA DE "CURACION" Y "FRACASO" DEL TRATAMIENTO NEUROQUIRURGICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS HIPER--
FUNCIONANTES.

- 2) VALORAR A DIFERENTES TIEMPOS LA FUNCION RESIDUAL, ADENO Y NEU
ROHIPOFISIARIA, DE LOS PACIENTES CON SOMATOTROPINOMAS Y PRO--
LACTINOMAS EN LA ETAPA POST-QUIRURGICA.

MATERIAL Y METODOS

Material Clínico:

Se estudiaron a un grupo de 73 pacientes con diagnóstico clínico, hormonal y por gabinete de tumor hipofisiario productor de hormona de crecimiento (GH) y/o prolactina (PRL).

Para ser incluidos en este trabajo los pacientes deberfan tener entre 20 y 50 años de edad, concentraciones hormonales hipofisiarias basales dentro de límites normales, con excepción de la hormona implicada, es decir, PRL en los prolactinomas y GH en los somatotropinomas. Se excluyeron de este estudio a los pacientes que no cumplan los criterios anteriores, aquellos con alteraciones glandulares extrahipofisiarias y a los manejados con radioterapia adicional. Los criterios de eliminación fueron la administración de medicamentos que alteran la función hipotálamo-hipofisiaria durante la etapa postoperatoria.

39 pacientes presentaron prolactinoma, con edad promedio de 25.2 ± 5.3 años, 36 fueron del sexo femenino y 3 del sexo masculino. De este producto 24 pacientes tuvieron microprolactinoma y 15 pacientes macroprolactinoma. Fueron 6 pacientes con tamaño tumoral grado I de acuerdo a la clasificación de Vezina (2), 18 pacientes grado II, 10 pacientes grado III y 15 grado IV.

En el resto de los pacientes, es decir 34, correspondieron a somatotropinomas, con edad promedio de 29.9 ± 10.6 años, 13 eran mujeres y 21 hombres, 22 de los 34 pacientes presentaron microsomatotropinoma y 12 macrosomatotropinoma, en 5 pacientes el grado tumoral fué I, en 17 grado II, en 9 grado III y en 3 grado IV.

Diseño Experimental:

A todos los pacientes se les sometió a cirugía, la vía de abordaje en cada caso se seleccionó según la extensión y la localización tumoral, en general los microadenomas se intervinieron por vía transesfenoidal y los macroadenomas por vía transcraneal.

Se estudiaron a los pacientes tanto en la etapa preoperatoria (basal), como en el postoperatorio, en los días 2,30,60 y 90. Se valoró la función adenohipofisaria determinando las concentraciones séricas de GH, PRL, Tirotrófina (TSH), hormona estimulante del folículo (FSH) y luteinizante (LH), y de manera indirecta la función neurohipofisaria determinando el volumen y la densidad urinaria.

Las determinaciones hormonales se efectuaron por el método de radioinmunoanálisis de doble anticuerpo, mediante estuches comerciales, con coeficiente intra e interensayo de 5%.

Los parámetros y variables fueron:

- PRL	Normal: 0 - 20 ng/ml
- G.H.	0 - 10 ng/ml
- F.S.H.	6 - 12 mU/ml*
- L.H.	8 - 18 mU/ml*
- T.S.H.	0.5 - 5 mcU/ml
- Volumen urinario por hora	30 - 100 ml/h.
- Densidad urinaria	1.014 - 1.028

* Variable dependiendo del estado menstrual.

Se consideró:

Curación: Si las concentraciones de PRL post-cirugía (en los pacientes intervenidos por prolactinoma) o de GH (en los pacientes con somatotropinomas) se normalizaron.

Fracaso quirúrgico: cuando persistió en el postoperatorio hiperprolactinemia o hipersomatotropinemia, para los prolactinomas y somatotropinomas respectivamente.

Hipofunción: cuando las concentraciones hormonales post-cirugía -- eran inferiores a los valores normales.

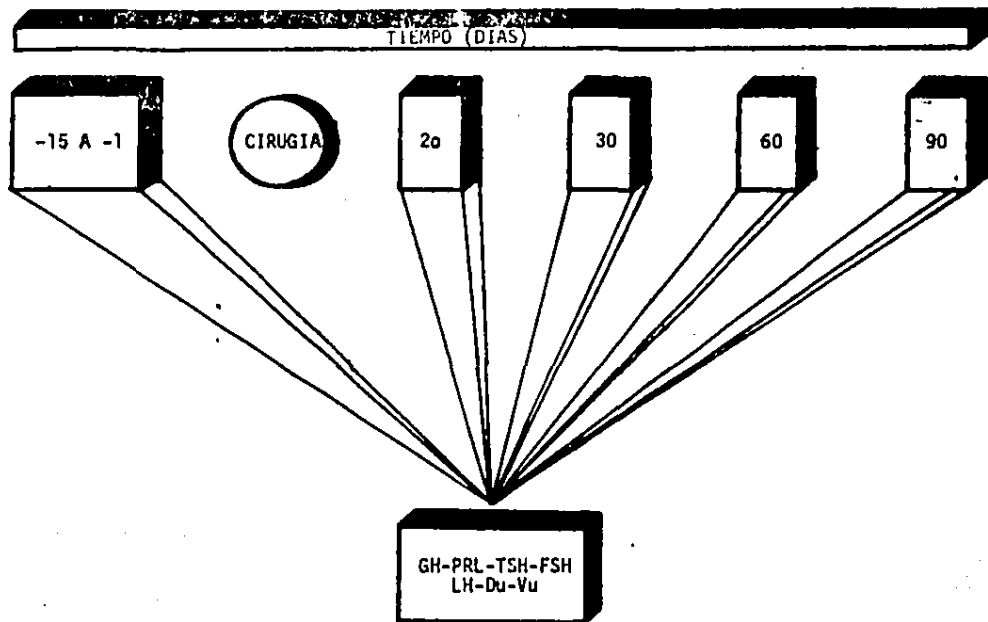
Análisis Estadístico:

Promedio, desviación y error estándar: para la edad, concentraciones hormonales pre y postoperatorias.

Frecuencias y porcentajes: para establecer eufunción e hipofunción.

Prueba T pareada y Análisis de Varianza: para establecer la relación entre función pre y postoperatoria.

DISEÑO EXPERIMENTAL



RESULTADOS:

La primera parte de este trabajo pretende determinar la utilidad del tratamiento quirúrgico en los tumores productores de hormona de crecimiento y prolactina. Así, de manera global encontramos -- qué para los pacientes con prolactinomas, la PRL desciende de manera significativa ($p < 0.005$) al 20. día del postoperatorio de un promedio de 93.4 a 46.5 ng/ml, con un discreto incremento en las concentraciones posteriores de los días 30, 50, 90, que no varía significativamente en relación al 20. día (Gráfica No. 1). Los promedios de todas las determinaciones postquirúrgicas son superiores a los valores normales. Las concentraciones de GH en los pacientes con acromegalia también mostraron descenso significativo en las de terminaciones de la etapa postquirúrgica.

