



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA

***NÚMERO DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS CON  
NORMALIZACIÓN DESPUÉS DE TRES MESES EN LOS VALORES  
SÉRICOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y SOMATOMEDINA  
POSTERIOR A CIRUGÍA ENDONASAL ENDOSCÓPICA EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO  
NACIONAL LA RAZA 2009.***

TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
NEUROCIRUGÍA

PRESENTA:

Dr. César Díaz de León Pescador

ASESORES:

Dr. Carlos R. Rangel Morales

Médico adscrito al departamento de Neurocirugía de CMN La Raza

Dr. Miguel Sandoval Balanzario

Médico Jefe del departamento de Neurocirugía de CMN La Raza

Dr. Francisco Javier Velazquez Chávez

Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología

MEXICO, DF.

FEBRERO 2010



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.



---

**DR. JESÚS ARENAS OSUNA**  
Jefe de Educación en Salud  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**DR. MIGUEL A. SANDOVAL BALANZARIO**  
Titular del Curso de Neurocirugía

---

**DR. CÉSAR DÍAZ DE LEÓN PESCADOR**  
Residente de Sexto año Servicio Neurocirugía

Número definitivo de Protocolo: **F- 2009- 3501- 18.**



# ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
RESUMEN .....	<b>4</b>
I. INTRODUCCIÓN.....	<b>8</b>
II. MATERIAL Y MÉTODOS .....	<b>17</b>
III. RESULTADOS .....	<b>20</b>
IV. DISCUSIÓN .....	<b>29</b>
V. CONCLUSIONES.....	<b>33</b>
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	<b>34</b>
VII. ANEXOS.....	<b>36</b>

## **RESUMEN.**

**TITULO.** NÚMERO DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS CON NORMALIZACIÓN DESPUES DE TRES MESES EN LOS VALORES SÉRICOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y SOMATOMEDINA POSTERIOR A CIRUGIA ENDONASAL ENDOSCÓPICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA 2009.

**OBJETIVOS.** Determinar el número de pacientes acromegálicos que presentan normalización de los valores de Hormona de crecimiento y somatomedina en pacientes post-operados por abordaje endonasal endoscópico en un período de tres meses atendidos en el Departamento de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se estudiaron 30 pacientes, operados vía endonasal endoscópica en el período de Enero a Mayo del 2009. Se realizó un estudio ambispectivo. Evaluamos las cifras de Hormona de Crecimiento y Somatomedina posoperatorias inmediatas, al mes, a los 2 y a 3 meses. Se realizó una prueba de t de Student para grupos relacionados o prueba de Wilcoxon. Y prueba de  $\chi^2$  para comparar los signos y síntomas, antes y después del tratamiento quirúrgico. Y el porcentaje de curación.

**RESULTADOS.** Se operaron 30 pacientes, con diagnóstico de Acromegalia portadores de adenoma hipofisario. 21 mujeres (70%) y 9 hombres (30%). La edad media fue de 46 años (R: 17 – 69). 86 % de los pacientes experimentaron mejoría clínica, 14% no experimentaron cambios clínicos. El valor postoperatorio de GH fue

<2.5ug/L en 26 casos (86%), mientras que fue >2.5ug/L en 4(14%). Los niveles de IGF-I alcanzaron la normalidad en 26 casos (86%), mientras que se mantuvieron altos en 4 (14%). La única complicación un paciente con fístula de LCR que corrigió con Perifix.

**CONCLUSIONES.** El abordaje endonasal endoscópico es efectivo en pacientes acromegálicos portadores de adenoma hipofisiario ya que muestra una tasa de curación del 86% en esta serie, con mejoría clínica importante y normalización de los niveles séricos de Hormona de Crecimiento y Somatomedina.

**PALABRAS CLAVE.** Hormona de Crecimiento. Somatomedina. Acromegalia. Abordaje Endonasal Endoscópico.

## **ABSTRACT.**

**TITLE.** NUMBER OF PATIENTS WITH ACROMEGALY WITH NORMALIZATION AFTER THREE MONTHS IN SERIC VALUES OF GROWTH HORMONE AND SOMATOMEDINA SUBSEQUENT TO ENDOSCOPIC SURGERY ENDONASAL IN THE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA 2009.

**OBJECTIVE.** To determine the number of the patients with acromegaly who present/display normalization of the values of Growth hormone and Somatomedina in patients post-operated by endoscopic endonasal approach in a period of three months taken care of in the Department of Neurosurgery of Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza

**MATERIAL AND METHODS.** 30 patients analyzed, patients via endoscopic endonasal in the period of January to May of the 2009. A ambispective study was realized. We evaluate the numbers of Growth Hormone and immediate Somatomedina posoperatory, to the month, the 2 and 3 months. A test of t of Student for related groups or test of Wilcoxon was realised. And test of  $\chi^2$  to compare the signs and symptoms, before and after the surgical treatment. And the percentage of treatment.

**RESULTS.** Between January to May of the 2009 30 patients, with diagnosis of Acromegaly carrying operated of hipofisiary adenoma. 21 women (70%) and 9 men (30%). The average age was of 46 years (R: 17 - 69). 86% of the patients suffered clinical improvement, 16% didn't show clinical changes. The post-operative value of GH was 2.5ug/L in 4 (14%). The levels of IGF-I reached normality in 14 cases (86%),

whereas stops in 4 stayed (14%). The only complication a patient with LCR fistula that corrected with Perifix.

**CONCLUSION.** The endoscopic endonasal boarding is effective in carrying acromegalico patients of hipofisiary adenoma since it shows a rate of treatment of 86% in this series, with important clinical improvement and normalization of the séric levels of Growth Hormone and Somatomedina.

**KEY WORDS.** Growth Hormone. Somatomedina. Acromegaly.  
Endoscopic Endonasal Approache.

## **INTRODUCCION.**

La acromegalia es causada por una hipersecreción de hormona del crecimiento en su mayoría por un adenoma de hipófisis, en otros casos especiales por tumores carcinoides, sus manifestaciones incluyen crecimiento en tejido óseo, deformación esquelética, neuromuscular, cardíaca, endocrina, cefalea, alteraciones visuales, síndrome del túnel del carpo, disminución de la libido, hipertensión, y complicaciones metabólicas, hiperhidrosis, Síndrome de apnea del sueño<sup>(1,2)</sup> La cirugía esfenoidal es considerada la primer opción terapéutica en pacientes con adenomas de hipófisis productores de hormona de crecimiento, desde principios del siglo XX cuando Hermann Schloffer reseco el primer tumor de este tipo, la técnica esfenoidal ha cambiado gracias a las aportaciones de neurocirujanos distinguidos como Cushing, Hardy, Guiot y en los últimos años Jho y Cappabianca. Existen abordajes trasnasoseptoesfenoidales, sublabiales, endonasaes y endonasaes endoscópicos. (2)

El tratamiento de la acromegalia durante mucho tiempo se ha sustentado con la finalidad de aliviar el o los síntomas que pueden presentar estos pacientes, detener la progresión de las deformidades óseas, y la descompresión de la silla turca. Más recientemente las estrategias en el tratamiento se han enfocado a la disminución de los niveles de la Hormona de Crecimiento (HC) hasta los niveles normales. (3)