Si se analizan estos mismos resultados en función del tamaño tumoral, observamos que la reducción de la PRL en los microprolactinomas efectivamente presenta un descenso significativo. En los macroprolactinomas la PRL disminuyó de 157.4 a 75.6 ng/ml ($p > 0.05$) -- lo que representa el 51.8% (Cuadro no. III).

También se encontraron diferencias en relación al tamaño de los adenomas productores de GH. Las concentraciones de esta hormona -- descendieron en los microadenomas de 34.1 a 27.4 ng/ml ($p > 0.05$) y en los macroadenomas de 58.7 a 38.1 ng/ml al 20. día ($p < 0.05$). -- Entre las diferentes concentraciones hormonales promedio de la etapa postoperatoria no hubo diferencias estadísticamente significativas (Cuadro No. IV). Por otra parte, aunque existieron diferencias en las concentraciones de GH relacionadas al sexo, no tuvieron valor estadístico.

El exámen particular de los casos, en base a los criterios expresados sobre curación y fracaso quirúrgico nos señala que el fracaso en general para ambos grupos de tumores hiperfuncionantes es de -- 72.6%, específicamente para los prolactinomas fué de 69.2% y para los somatotropinomas de 76%. El menor fracaso se logró con los microprolactinomas siendo del 54% y el mayor fué para los macroprolactinomas que llegó al 93.3%. Para los micro y macrotumores productores de GH fué de 77 y 75% respectivamente (Gráfica No. 2).

Función Residual:

Los resultados sobre la función residual son los siguientes: Las gráficas 4 y 5 nos señalan a los pacientes con prolactinomas-- y somatotropinomas manejados quirúrgicamente y con función hipofisiaria postquirúrgica normal. El perfil hipofisiario de las 4 determinaciones de esta etapa, es decir en los días 2, 30, 60 y 90 - es prácticamente igual, sin diferencias significativas.

La afección de la función adenohipofisiaria con el tratamiento quirúrgico de los prolactinomas varió en relación al tamaño tumoral,-- siendo menor para los microadenomas. En general la función del tirotropo se presentó en el 87. 2%, del gonadotropo en el 82.1% y -- del somatotropo en el 97.4% (Cuadro No. V).

Con los somatotropinomas la mayor deficiencia fué del lactotropo, en contrando concentraciones normales de PRL en el 55.9% de los casos, de TSH en el 85.3%, de LH en el 82.4% y de FSH en el 76.5%. - También en este grupo de tumores la cirugía produce mayores deficiencias cuando se trata de macroadenomas (Cuadro No. VI).

De la función residual de los 4 diferentes tipos tumorales analizados, se puede establecer que los microprolactinomas son el grupo -

en que la función hipofisaria postquirúrgica se encuentra normal con mayor frecuencia. Lo contrario sucede con los macrosomatotropinomas (Gráfica No. 5).

La valoración de la función neurohipofisaria se logró a través de la determinación de la diabetes insípida (Cuadro VII). La presentación de la diabetes insípida transitoria fué de 31.5%, ocurriendo más frecuentemente por la cirugía de los somatotropinomas, 41.5% - de los microadenomas y 50% de los macroadenomas. Sin embargo, la frecuencia de diabetes insípida permanente descendió al 15.1% del total de pacientes, en los micro y macroprolactinomas fué 8.4 y -- 20% y en los micro y macrosomatotropinomas de 18.2 y 16.7% respectivamente.

Resultados Generales:

Se estableció la relación de riesgo de hipofunción hipofisaria -- contra curación quirúrgica y se encontró que con el excepción del grupo de pacientes con microprolactinomas, en donde la curación -- fué del 45.8%, que es superior a la hipofunción residual del 29.2%, en el resto de tipos tumorales, la presentación de hipopituitarismo es más elayada que la de curación, esto fué más evidente para - los macroadenomas productores de PRL, en los que con el tratamiento quirúrgico se logró curación en el 7% y la hipofunción ocurrió con una frecuencia mayor, del 53% (Gráfica No. 6).

Los resultados globales nos indican que se obtuvo curación en el - 27.4% de los pacientes manejados con neurocirugía, por lo tanto el fracaso fué del 72.6%. En el 59% del total de pacientes interve-- nidos se logró conservar la función hipofisaria normal, mientras que en el 41% ocurrió hipofunción residual, que fué panhipopituita

rismo en 6 de 73 pacientes (8.2%), relacionándose con mayor frecuencia al macrosomatotropinoma. La mayor deficiencia parcial fué la neurohipofisiaria, produciéndose diabetes insípida permanente en el 15.1% de los casos, le siguieron en orden descendiente de frecuencia la deficiencia de gonadotropinas 12.3% y del tiotropo en el 5.5% (Cuadro IX).

CUADRO No. III CONCENTRACIONES DE PRL SERICA EN PACIENTES CON PROLACTINOMA

	BASAL (ng/ml)	2o. DIA (ng/ml)	30. DIA (ng/ml)	60. DIA (ng/ml)	90. DIA (ng/ml)
MICROPROLACTINOMA (n: 24)	\bar{x} : 53.54 D.E : 29.6 E.E : 6.0	30.8 * 19.2 3.9	30.57 * 14.78 3.02	31.5 * 17.1 3.5	31.1 * 18.04 3.75
MACROPROLACTINOMA (n: 15)	\bar{x} : 154.4 D.E : 153.8 E.E : 39.7	75.6 40.3 10.4	77.67 56.1 14.5	83.2 55.4 14.3	102.5 109. 28.3
TOTAL (N: 39)	\bar{x} : 93.47 D.E : 108.9 E.E : 17.4	46.5 * 35.6 5.7	48.9 * 42.5 6.81	51.43 * 44.2 7.1	54.93 * 73.9 11.3

\bar{x} : PROMEDIO

D.E: DESVIACION STANDARD

E.E: ERROR STANDARD

* $p < 0.02$

CUADRO No. IV CONCENTRACIONES DE G.H. EN PACIENTES CON SOMATOTROPINOMA

	BASAL (ng/ml)	2o. DIA (ng/ml)	DIA 30 (ng/ml)	DIA 60 (ng/ml)	DIA 90 (ng/ml)
MICROADENOMAS (n: 22)	\bar{x} : 34.12 D.E : 14.2 E.E : 3.02	27.4 12.6 2.7	25.2 13.9 2.98	29.2 17.3 3.7	27.4 14.2 3.04
MACROADENOMAS (n: 12)	\bar{x} : 58.7 D.E : 41.84 E.E : 12.1	38.1* 26.2 7.6	36.6* 28.5 8.2	35.1* 21.2 6.1	36.1* 24.8 7.2
TOTAL (N: 34)	\bar{x} : 42.49 D.E : 29.6 E.E : 5.1	31.2* 18.9 3.2	29.85* 20.35 3.49	31.26* 18.6 3.2	30.5* 18.8 3.2

\bar{x} PROMEDIO

* $P < 0.05$

D.E. DESVIACION STANDARD

E.E: ERROR STANDARD.

CUADRO No. V * PACIENTES POSTOPERADOS DE PROLACTINOMA CON CONCENTRACIONES HORMONAS NORMALES

MICROPROLACTINOMA n: (24)	PRL n:(%)	T.S.H. n:(%)	L.H. n:(%)	F.S.H. n:(%)	G.H. n:(%)	VOL. Y DENSI- DAD URIN(n%)
20. DIA	9 (37.50)	23 (95.8)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	17 (70.8)
30. DIA	11 (95.8)	22 (91.66)	22 (91.66)	22 (100)	24 (100)	20 (83.3)
60. DIA	11 (45.8)	22 (91.66)	21 (87.5)	21 (87.5)	24 (100)	22 (83.3)
90. DIA	11 (45.8)	22 (91.66)	21 (87.5)	21 (87.5)	24 (100)	22 (83.3)
MACROPROLACTINOMA n: (15)						
20. DIA	1 (6.66)	13 (86.6)	12 (80)	12 (80)	14 (93.3)	9 (60)
30. DIA	1 (6.66)	12 (80)	11 (73.3)	11 (73.3)	14 (93.3)	11 (73.3)
60. DIA	1 (6.66)	12 (80)	11 (73.3)	11 (73.3)	14 (93.3)	12 (80)
90. DIA	1 (6.66)	12 (80)	11 (73.3)	11 (73.3)	14 (93.3)	12 (80)
TOTAL (N: 39)	12 (30.7)	34 (87.2)	32 (82.1)	32 (82.1)	38 (97.4)	34 (87.2)

CUADRO No. VI PACIENTES POSTOPERADOS DE SOMATOTROPINOMA CON CONCENTRACIONES HORMONALES NORMALES

MICROADENOMA (n: 22)	PRL n(%)	TSH n(%)	C.H. n(%)	F.S.H. n(%)	G.H. n(%)	VOL. Y DENSI- DAD URIN(n%)
20. DIA	15 (68.2)	21 (95.5)	18 (81.8)	18 (81.8)	8 (36.4)	9 (40.9)
30. DIA	15 (68.2)	21 (95.5)	19 (86.4)	18 (81.8)	8 (36.4)	14 (63.6)
60. DIA	13 (59.1)	20 (90.9)	19 (86.4)	17 (77.3)	8 (36.4)	17 (77.8)
90. DIA	13 (59.1)	20 (90.9)	19 (86.4)	17 (77.3)	5 (22.7)	18 (81.8)
MACROADENOMA (n: 12)						
20. DIA	7 (58.3)	9 (75)	9 (75)	9 (75)	4 (33.3)	4 (33.3)
30. DIA	7 (58.3)	9 (75)	9 (75)	9 (75)	4 (33.3)	9 (75)
60. DIA	6 (50)	9 (75)	9 (75)	9 (75)	4 (33.3)	10 (83.3)
90. DIA	6 (50)	9 (75)	9 (75)	9 (75)	3 (33.3)	10 (83.3)
TOTAL (n: 34)	19 (55.9)	29 (85.3)	28 (82.4)	26 (76.5)	8 (23.5)	28 (82.4)

CUADRO NO. VII. PRESENTACION DE DIABETES INSIPIDA.

		TRANSITORIA (%)	PERMANENTE (%)
PROLACTINOMA	MICRO	20.8	8.4
	MACRO	20	20
SOMATOTROPINOMA	MICRO	40.9	18.2
	MACRO	50	16.7
TOTAL:		31.5	15.1

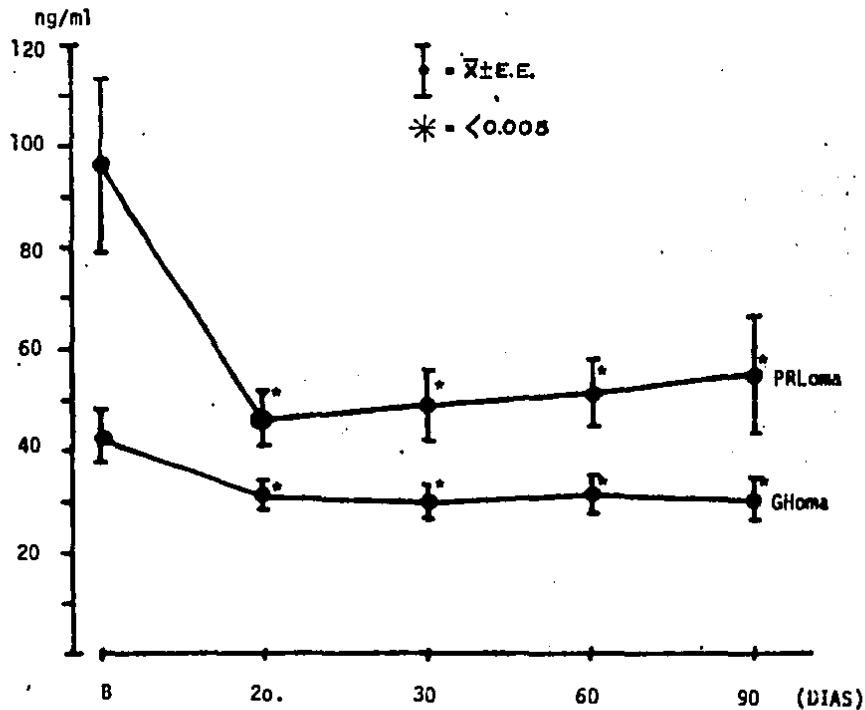
CUADRO NO. VIII. CORRELACION DE CURACION E HIPOFUNCION RESIDUAL.

	"Curación" (%)	Hipofunción Residual (%)	"Fracaso" (%)	Eufunción (%)
MICROPROLACTINOMA	45.8	29.2	54.2	70.8
MACROPROLACTINOMA	6.7	53.3	93.3	46.7
MICROSOMATOTROPINOMA	22.7	45.5	77.3	54.5
MACROSOMATOTROPINOMA	25	41.7	75	58.3
T O T A L:	27.4	41.1	72.6	58.9

CUADRO NO. IX. FUNCION ENDOCRINA POST-QUIRURGICA EN TUMORES HIPDFISIARIOS.