El objetivo principal en los pacientes con acromegalia es regular la secreción y actividad de la hormona de crecimiento. El desarrollo de los análogos de la Somatostatina, la cual produce normalización de la IGF-I (Factor de Crecimiento de Insulina) en aproximadamente 50% de los pacientes, han incrementado en la

prescripción primaria y manejo coadyuvante en la terapia primaria para el tratamiento de la acromegalia, son efectivos y seguros, suprimiendo los niveles de Hormona de Crecimiento (HC) a menos de 2mg/Litro en 50- 65% de los casos y normalizan los niveles séricos de IGF-I en 65% actualmente el tratamiento médico a base de análogos a la somatostatina (octeotride), análogos de la dopamina (bromocriptina), y antagonistas de los receptores (pegvisomant) son aceptados para uso pre y postoperatorio en el paciente con acromegalia con buenos resultados aumentando el índice de curación del 70% alcanzado con la cirugía únicamente hasta un 90% con terapia combinada, la principal limitación de este tratamiento es su costo y algunos efectos adversos indeseables. Otras opciones terapéuticas utilizadas son la radioterapia, la radiocirugía y la nanomedicina. (3 -10)

En los países desarrollados el diagnóstico temprano y la propuesta de la extirpación quirúrgica del adenoma secretor de Hormona de crecimiento (HC) en manos de un cirujano dedicado y con experiencia es prioritario para reducir la mortalidad e incrementar la oportunidad de cura en estos casos. Generalmente el tratamiento quirúrgico provee un rango de curación del 50 al 70%.

Con menor frecuencia el uso de la radioterapia hipofisiaria ha sido utilizada como estrategia en el manejo de esta patología. El riesgo de complicaciones temibles tales como la insuficiencia hipotalámico-pituitaria se ha asociado a menos del 2%. La acromegalia que no logra ser curada con la microcirugía es usualmente tratada con radioterapia fraccionada. Los avances tecnológicos en cuanto al campo de la radiocirugía han mejorado el éxito en los tumores intracraneos, con una menor cantidad de dosis de radiación, y con un blanco de mayor exactitud, y en cuanto a los

adenomas hipofisarios no es la excepción, sea mediante la utilización del Gamma Knife o un acelerador lineal. El tratamiento con Gamma Knife es exitoso en pacientes con acromegalia después de una radioterapia convencional fallida, el Gamma Knife representa un arma terapéutica en pacientes sin opciones terapéuticas tales como el Octreotide. (11). La radiocirugía fraccionada (la modalidad más utilizada en nuestros días), ofrece una mejor tasa de reducción en el tamaño de la lesión en comparación con la radioterapia convencional.

Abordaje Endonasal Endoscópico.

Definición. Es un procedimiento quirúrgico por vía nasal, con el apoyo de un neuroendoscopio, utilizado para la resección de lesiones de la región selar. Como por ejemplo adenomas de hipófisis, meningiomas, craneofaringiomas, metástasis. Y tratamiento quirúrgico de fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR). (12)

Descripción de la técnica. El procedimiento en su modalidad endonasal consiste en realizar mediante instrumental específico y con guía fluoroscópica, la apertura de la mucosa nasal en la línea media a nivel de la pared anterior del seno esfenoidal, con posterior osteotomía de vómer y hueso esfenoides para acceder al seno esfenoidal, disección de la mucosa propia del seno, apertura del piso de la silla turca, posteriormente sección de la duramadre selar, para identificación y resección de la lesión (adenoma hipofisario) mediante uso de microscopio o endoscopio, posteriormente hemostasia de lecho quirúrgico, reparación del piso selar y continuar con hemostasia a nivel de seno esfenoidal, terminado con aplicación de taponamiento nasal anterior para control de hemorragia de la mucosa nasal. (12).

Una de las controversias que existieron durante mucho tiempo en el campo de la remisión de la acromegalia para muchos endocrinólogos, fue como definir bioquímicamente que la actividad de la enfermedad estaba controlada. Hoy en día está claro que los indicadores clínicos que anteriormente eran utilizados para medir la remisión de esta enfermedad tales como índice cardiaco, resistencia a la insulina y otros no fueron contundentes, comparativamente con la medición de los niveles de la HC. Sin embargo en muchas series importantes se realizan curvas de curación en base a los tres parámetros que son: 1) HC menor a 5 mU/L obtenida en promedio de cinco evaluaciones obtenidas de HC obtenidas a lo largo de un día, 2) una muestra de HC obtenida al azar menor de 5 mU/L; o 3) Nivel sérico de factor de crecimiento de Insulina (IGF-I) con rango normal. La HC ahora puede ser medida de dos formas: anticuerpos monoclonales y ensayos no isotópicos con aumento del rango de sensibilidad. Existen reportes en los cuales la medición de la persistencia de la Tirotropina posoperatoria inmediata evalúa y pronostica los niveles de la HC y con esto la recurrencia de la enfermedad en estos pacientes (13).

Implica riesgos de complicaciones (14 - 15) derivadas del manejo quirúrgico tales como hiposecreción hormonal por afección de tejido hipofisiario normal, afección de estructuras vasculares adyacentes a glándula hipófisis (seno cavernoso, arterias carótidas internas), afección de diencefalo, coma, defectos de estructuras meníngeas con posterior desarrollo de fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR), o neuroinfección (15).

Indicaciones del abordaje transesfenoidal endonasal

Esta indicado para resección de adenomas hipofisarios con manifestaciones clínicas tales como déficit visual secundario a compresión y elongación de quiasma óptico por el

tumor, o aquellos paciente con alteraciones de hiper o hiposecreción hormonal secundaria a tumor hipofisiario. Así como para lesiones extraselares, con invasión hacia seno cavernoso o seno esfenoidal, para una reducción tumoral con posterior tratamiento complementario (15).

La cirugía endonasal es efectiva y segura en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de HC; varios seguimientos han sido reportados de acuerdo a los diferentes criterios utilizados para definir la remisión bioquímica de la hipersecreción de la hormona. (16).

Complicaciones. De tipo anestésico la obstrucción de la vía aérea por extubación inmediata a cirugía con inadecuada recuperación de estado de alerta del paciente. Originadas de mala orientación anatómica se puede generar daño a estructuras vasculares como arterias carótidas internas, seno cavernoso, lesión cerebral; la apertura excesiva del espejo nasal puede fracturar el seno esfenoidal con afección del nervio óptico o el seno cavernoso secundariamente; la perforación del diafragma selar implica riesgos de daño al hipotálamo, arterias carótidas internas o sus ramas, nervios ópticos, alta posibilidad de fístula de LCR así como de meningitis; la remoción de tejido hipofisiario normal con la insuficiencia hormonal consecutiva, sin embargo ocurre con mayor frecuencia en microadenomas hipofisarios. En orden decreciente los porcentajes de complicaciones (17) son:

- a) insuficiencia pituitaria anterior (20.6%)
- b) diabetes insípida (19.0%)
- c) sinusitis (9.6%),

- d) perforación del tabique nasal (7.6%),
- e) epistaxis (4.3%),
- f) fistula de liquido cefalorraquídeo (4.2%),
- g) complicaciones anestésicas (3.5%),
- h) hemorragia de lecho quirúrgico (2.8%).

En pacientes con acromegalia el riesgo de mortalidad aumenta al doble con respecto a la población general, disminuyendo en 10 años la expectativa de vida, con un alto costo socio-económico, oscilando entre 7,000 a 8000 euros por paciente al año; (18). Las causas de muerte mas comunes de estos pacientes en las grandes series encontradas son las cardiovasculares (Infarto agudo al miocardio, cardiomiopatía, cardiopatía reumática, isquemias), las cerebrovasculares, malignidad (colon, mama, melanoma, mesotelioma, estomago, páncreas, condrosarcomas, linfoma, gliomas cerebrales), respiratorias, progresión de un adenoma invasor, y otros (acidosis láctica, fracturas de fémur, abscesos apendiculares, accidentes de tráfico, crisis de hipocortisolismo), etc. (19)

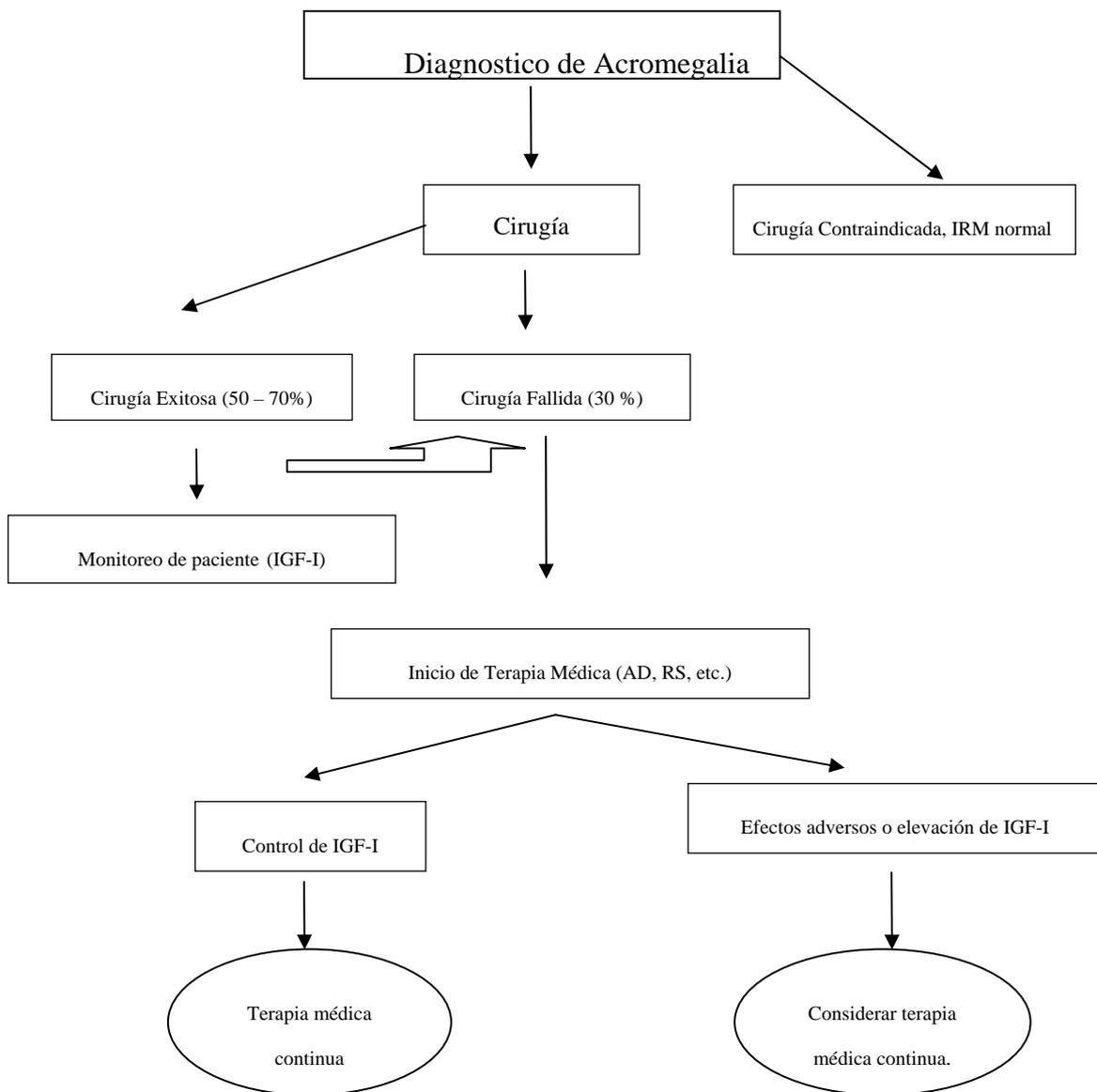
Se presenta la experiencia en el tratamiento de 30 pacientes con acromegalia secundaria a adenoma de hipófisis operados a través de abordaje endonasal en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del CMN La Raza.

No. De Cirugías de Hipófisis Realizadas en el Servicio de Neurocirugía en los últimos 5 años:

Neurocirugía			2004	2005	2006	2007	2008	Total
	OTRAS	EXCISIONES O						
	DESTRUCCIONES DE	LESION O						
0159	TEJIDO CEREBRAL		194	200	144	193	187	918
022X	VENTRICULOSTOMIA		184	155	173	138	121	771
	EXCISION DE LESION O	TEJIDO DE						
0151	MENINGES CEREBRALES		84	94	84	108	84	454
	EXCISION PARCIAL DE GLANDULA							
	PITUITARIA,	ACCESO						
0762	TRANSESFENOIDAL		49	68	66	85	82	350
	OTROS	PROCEDIMIENTOS						
	DIAGNOSTICOS	SOBRE VASOS						
3831	SANGUINEOS		65	45	45	68	58	281
0139	OTRAS INCISIONES CEREBRALES		29	54	53	33	30	199
311X	TRAQUEOSTOMIA TEMPORAL		24	43	35	22	22	146
	INSERCIÓN DE CATETER EN							
	CONDUCTO ESPINAL PARA							
	INFUSION DE SUSTANCIAS							
0390	TERAPEUTICAS O PALIATIVAS		22	40	33	25	10	130
4639	OTRA ENTEROSTOMIA		13	7	28	15	24	87
	OTROS	PROCEDIMIENTOS						
	DIAGNOSTICOS	SOBRE PIEL Y						
8622	TEJIDO SUBCUTANEO		8	19	6	19	32	84
	INYECCION DE ANESTESICO EN EL							
	CONDUCTO ESPINAL PARA							
0391	ANALGESIA		1	3	2	10	2	18
	OTRA EXTIRPACION LOCAL O							
	DESTRUCCION DE LESION O							
	TEJIDO DE PIEL Y TEJIDO							
863X	SUBCUTANEO		7	4	2	0	2	15
5411	INCISION DE PARED ABDOMINAL		0	1	0	10	0	11
	CREACION DE FISTULA							
5493	CUTANEOOPERITONEAL		0	3	6	1	0	10
5419	OTRA LAPAROTOMIA		0	0	3	1	5	9
<b>Total</b>			<b>696</b>	<b>752</b>	<b>689</b>	<b>738</b>	<b>662</b>	<b>3537</b>

Fuente: Servicio de Epidemiología del H.E. La Raza

## Algoritmo en el tratamiento de la Acromegalia (20)



AD: Agonistas de Dopamina  
RS: Receptores de Somatostatina

Para los médicos que tratan pacientes con acromegalia, lo más importante es reducir los marcadores bioquímicos de la enfermedad a concentraciones normales, mejorando con esto los signos y síntomas de la enfermedad, controlar la masa tumoral sin efectos adversos sobre la función pituitaria, y restaurar las expectativas de vida de estos pacientes con respecto a la población en general. La cirugía es la mejor forma de

abordar para el tratamiento del tumor pituitario, ya que la monoterapia, únicamente produce remisión en un 50% de los pacientes. En base a la eficacia de los análogos de la somatostatina como terapia primaria, la cirugía puede no ser la primera opción preferida en todos los pacientes. La radioterapia no es la primera línea terapéutica por su baja respuesta y además la asociación tan importante que tiene con la producción de hipopituitarismo. Recientemente la nueva línea de receptores agonistas de receptores de HC, tienen severas ventajas sobre la terapéutica médica previa. Actúan sobre la periferia de los receptores de HC, y esta eficacia es independiente de las características del tumor. (20)

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Este es un estudio ambispectivo (retrospectivo y prospectivo) y descriptivo que incluye a pacientes con acromegalia condicionada por adenoma hipofisario y que fueron operados mediante AEET en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”

El objetivo es evaluar la normalización de los niveles séricos de Hormona de Crecimiento y Somatomedina en pacientes posoperados via Abordaje Endonasal Endoscópico (AEE) después de 3 meses del procedimiento.