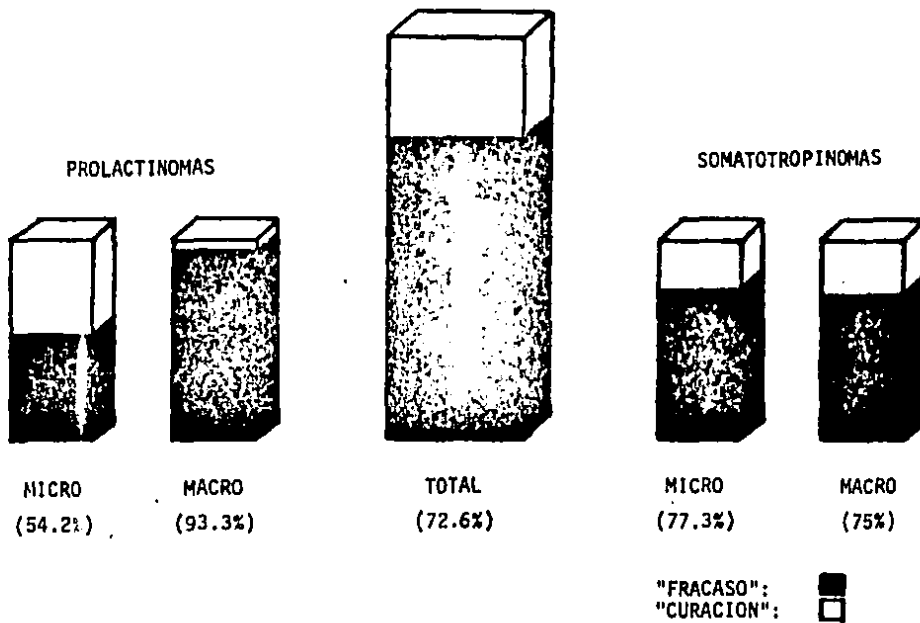
	PROLACTINOMA		SOMATOTROPINOMA		TOTAL
	MICRO (n:24)	MACRO (n:15)	MICRO (n:22)	MACRO (n:12)	
PROLACTINA NORMAL:	11 (45.8%)	1 (6.66%)	13 (59.1%)	4 (33.3%)	29 (39.7%)
SOMATOTROPINA NORMAL:	24 (100%)	14 (93.3%)	5 (22.7%)	3 (25%)	46 (76.9%)
NORMOFUNCION RESIDUAL:	17 (70.8%)	7 (46.7%)	12 (54.5%)	7 (58.3%)	43 (58.9%)
HIPOFUNCION RESIDUAL:	7 (29.2%)	8 (53.3%)	10 (45.5%)	5 (41.7%)	30 (41.1%)
PANHIPOPITUITARISMO:	0	2 (13.3%)	1 (4.4%)	3 (25%)	6 (8.2%)
DEFICIENCIAS PARCIALES:					
- FSH/LH:	3 (12.5%)	2 (13.3%)	4 (18.1%)	0	9 (12.3%)
- TSH	2 (8.3%)	1 (6.6%)	1 (4.4%)	0	4 (5.47%)
- H.A.D.	2 (8.3%)	3 (20%)	4 (18.1%)	2 (16.7%)	11 (15.1%)

GRAFICA NO. 1. VALORES HORMONALES EN SOMATO -
TROPINOMAS Y PROLACTINOMAS



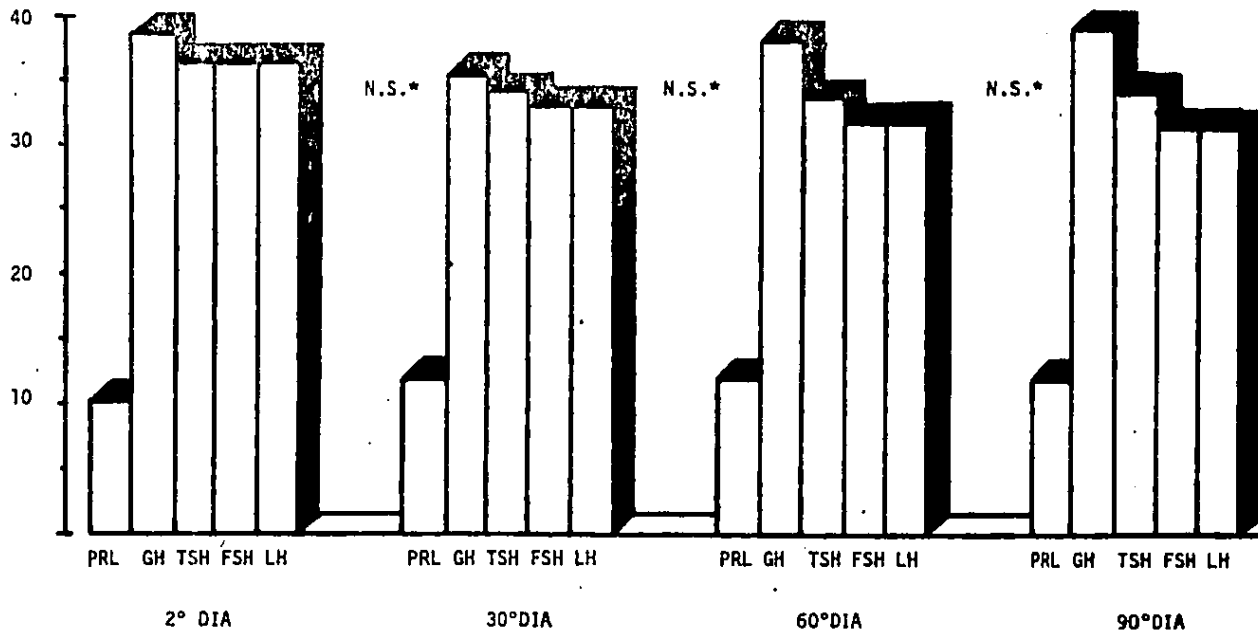
GRAFICA No. 2 SOMATOTROPINOMAS :

**"FRACASO"
QUIRURGICO**



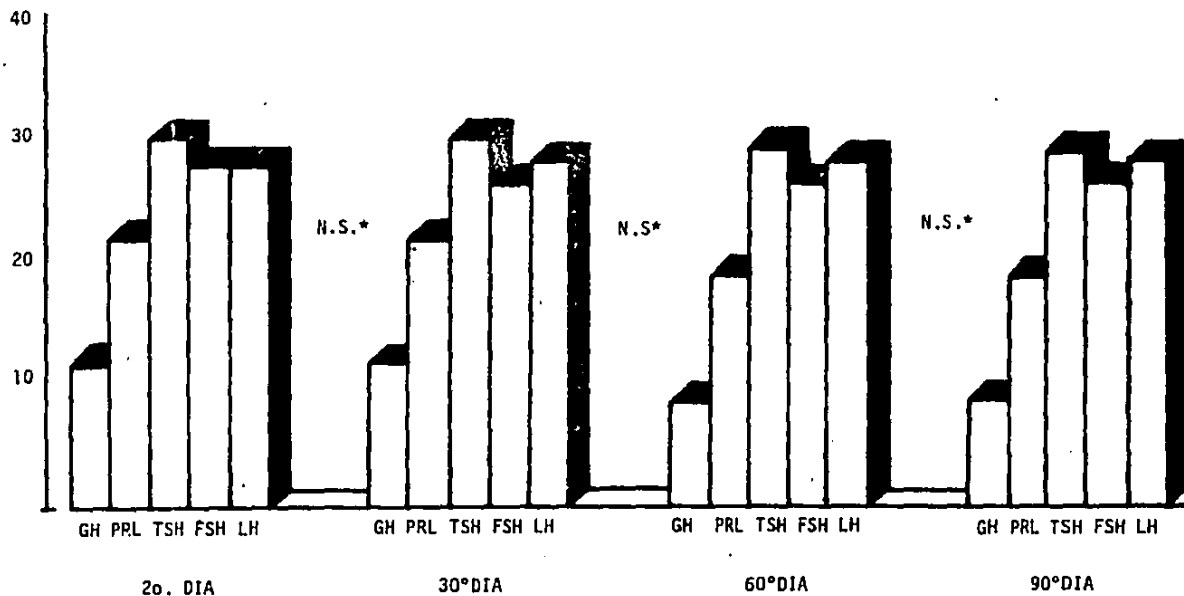
GRAFICA No. 3 PROLACTINOMAS: EVOLUCION HIPOFISIARIA POST CIRUGIA (N= 39)