Registramos variables demográficas y clínicas tales como sexo, edad y tiempo de evolución de los síntomas. A través de evaluación neuro-oftalmológica fuimos prolijos en determinar el estado del campo visual mediante campimetría de Goldman en cada paciente.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante imagen de resonancia magnética (RM) en la que valoramos el tamaño y extensión de los adenomas. En este sentido determinamos las lesiones como micro o macroadenomas y en intraselares puras o con extensión extraselar (seno cavernoso, supraselar, paraselar, etc).

A través del laboratorio (medicina nuclear) determinamos en todos los pacientes los niveles GH y de IGF-I ajustado al sexo y la edad. Además registramos los antecedentes terapéuticos farmacológicos o quirúrgicos.

### ***Manejo quirúrgico***

Los pacientes fueron tratados mediante AEET guiado por fluoroscopia con la técnica descrita por Jho y Carrau y Jho et al. con ciertas modificaciones. El endoscopio utilizado fue un rígido de con lentes de 0, 30 y 90 grados (Wolf, Knittlingen, Alemania y Esculap, Tuttlingen Alemania) sujeto en un sistema de eje (Neuropilot, Esculap,

Tuttlingen Alemania) montado a su vez sobre un brazo neumático (Unitrac, Esculap, Tuttlingen, Alemania). Bajo asistencia del endoscopio se abordó a través de la nariz derecha hasta localizar el cornete superior y el rostrum esfenoidal. Inmediatamente se electrocoaguló la mucosa nasal y se luxó el cartílago del septum. Luego se retiró el rostrum esfenoidal para exponer el seno esfenoidal del que se retiró la mucosa para después morcelar el piso selar hasta acceder a la duramadre la que se incidió hasta acceder a la neoplasia. Se realizó la resección del tumor bajo visión endoscópica. Una vez finalizada la resección, se realizó hemostasia con gelfoam y electrocoagulación bipolar. En los 4 primeros casos se utilizó taponamiento de fosas nasales.

### ***Seguimiento postoperatorio***

Los pacientes fueron evaluados 24 – 48 horas post- cirugía, en consulta externa al mes, 2 y 3 meses. Valoramos básicamente tres aspectos: **1) Laboratorio:** mediante determinación plasmática de los niveles de GH y de IGF-I. Se determinó como remisión bioquímica a niveles de GH basal de <2.5ug/L y niveles normales de IGF-I ajustadas a la edad los que se describen en la tabla 1. **2) Clínica:** a) campimetría visual, b) síntomas tales como fatiga, debilidad muscular etc., c) signos tales como la medición de las partes acras y de la tensión arterial; **3) Imagen** de RM obtenida al mes del tratamiento,.

Se realizó estadística descriptiva con frecuencia simple para las variables categóricas como sexo, datos clínicos, extensión selar; medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar) para variables continuas como edad, niveles de IGF-I preoperatoria y posoperatoria, HC pre y posoperatoria, Tratamiento previo.

Posteriormente para comparar los niveles de hormonas se realizó una prueba de t de

Student para grupos relacionados o prueba de Wilcoxon. Y prueba de  $\chi^2$  para comparar los signos y síntomas, antes y después del tratamiento quirúrgico. Y el porcentaje de curación.

## **RESULTADOS.**

Entre Enero del 2009 y Mayo del 2009 se operaron 287 pacientes en el Servicio de Neurocirugía del Centro Médico Nacional “La Raza”, de ellos 34 (11.8%) eran portadores de adenoma de hipófisis (Gráfico No.1). 1 de ellos fue intervenido mediante ATNSE, 1 mediante AEET y 32 a través de abordaje endonasal endoscópico. (Gráfico No. 2). De los últimos casos, 30 fueron acromegálicos, 21 mujeres (70%) y 9 hombres (30%). (Gráfico No. 4). La edad media fue de 46 años (R: 17 – 69) (Gráfico No. 5).

### ***Evaluación preoperatoria***

Once casos (36.6%) debutaron clínicamente 1 año antes de la cirugía, 11 (36.6%) entre 1 a 5 años, y 8 pacientes (26.8%) con una evolución mayor a 5 años (Gráfico No. 6). A este último grupo pertenece un paciente con una evolución de 18 años. Se determinó déficit campimétrico en 8 pacientes (26.6%), 5 de ellos (16.6%) con 1 año de evolución, 2 (6.6%) con 3 años y 1 (3.3%) con más de 5 años (Gráfico No. 7).

La RM mostró neoplasias exclusivamente intraselares en 25 pacientes (83%) mientras que en 3 casos (10%) hubo extensión supraselar y en 2 (7%) se observó extensión hacia el seno cavernoso derecho (Gráfico No. 8).

Dentro de los antecedentes terapéuticos observamos que 6 pacientes (20%) no tuvieron ningún tratamiento previo, mientras que en 22 (73%) se les había implementado alguna terapia farmacológica prescrita en otras instituciones (octreotride en 4 casos y cabergolina en 18), sin obtención de resultados satisfactorios (Gráfico No. 9). Dos pacientes fueron tratados mediante ATSE dos años antes con resección parcial de la lesión por otro equipo quirúrgico sin mejoría clínica ni hormonal.

### ***Manejo quirúrgico, complicaciones y evolución postoperatoria inmediata***

El tiempo quirúrgico promedio fue de 55 minutos (R: 40-180 minutos) y el sangrado promedio fue de 100cc (R:50-500cc). Durante la cirugía se obtuvo un grado de resección macroscópica intracapsular total en 26 pacientes (86%), mientras que en solo 4 (14%) la resección fue subtotal (Gráfico No. 10). De los 4 macroadenomas logramos la resección intracapsular total en 3 de ellos.

A 4 (14%) se les colocó taponamiento nasal que se mantuvo por un periodo inferior a 24 hrs. No se presentaron complicaciones transoperatorias.

Dentro de las complicaciones postoperatorias registramos un paciente con efusión transnasal de líquido cefalorraquídeo que se resolvió con la colocación de un catéter lumbar subaracnoideo que se mantuvo durante 24 horas. No se presentaron pacientes con diabetes insípida ni otra complicación.

El promedio de estancia hospitalaria fue de 2.5 días con un máximo de 3 días.

### ***Seguimiento***

**Hormonas:** El valor postoperatorio de GH fue <2.5ug/L en 26 casos (86%), mientras que fue >2.5ug/L en 4 (14%) (Gráfico No. 11). Los niveles de IGF-I ajustado para edad y sexo alcanzaron la normalidad en 26 casos (86%), mientras que se mantuvieron altos en 4 (14%). Un paciente del grupo de GH <2.5ug/L cursó con IGF-I elevada (980). De los 2 que presentaron adenoma residual en la RM (11%) fueron los que mantuvieron valores altos en las dos hormonas.