NUMERO DE PACIENTES CON FUNCION NORMAL

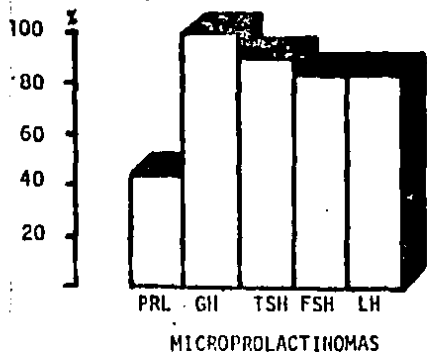


NUMERO DE PACIENTES CON FUNCION NORMAL

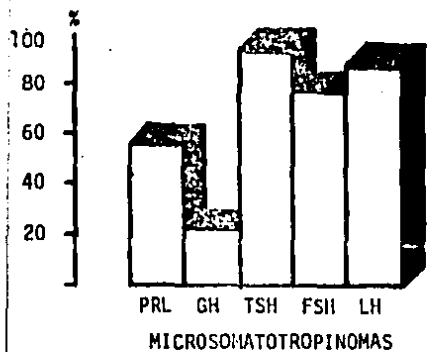
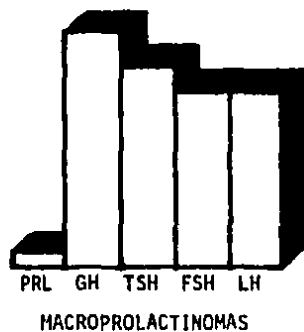
GRAFICA No. 4 SOMATOTROPINOMAS: EVOLUCION FUNCIONAL HIPOFISIARIA —
POST CIRUGIA (N=34)



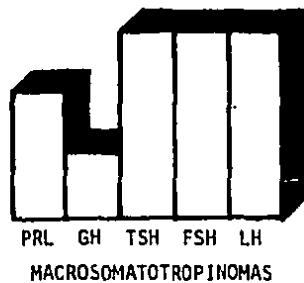
GRAFICA No. 5 FUNCION ADENOHIPOFISIARIA RESIDUAL NORMAL



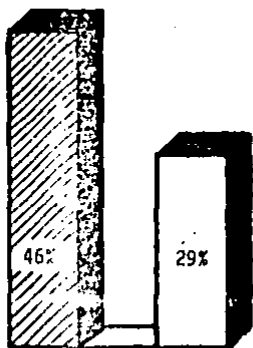
$p < 0.05$



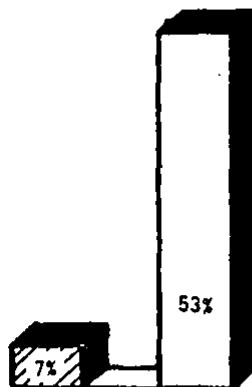
$p < 0.05$



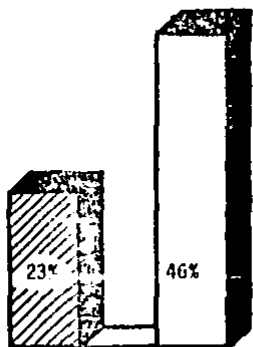
GRAFICA No. 6 CURACION E HIPOFUNCION — HIPOFISIARIA RESIDUAL POST-CIRUGIA



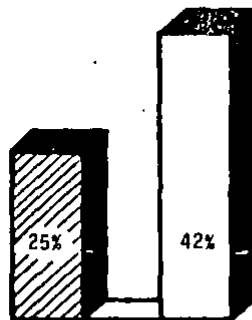
MICROPROLACTINOMAS





MACROPROLACTINOMAS



MICROSOMATOTROPINOMAS



MACROSOMATOTROPINOMAS

"CURACION": 
HIPOFUNCION: 

D I S C U S I O N:

Este trabajo nos ha permitido valorar de una manera integral la utilidad del tratamiento quirúrgico para tumores productores de GH- y PRL, estimando por una parte la curación a través de la normalización de las concentraciones hormonales y por la otra el hipopituitarismo posquirúrgico como una de las complicaciones más importantes de este tipo de tratamiento.

Nuestros resultados nos indican que la cirugía lleva a la curación al 31% de los pacientes con prolactinomas. Como ya se ha señalado por muchas otras investigaciones (13, 37,72), el beneficio quirúrgico está relacionado con el tamaño tumoral y para el microprolactinoma se logró una curación en el 45.8%, mientras que para el macroprolactinoma sólo en el 6.7%. Cuando se comparan los resultados de este trabajo con los de otros publicados, podemos apreciar dentro de un rango de variaciones muy amplio, que la efectividad del tratamiento quirúrgico en nuestro grupo fué menor (Cuadro No.-X) (36-39). Una de las posibles explicaciones para esta desigualdad de resultados, podrian ser los diferentes criterios para considerar curación, aunque en este trabajo se consideró primordialmente la condición hormonal, otros criterios que se han establecido a parte de la normalización de las concentraciones de PRL sérica, son el clínico, la reducción tumoral y la normalización de las funciones hipofisarias restantes (73).

Por otra parte la persistencia de la hiperprolactinemia puede obedecer a las siguientes situaciones: extirpación quirúrgica par---cial, infiltración local a la duramadre, presencia de adenomas multifocales, hiperplasia adenomatosa y causas extrahipofisarias co-

mo la alteración de la regulación hipotalámica (40).

Para los somatotropinomas no se observó correlación entre el porcentaje de curación, el tamaño del adenoma y las concentraciones postoperatorias de GH. Se logró curación en 23.5% de los pacientes acromegálicos intervenidos quirúrgicamente, siendo para los microsomatotropinomas de 22.7% y para los macrosomatotropinomas de 25%. Si bien la experiencia con los macroadenomas concuerda con lo señalado por otras series, nuestros resultados para microsomatotropinoma son inferiores a lo informado por otros grupos, cuyos buenos resultados oscilan entre 77 y 91% (58, 60, 67). No obstante, el informe del I.N.N.S.Z (74) también coincide con un elevado porcentaje de fracaso, aunque merece mención el hecho de que el grupo de médicos neurocirujanos en estas dos instituciones médicas es similar.