**Clínica:** Se logró la evaluación de todos los pacientes a las 24-48 hrs, al mes, 2 y 3 meses. Veitiseis (86%) experimentaron mejoría clínica con disminución de la fatiga, del volumen acral, del edema de miembros inferiores y de la hipertensión arterial. Cuatro

(14%) no experimentaron cambios clínicos generales, sin embargo ninguno de ellos mostró deterioro de su estado previo.

Hubo mejoría de los síntomas visuales en 6 (21%) de los 8 (26%) que debutaron con defecto campimétrico. El único que no presentó cambios fue el que permaneció con más de 5 años de síntomas antes de su tratamiento quirúrgico.

Imagen: En la RM de control al mes del procedimiento quirúrgico se observó residual de la neoplasia en 2 pacientes. Uno de ellos era portador de un macroadenoma del que quedó una pequeña extensión hacia el seno cavernoso derecho.

Necesidad de nueva estrategia terapéutica: Fue reoperado uno (5%) que mostró residual en la RM y hormonas elevadas. La GH y IGF-I ajustado para edad y sexo se normalizaron luego de la cirugía. Dos fueron tratados mediante radioterapia a una dosis de 20-40gy 25 sesiones. Uno de ellos con residual intracavernoso, y el otro fue uno que a pesar de no presentar evidencia de lesión residual en la RM y de que su GH fuera normal, persistió con IGF-I alto. Es conveniente agregar dicho que paciente recibió octreotide durante el preoperatorio. Los resultados de la radioterapia aún están en fase de evaluación.

## GRÁFICAS DE RESULTADOS

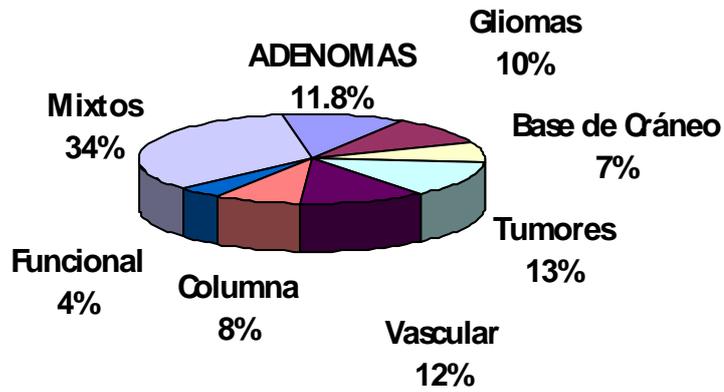


Gráfico No. 1: Cirugías por Módulo de Neurocirugía en el período Enero- Mayo 2009

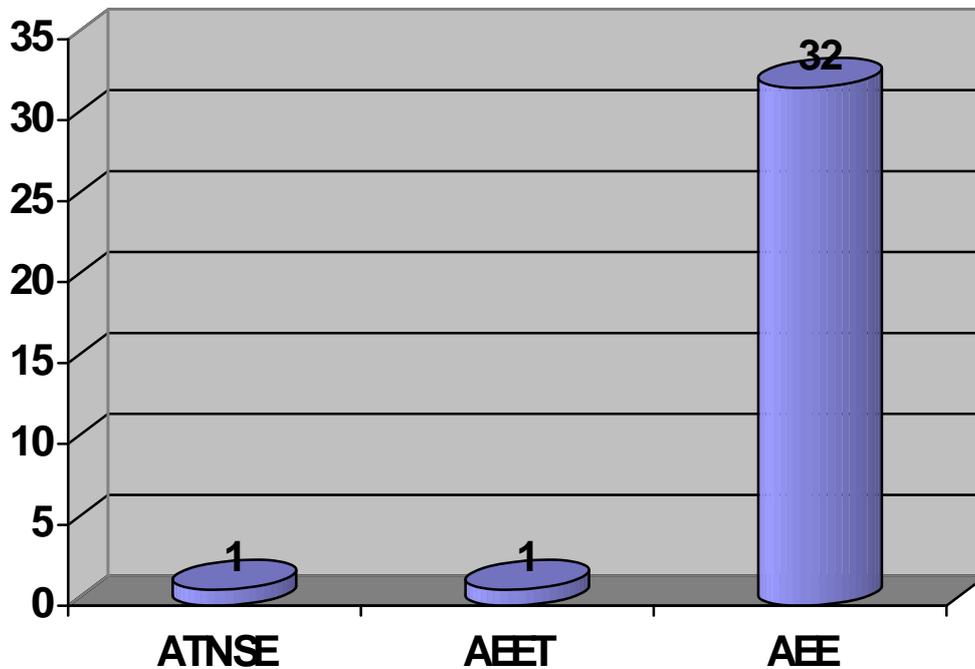


Gráfico No. 2: Distribución de pacientes operados en el módulo de Adenomas en el Período Enero- Mayo 2009

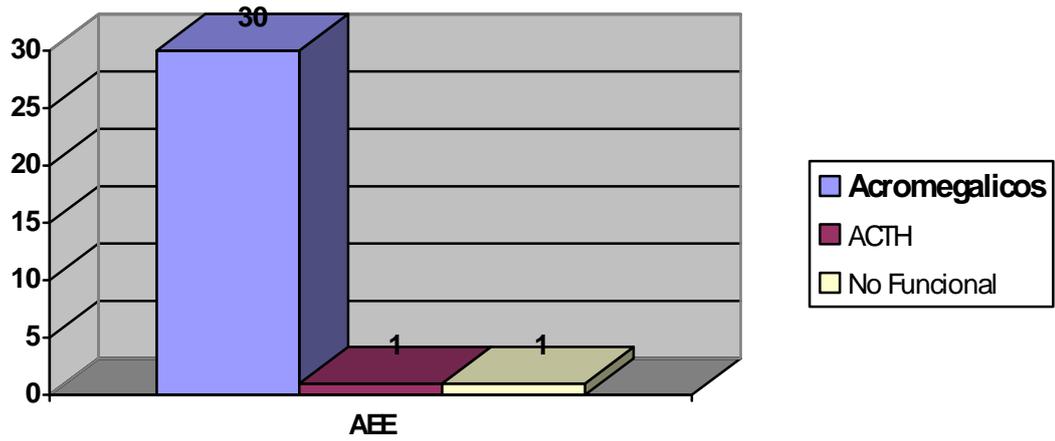


Gráfico No. 3: Tipo de pacientes Posoperados por la vía AAE

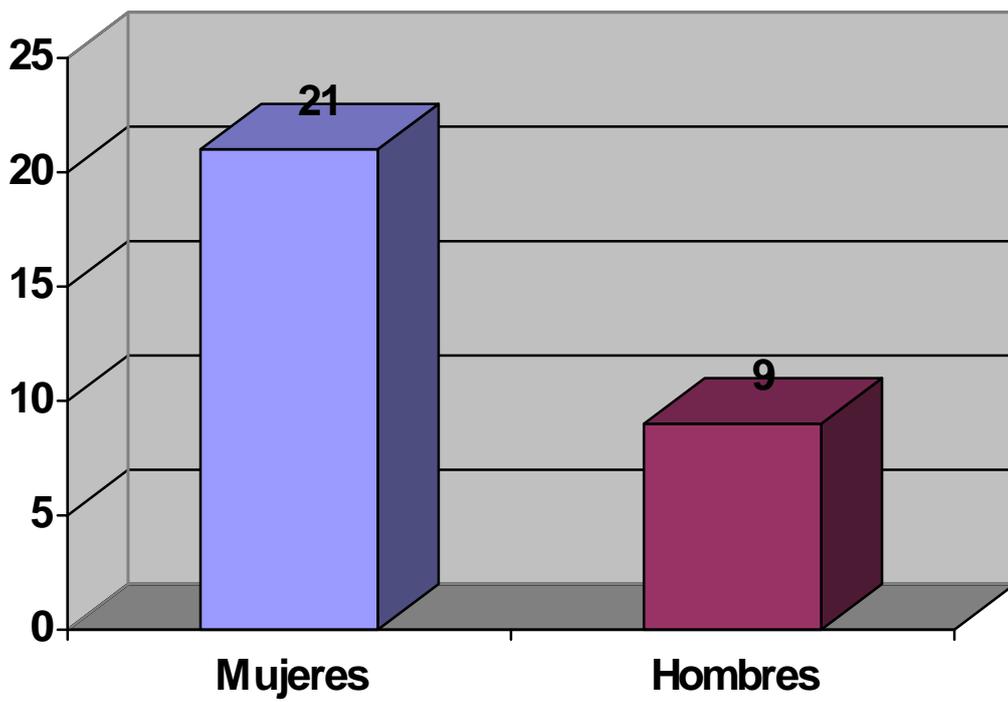


Gráfico No. 4. Distribución de Pacientes Acromegálicos postoperados por Sexo

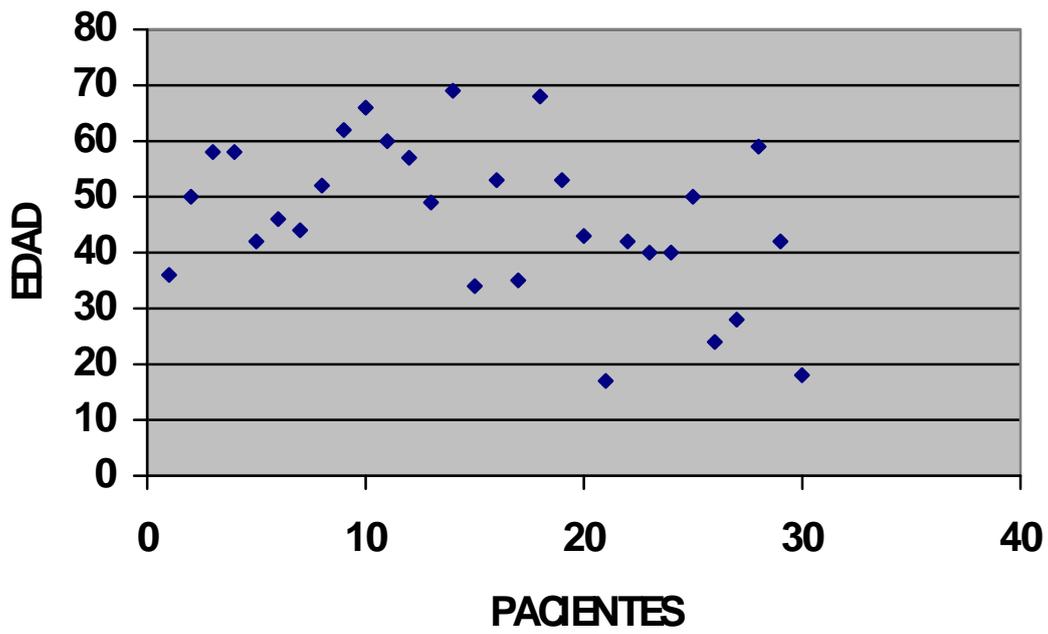


Gráfico No. 5: Distribución por Edad de Pacientes

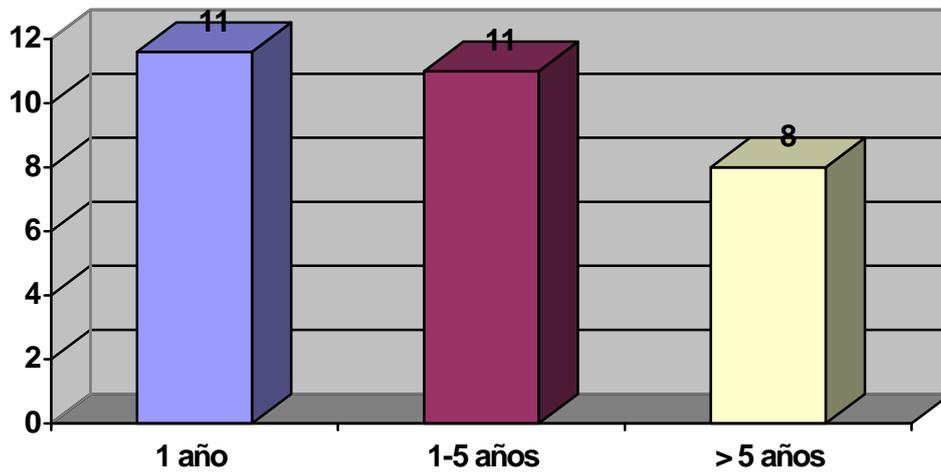


Gráfico No. 6: Evolución Preoperatoria de pacientes con diagnóstico de Acromegalia.