Para el grupo anterior de pacientes el criterio de curación también fué la normalización de las concentraciones de GH, considerando como límite superior los 10 ng/ml, en tanto que en otros trabajos este límite se ha establecido en los 5 ng/ml o en base a pruebas dinámicas, además de los parámetros ya señalados para los prolactinomas. Estas pruebas dinámicas aunque son altamente sensibles, son poco específicas, su normalización en el postoperatorio puede no correlacionar con el estado clínico y hormonal (73).

Por las características del trabajo y las condiciones de este hospital, no fué posible realizar seguimientos para determinar la recurrencia de los tumores hipofisarios hiperfuncionantes.

Como factores pronósticos de la recurrencia se ha citado su correlación directa con las concentraciones hormonales en la etapa postoperatoria inmediata, por lo que de acuerdo a este concepto, pudie

ra suponerse que la recurrencia tumoral en el grupo de pacientes - de la presente investigación sería considerable. Sin embargo, de acuerdo a varios trabajos como el de Serri (36) la recurrencia de la hiperprolactinemia no se asocia con la evidencia radiológica de crecimiento tumoral.

Por otra parte, una de las complicaciones más importante de la modalidad de tratamiento quirúrgico para los adenomas hipofisarios-hiperfuncionantes es la afección de la función hipofisaria. Sólo se logró mantener en normofunción postoperatoria al 59% de los pacientes en general, particularmente fué menor afección para los --microadenomas que para los macroadenomas, siendo más evidente esta hipofunción residual para los macroprolactinomas en los que se presentó en el 53%. Así, aunque se ha indicado que se obtiene una mayor frecuencia de curación a expensas de producirse un mayor grado de hipofunción, esta observación no fué corroborada en nuestro trabajo.

Ocurrió panhipopituitarismo en 6 de los 73 pacientes, lo que corresponde al 8%, que es un valor similar a las de otros informes - (69). La mayor frecuencia de esta complicaciones se presentó en los macrotumores, en 5 de los 6 casos.

De las deficiencias parciales postquirúrgicas, la afección del gonadotropo se presentó en el 12.3% y del tirotrópico en el 5.5%, en este último caso, aunque era esperable una disminución significativa de TSH atribuible al trauma quirúrgico, esta situación no se produjo (39, 67-69, 71) (Cuadro No. XI).

En relación a la función neurohipofisaria, la incidencia de diabetes insípida transitoria fué del 31.5% de los casos, evolucionan

do a diabetes insípida permanente el 15%, esta frecuencia es mayor a la reportada por otras series. Los mecanismos probables para la producción de diabetes insípida permanente ya se han citado. Como posible explicación a la diferencia de resultados podría señalarse la divergencia en los criterios utilizados para su diagnóstico, que fueron en este trabajo en base al volumen y densidad urinaria, mientras que otros grupos utilizan como parámetros además del volumen urinario, la osmolaridad sérica y la relación de osmolaridad sérica y osmolaridad urinaria (68, 71, 75).

Merece mención que en este trabajo no se determinó el funcionamiento adrenal mediante determinaciones de ACTH, aunque clínicamente no se observó ningún caso de deficiencia. De la misma manera indicamos que dentro del grupo de complicaciones postquirúrgicas, sólo se valoraron las endocrinológicas (hipofuncionantes) -- presentándose en 30 de 73 pacientes, es decir en el 41.1% a las que pudieran sumarse complicaciones de otro tipo como las neuroinfecciones, fistulas de LCR, perforaciones septales, etc, además de la mortalidad. Datos que en conjunto son superiores al porcentaje de curación quirúrgica, que fué de 27.4%.

Algunos grupos han intentado una clasificación pronóstica que permite evaluar el riesgo quirúrgico contra el beneficio esperado, - por ejemplo, pacientes con alteraciones visuales del tipo de la atrofia óptica no se benefician con el tratamiento quirúrgico y en cambio se someten a un riesgo de morbimortalidad quirúrgica elevada (76).

Finalmente se señalará que la mejor respuesta al tratamiento quirúrgico fué la observado con los microprolactinomas, pero sólo -- llegó al 46%. Wollesen (73), después de una revisión amplia ha -

concluido que la cirugía transesfenoidal es el tratamiento más efectivo para control a largo plazo de los microadenomas productores de PRL, no obstante el tratamiento neurofarmacológico con bromocriptina puede ser superior en cuanto a la presentación de complicaciones, normalización de la función hipofisaria restante y tratamiento del macroprolactinoma. Para los somatotropinomas el panorama es más desalentador en cuanto a posibilidades actuales, ya que si bien los resultados con la cirugía no son todo lo bueno deseables, otras formas de tratamiento son menos prometedoras.

CUADRO NO. X. RESULTADOS DE LA UTILIZACION DE CIRUGIA DE ACUERDO AL TAMAÑO TUMORAL.

	N	BUENO(%)	MALO (%)
<u>MICROPROLACTINOMA:</u>			
Serrí	28	24 (86)	4 (14)
Thomson	61	46 (75)	15 (25)
Saitoh	50	37 (74)	13 (26)
González	41	28 (68)	13 (32)
H.G.M.	24	11 (46)	13 (54)
<u>MACROPROLACTINOMA:</u>			
Serrí	16	5 (31)	11 (69)
Thomson	8	4 (50)	4 (50)
Saitoh	48	9 (18)	39 (82)
González	33	16 (48)	17 (52)
H.G.M.	15	1 (7)	14 (93)

DISEÑO EXPERIMENTAL

CUADRO NO. XI. HIPOFUNCION POST-CIRUGIA EN TUMORES HIPOFISIARIOS

	González (%)	Moran (%)	Pelkonen (%)	Nelson (%)	Zarate (%)	H.G.M.S.S. (%)
Número de Observaciones:	74	100	60	54	52	73
- Panhipopituitarismo:				13.6		8.2
- Hipopituitarismo:	81					41.1
Deficiencia Gonadal:		22	17	4.5		12.3
Deficiencia TSH:		29	15	2.3		5.5
Deficiencia ACTH:		26	18			-
Deficiencia GH:			23			
- Diabetes Insípida:						
Transitoria:			16.6		42.3	31.5
Permanente:	4		6.6		3.8	15.1