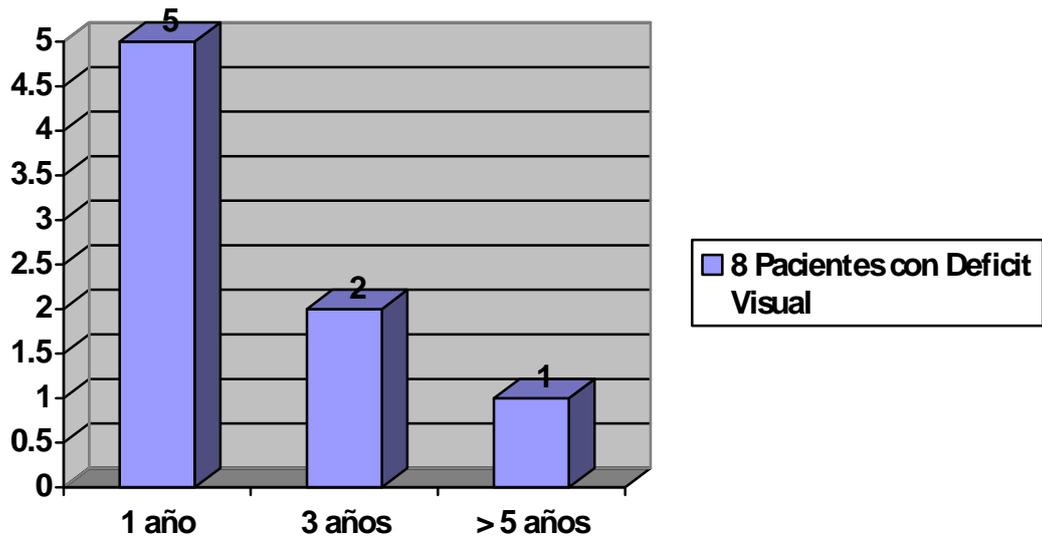


Gráfico No. 7: Déficit Visual y Evolución en los pacientes

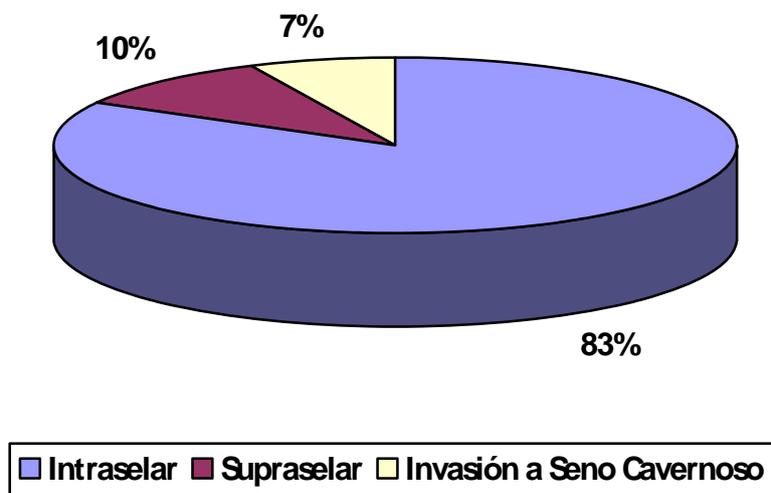


Gráfico No. 8: Extensión anatómica por IRM de los adenomas Operados

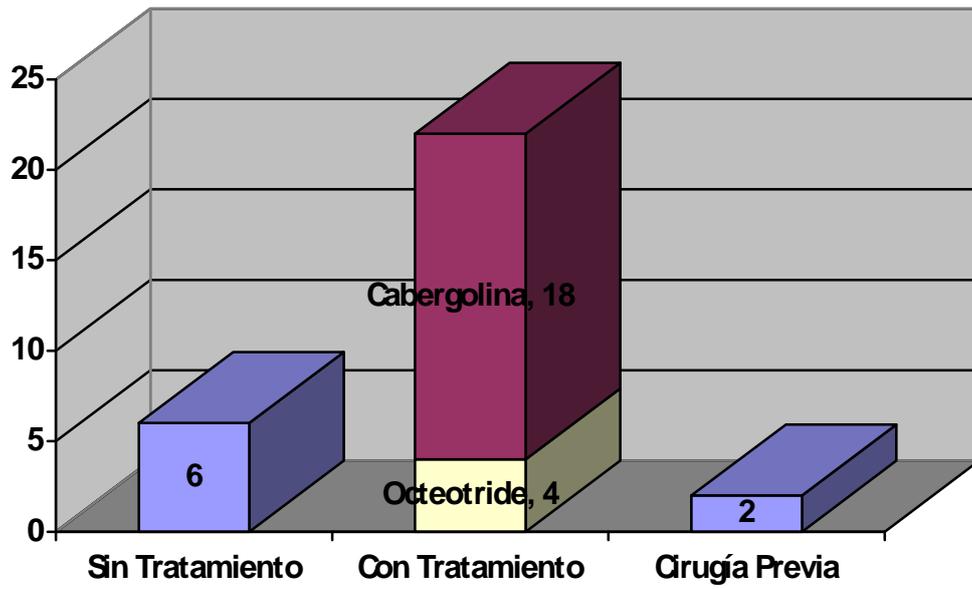


Gráfico No. 9: Antecedentes Terapéuticos de los Pacientes

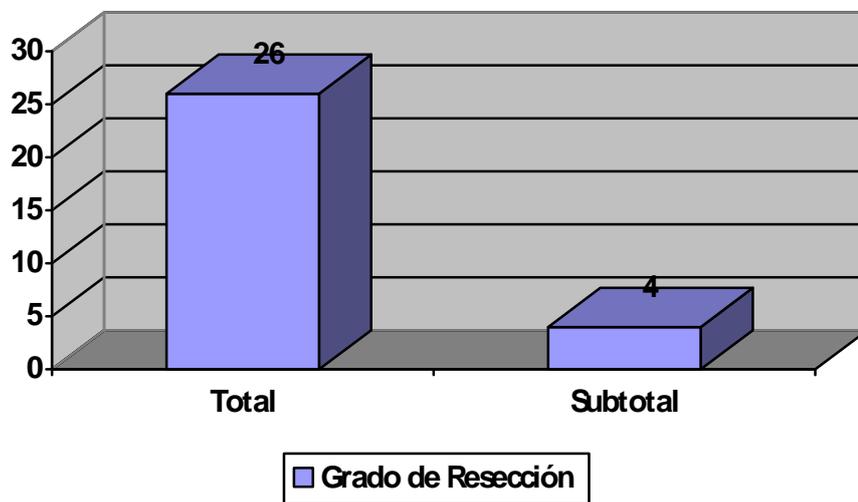


Gráfico No. 10: Grado de Resección Tumoral

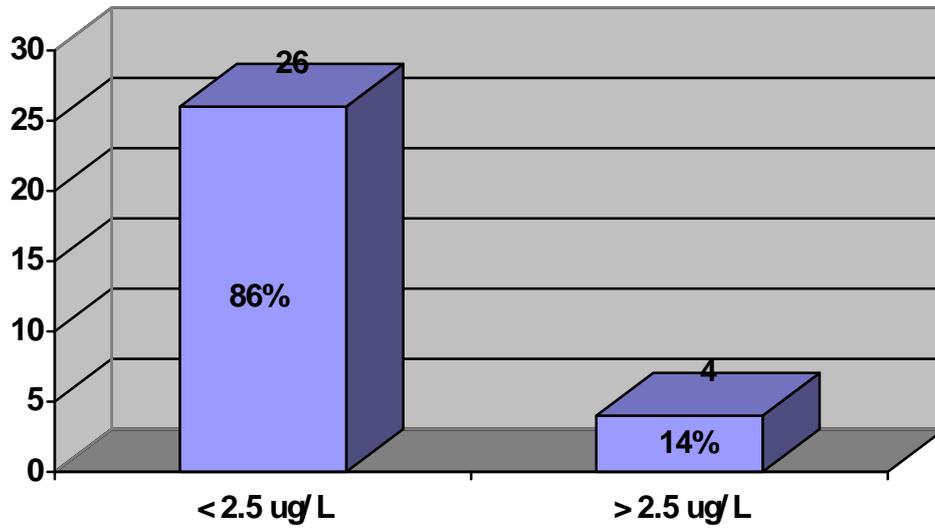


Gráfico No. 11: Valores Posoperatorios de Hormona de Crecimiento

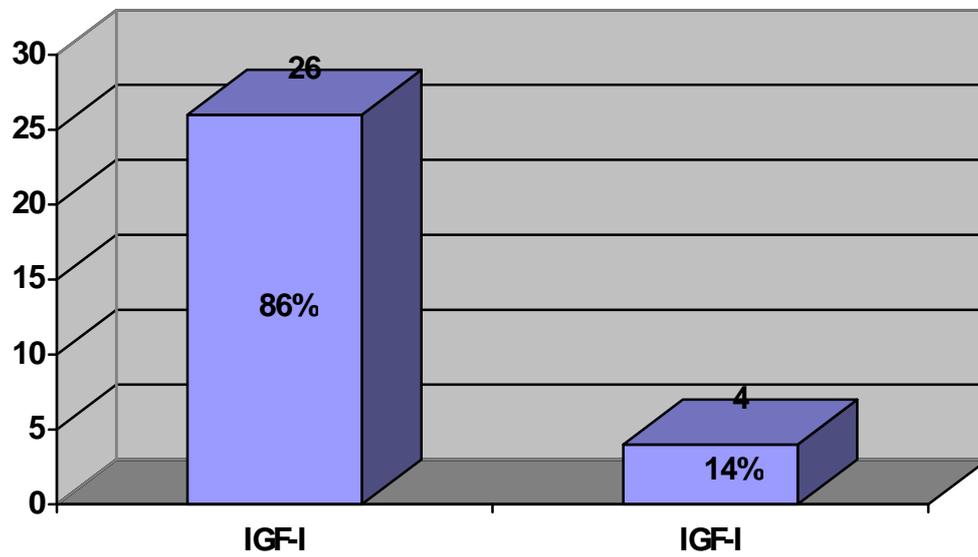


Gráfico No. 12: Pacientes con Normalización de IGF-I



## DISCUSIÓN

Se ha determinado que la resección quirúrgica es el manejo de elección para los adenomas hipofisarios productores de GH<sup>(2)</sup> No existe hasta el momento, a nuestro conocimiento, algún artículo prospectivo cuyo enfoque específico sea la experiencia con el AET en el tratamiento de la acromegalia, es por esto que para analizar la remisión y la recidiva destacaremos los resultados de diversos grupos experimentados con el abordaje trans-septoefenoidal (ATSE) que es considerado en la actualidad como el tratamiento de elección<sup>(2)</sup> Los objetivos principales son la exéresis completa y la preservación o restauración de la función pituitaria. Se ha comprobado que la reducción parcial de los niveles de GH es un objetivo inadecuado para lograr una expectativa de vida normal <sup>(5)</sup> De allí que los esfuerzos para disminuir los niveles séricos de GH y por ende, mejorar la calidad de vida del acromegálico, deben ser agresivos. Muchas veces no es posible alcanzar estos ideales a pesar de todos los esfuerzos.

Queda claro que los resultados de los primeros estudios se han visto sesgados ya que los criterios de curación han cambiado en los últimos años gracias al desarrollo de las nuevas técnicas de medición de GH (ensayos inmunoradiométricos o quemolumincentes sobre el radiouinmunoensayo)<sup>(7)</sup> Inicialmente se tomó como parámetro a los niveles aleatorios de GH <5ug/L y luego <2.5ug/L, posteriormente se utilizó a la prueba de supresión con dosis de carga de glucosa con resultados que tomaron en cuenta primero a valores iguales o menores a 2ug/L y actualmente <1ug/L. Los valores integrados en 24h de niveles de GH <2.5ug/L también pueden excluir acromegalia<sup>(7)</sup> Otro criterio utilizado es la determinación de los niveles plasmáticos de IGF-I corregidos según la edad <sup>(11)</sup>. En nuestro estudio utilizamos como criterio a la determinación de GH <2.5ug/L y los valores corregidos de IGF-I. Se ha sugerido también que un patrón de supresión anormal de GH a pesar de niveles normales de IGF-I se puede asociar a incremento de

recurrencia<sup>(11)</sup>. No se ha logrado determinar de forma adecuada el periodo de seguimiento, hay autores que indican que el seguimiento debe ser de por lo menos un año, mientras otros indican a 2 y hasta 5 años<sup>(12)</sup> Este estudio reporta la evolución de hasta 3 meses.

Se han determinado como predictores del resultado a factores tales como el tamaño del tumor, grado de invasión, crecimiento extraselar, actividad secretoria y hallazgos neuropatológicos. Factores como edad, sexo, terapia farmacológica específica y los valores preoperatorios de IGF-I no han mostrado ser indicadores predictores de recurrencia.<sup>(12)</sup>

La cirugía en microadenomas tiene una evolución más favorable en comparación a los macroadenomas, particularmente aquellos con extensión extraselar.<sup>(13)</sup> Es por eso que en microadenomas se puede alcanzar un porcentaje de remisión que va de 75 a 95%, mientras que los macroadenomas gigantes con extensión supraselar puedan llegar a valores tan bajos de remisión que llegan incluso al 0% en algunas series.<sup>(13)</sup> Aunque nuestra serie es aún pequeña y el diseño de nuestro estudio no es comparativo, se puede observar que la técnica endoscópica permite una curación cercana al 94%. De los 4 casos con macroadenomas, 1 requirió radiocirugía por extensión al seno cavernoso, y otro un nuevo procedimiento quirúrgico. Uno paciente con macroadenoma y el reoperado se mantuvieron bajo criterios de curación hasta los 3 meses de seguimiento.