CONCLUSIONES

- 1) LA NEUROCIRUGIA DEMOSTRO LLEVAR A UNA "CURACION" A 3 MESES AL - 27.4% DE LOS PROLACTINOMAS Y SOMATOTROPINOMAS.
- 2) EL MAXIMO BENEFICIO QUIRURGICO ES EL OBTENIDO CON LOS MICROPROLACTINOMAS EN EL 45.8%.
- 3) LA HIPOFUNCION RESIDUAL HIPOFISIARIA POST-CIRUGIA SE PRESENTO - EN EL 41% DE LOS PACIENTES, CON UNA FRECUENCIA DE PANHIPOPITUITARISMO DEL 8.2% Y DE DIABETES INSIPIDA PERMANENTE DEL 15.1%.
- 4) LAS DETERMINACIONES HORMONALES AL 2o., 30, 60 y 90 DIAS POST--- CIRUGIA TIENEN VALOR PREDICTIVO DE LA FUNCION HIPOFISIARIA, SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS.
- 5) LA NEUROCIRUGIA NO LA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO IDEAL PARA EL- ADENOMA HIPOFISIARIO HIPERFUNCIONANTE.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Burrow G., Wortzman G., Rewcastle N.B. y cols: Microadenomas - of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. N. Engl. J. Med. 1981; 304:136.
- 2) Daughday W.H: The anterior pituitary. En Williams R.N: Textbook of Endocrinology. 7a. Edición. W.B. Saunders Company, U.S.A., 1985:568.
- 3) Kovacs K, Horvarth E: Pathology of pituitary adenomas. En Given J.R: Hormone Secreting Pituitary Tumors. Year Book Medical Publishers, U.S.A., 1982:97.
- 4) Hankins C.A., Zamani A., Rumbaugh C: Prolactinomas. Clinical -- presentation, radiologic assessment, and therapeutic options. - Invest. Radio1. 1985; 20:245.
- 5) Rodríguez S., Maz J., Zeron J.E. y cols: Importancia clínica de la galactorrea. Ginecol. y Obst. de Méx. 1981; 49:77.
- 6) Barceló B., Lucas T: Hiperprolactinemias. Medicine 1987; 19: -- 1188.
- 7) Blackwell R.E: Diagnosis and management of prolactinoma. Fertil Steril. 1985; 43:5.
- 8) Randall R.V, Scheithauer B.W, Laws E.R. y cols: Pituitary adenomas associated with hyperprolactinemia: A clinical and inmunohistochemical study of 97 patients operated on transsphenoidally. Mayo Clin. Proc. 1980; 60:753.
- 9) Cabeza A., Calarco Z: Prolactina. En Flores F., Cabeza A. En --

doocrinologfa. 2a. Edición, Francisco Méndez Cervantes Editores. México D.F., 1987:73.

- 10) Sowers J.R., McCallun R.W., Hershman J.M. y cols: Comparison of metoclopramide with other dynamics test of prolactin secretion. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1976; 43:679.
- 11) D'Agata R., Aliffi A., Maugeri G. y cols: Dynamics of prolactin release in galactorrhoeic normoprolactinaemic women. Acta Endocrinol. 1982; 101:1.
- 12) Cowden E.A., Thomson J.A., Joyle D. y cols: Test of prolactin secretion in diagnosis of prolactinomas. Lancet 1979; 8127:---1155.
- 13) Hemminghytt S., Kaukhoff R.K., Daniels D.L y cols: Computed tomography study of hormone secreting microadenomas. Radiology - 1983; 146:65.
- 14) Nichold D.A., Laws E.R., Houser W. y cols: Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. Neurosurgery 1988; 22: 380.
- 15) Vance M.L., Evans W.S., Thorner M.O: Bromocriptine. Ann.Intern Med. 1984 100:78.
- 16) Luizzi A., Pallabonzana D., Oppizzi G. y cols: Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment. N.Engl.J.Med. 1985; 313:656.
- 17) Molitch M.E., Elton R., Blackwell R.E y cols: Bromocriptine as primary therapy of prolactin-secreting macroadenomas. Results of prospective multicenter study. J.Clin.Endocrinol.Metab. ---

1985; 60:698.

- 18) Moriondo P, Travaglini P., Nissin M. y cols: Bromocriptine --- treatment of microprolactinoma; evidence of stable prolactine-decrease after drug withdrawal. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1985 60:764.
- 19) Corenblum B., Taylor P: Seguimiento a largo plazo de mujeres - hiperprolactinémicas tratadas con bromocriptina. Fertil. Steril. 1983; 40:596.
- 20) Elizalde L., Basurto L., Sánchez L. y cols: Valoración a largo plazo de prolactinomas tratados con bromocriptina. Primer - Congreso Internacional de Residentes y Ex-Residentes, Hospital General de México S.S. 1988.
- 21) Editorials: Prolactinomas in women: Current therapies. Ann. -- Int. Med. 1983; 99:115.
- 22) Thorner M.O, Perryman R.L., Rogol A.D. y cols: Rapid changes - of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of - bromocriptine. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1981; 53:480.
- 23) Tindall G.T., Kovacs K, Horvath E y cols: Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: A histological, immunocytochemical, ultrastructural and morphometric study. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1982; 55:1178.
- 24) Demura R., Kubo O., Demura H. y cols: Changes in computed tomographic findings in microprolactinoma before and after bromocriptine. Acta Endocrinol. 1985; 110:308.
- 25) Maxon W.S., Dodzinsky M., Handwerker S.H. y cols: Hyperprolactinemic response after bromocriptine withdrawal in women with-

- prolactine-secreting pituitary tumors. *Fertil.Steril.* 1984; - 41:218.
- 26) Basurto L., Elizalde L., Chavira I., Del Villar R., Fanghanel G.: Implicaciones de la suspensión de bromocriptina en forma brusca o paulatina en prolactinomas tratados a largo plazo. - XXVIII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y - Endocrinología, 1988.
- 27) Turkalj I., Brawn P., Krupp P.: Surveillance of bromocriptine - in pregnancy. *JAMA* 1982; 247:1589.
- 28) Gemzell C., Wang C.F.: Outcome of pregnancy in women with pituitary adenomas. *Fertil.Steril.* 1980; 31:363.
- 29) Faglia G., Conti A., Mailland F.: Didydroergocriptine in management of microprolactinomas. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1987; 65:779.
- 30) Bronstein M.D., Cardim C.S., Marino R.: Short term management of macroprolactinomas with new injectable form of bromocriptine. *Surg. Neurol.* 1987; 28:31.
- 31) Benker G., Gieshoff B., Freundlieb O y cols: Parenteral bromocriptine in the treatment of hormonally active pituitary tumours. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 1986; 24:505.
- 32) Grossman A., Ross R., Wass J.A. y cols: Depot Bromocriptine - treatment for prolactinomas and acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 1986; 24:231.
- 33) Kleinberg D.L., Boyd A.E., Wardlaw S y cols: Pergolide for -- the treatment of pituitary tumors secreting prolactine o ---- growth hormone. *N.Engl.J.Med.* 1983; 309:204.

- 34) Mattel A., Ferrari C., Baroldi P. y cols: Prolactin-lowering effect of acute and once weekly repetitive oral administration of cabergoline at two dose levels in hyperprolactinemic patients J.Clin.Endocrinol.Metab. 1988; 66:193.
- 35) Schlechte J.A., Sherman B.M., Cahpler F.K: Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary-tumors. J.Clin. Endocrinol.Metab. 1986; 62:1296.
- 36) Serri O., Rasio E., Beauregard H. y cols: Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. N.Engl.J.Med 1983; 309:280.
- 37) Thomson J.A., Teasdale G.M., Gordon D. y cols: Treatment of presumed prolactinoma by transsphenoidal operation: Early and late results. Br. Med. J. 1985; 291:1550.
- 38) Saitoh Y., Mori S., Arita N., y cols: Treatment of prolactinoma based on the results of transsphenoidal operations. Surg. Neurol. 1986; 26:338.
- 39) Castañeda M., Mendoza F., Maldonado J.A y cols: Recidiva y complicaciones a largo plazo del prolactinoma operado. XXVII Reunión de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. --- 1987.
- 40) Fritz F., Parl F.F., Cruz V.E. y cols: Late recurrence of surgically removed prolactinomas. 1985; 57:2422.
- 41) Valverde C., Montes V: Fisiología y patología de la unidad hipotálamo-hipófisis. En Jinich H, Woolrich J., Olivares L. y cols: Tratado de Medicina Interna. Academia Nacional de Medicina. 1a. Edición. Editorial El Manual Moderno. 1988:51

- 42) García A., Soler de la Mano J., Coste A: Hipersecreción de hormona de crecimiento: Acromegalia y gigantismo. *Medicine* 1983;-- 632.
- 43) Lamberts S.W., Uitterlinden P., Del Pozo E: SMS 201-995 induces a continuous decline in circulating growth hormone and somatomedin-C levels during therapy of acromegalic patients for over -- two years. *J. Clin.Endocrinol.Metab.* 1987; 65:703.
- 44) Findling J.W., Tyrell J.B: Adenohipófisis y somatomedinas. En-Greenspan F.S., Forsham P.H: *Endocrinología Básica y Clínica.* - 2a. Edición. Editorial El Manual Moderno, México D.F., 1988:42.
- 45) Bratusch P.R., Smith D., De Fronzo R.A: The effect of growth -- hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J.-Clin.Endocrinol.Metab.* 1982; 55:973.
- 46) Bloom S.R: Acromegaly. *Am. J. Med.* 1987; 82(Suppl5B):88.
- 47) Belchetz P.E: Growth hormone responses to hp GRF 1-44 amide, -- bromocriptine and stress in acromegaly are correlated. *Postgrad Med. J.* 1987; 63:241.
- 48) Lindholm J., Riishede J., Vestergaard S: No effect of bromocriptine in acromegaly: a controlled trial. *N.Engl.J. Med.* 1981; - 304:1450.
- 49) Reichlin S: Somatostatin (First of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:1495.
- 50) Reichlin S: Somatostatin (Second of two parts). *N. Engl.J.Med.-* 1983; 309:1556.
- 51) Daughday W.H: A new treatment for an old disease. *N.Engl.J.Med.* 1985; 313:1604.

- 52) Barkan A.L., Kelch R.P., Hopwood N.J. y cols: Treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988; 66:16.
- 53) Comi R.J., Gorden P: The response of serum G.H. levels to the long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegalic. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 64:37.
- 54) Lamberts S.W., Uitterlinden P., Verschoor y cols: Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201 995. N. Engl. J. Med. 1985; 313:1576.
- 55) Chiodini P.G., Liuzzi A., Dallabonzana D y cols: Changes in growth hormone (GH) secretion induced by human pancreatic GH-releasing hormone-44 in acromegaly: a comparison with thyrotropin-releasing hormone and bromocriptine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985; 60:48.
- 56) Ducase M.C., Tauber J.P., Tourre A y cols: Shrinking of a growth hormone-producing pituitary tumor by continuous subcutaneous infusion of the somatostatin analog SMS 201-995. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 65:1042.
- 57) Chiodini P.G., Lozzi R., Dallabonzana D. y cols: Medical Treatment of acromegaly with SMS 201-995, a somatostatin analog: A-comparison with bromocriptine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 64:447.
- 58) Grisoli F., Leclercq T., Jaquet P y cols: Transphenoidal surgery for acromegaly-long term results in 100 patients. Surg. - Neurol. 1985; 23:513.
- 59) Baskin D.S., Boggan J.E., Wilson E.B: Transphenoidal microsurgical removal of growth hormone-secreting pituitary adenomas. -

J. Neurosurg. 1982; 56:634.

- 60) Arafah B.V., Brodkey J., Kauffmann B y cols: Transsphenoidal microsurgery in the treatment of acromegaly and gigantism. J. --- Clin.Endocrinol. Metab. 1980; 50:578.
- 61) Loyo M., Moran C., Espinoza R., y cols: Tratamiento de la acromegalia por microcirugía transesfenoidal. REV. Med. IMSS. 1986-24:337.
- 62) Snyder P.J., Fowble B., Shatz N.H. y cols: Hypopituitarism following irradiation therapy of pituitary adenomas. Am. J. Med.-1986, 81:457.
- 63) Samman N.A., Bardash M.M., Caderao J.B. y cols: Hypopituitarism after external irradiation. Ann. Intern. Med. 1975; 83:771.
- 64) Black P, Zervas N.T., Candia G.L: Incidence and management of - complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. Neurosurgery 1987, 20:920.
- 65) Arechavaleta R., Rios J.M., Aude O., Gomez F., Rull J: Experiencia en el tratamiento de los tumores hipofisarios productores de somatotropina. XXVII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, 1987.
- 66) Saitoh Y., Mori S., Nii Y., y cols: Bifrontal epidural hematoma after transsphenoidal operation. Report of a case with a rare - complication. Neurosurgery 1985, 16:658.
- 67) Moran C., Del Cid E, Fonseca M y cols: Estudio hormonal de 100-pacientes con adenoma hipofisario tratados por medios quirúrgicos. Arch. Invest. Med. 1986, 17:55.

- 68) Valadez F., Madero A., López-Mora M.A. y cols: La diabetes insípida como complicación de la cirugía de la hipófisis. Rev.-Inv. Clin. 1985, 37:219.
- 69) Nelson A.T., Tucker G., Becker D.P: Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary adenomas. J. Neurosurg. 1984, 61:577.
- 70) Ober P., Kelly D.C: Return of gonadal function with resection of nonfunctionating pituitary adenoma. Neurosurgery 1988, 22: 386.
- 71) Pelkonen R., Grahne B., Hirvonen E., y cols: Pituitary function in prolactinoma, effect of surgery and postoperative bromocriptine therapy. Clin. Endocrinol. 1981, 14:335.
- 72) Loyo M., Del Valle M., Moran C., Zárate A: Microcirugía transesfenoidal para el tratamiento del adenoma hipofisario. Rev. Med. IMSS 1986, 24:189.
- 73) Wollesen F., Bensen B.B: Effect rates of different modalities for treatment of prolactinadenomas. Am. J. Med. 1985, 78:1114.
- 74) Arechavaleta R., Rios J.M., Aude O., y cols: Experiencia en el tratamiento quirúrgico de los tumores hipofisarios. XXVII -- Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, 1987.
- 75) Willson C.B., Dempsey L.C: Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. J. Neurosurgery 1978, 48:13.
- 76) Velasco F., Velasco M., Jiménez O., Quiroz F y cols: Factores pronósticos en el tratamiento quirúrgico de los adenomas hipofisarios. Arch. Invest. Med 1985, 16:59.