Algunos autores relacionan directamente al grado de invasión tumoral en la vecindad del tumor con el grado de recurrencia. Dichos autores han demostrado que en alrededor del 80% de los casos presentan invasión dural y que cerca del 67% de los tumores no invasivos remiten, mientras que el porcentaje de remisión en los invasores es de apenas el 24%.<sup>(18)</sup>

Las ventajas del AEET sobre el ATSE radican en la disminución de la estancia hospitalaria y de las complicaciones, ventajas resaltadas ya por Jho et al y Cappabianca, et al Joh en reportes análisis general de diversos tipos de adenomas de hipófisis, sin embargo, como se mencionó anteriormente, hasta el momento no existe una serie de AEET para el manejo de la acromegalia.<sup>(18)</sup> Para la ATSE se reporta permanencia hospitalaria media de alrededor de 7 días <sup>(18)</sup>. Mientras que en nuestro estudio esta permanencia fue de 2.5 días. Esta diferencia redundante en disminución de costos. En lo que respecta a las complicaciones del ATSE en el manejo de la acromegalia, se han reportado fístula de LCR (8%) diabetes insípida transitoria (13%), diabetes insípida prolongada (1%) e hipituitarismo (9%). <sup>(15,16)</sup> En nuestro estudio solamente observamos un caso de fístula de LCR, la que se resolvió mediante la inserción transitoria de un catéter espinal subaracnoideo.

En la actualidad se utiliza también el AEET para el tratamiento de otras lesiones que involucran a la región selar, además de adenomas hipofisarios, así como de patología tumoral que involucra a la base de cráneo, donde ofrece ventajas tales como la disminución de la retracción cerebral. En nuestra institución lo hemos aplicado también para el manejo de craneofaringiomas, experiencia que será tema de otra publicación.

Se ha definido que el tratamiento farmacológico y/o la radioterapia en el manejo de tumores hiperproductores de GH se deben reservar para pacientes con hipersecreción persistente de GH/IGF-I después de la cirugía, o en quienes la cirugía se contraindica. En nuestra serie reportamos un caso al que se dio tratamiento radioquirúrgico ya que el tumor residual se encontraba en el seno cavernoso, lo que hacía altamente riesgosa a la cirugía. Aún estamos pendientes de su evolución<sup>(19)</sup>

En esta pequeña serie los 6 casos que no recibieron terapia médica preoperatoria, tuvieron normalidad en hormona de crecimiento e IGF-I además de mejoría clínica

disminución de síntomas. La terapia médica preoperatoria con octeotride en esta serie no resulto efectiva, sin embargo tal y como sugiere la literatura, se requiere un estudio diseñado a evaluar dicha efectividad<sup>(5)</sup>. En lo que respecta a los niveles discordantes de GH e IGF-I que se presentaron en los pacientes de nuestra serie, , definimos que en pacientes con niveles plasmáticos normales de GH y elevados de IGF-I se requiere un nuevo manejo médico, quirúrgico y radioquirúrgico.

Nuestro estudio cuenta con sesgos. Primero, no cuenta con grupos control de ATSE y segundo, por tratarse de un resultado preliminar en número de individuos involucrados es pequeño aún. Estos aspectos se explican por lo poco frecuente de la patología, sin embargo cabe destacar que, a pesar de este escollo, en la literatura mundial no existe ninguna serie grande de acromegalia tratada mediante AEET y que en México, es nuestra institución la pionera en el uso de este abordaje. Otra limitante de nuestra serie fue la ausencia de determinación de GH luego de aplicar dosis de carga de glucosa, prueba que no se utilizaba hasta el momento de reportar estos primeros pacientes.

## **CONCLUSIONES.**

El abordaje endonasal endoscópico utilizado en pacientes con adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento demuestra mejoría clínica y curación química en base a los resultados séricos de hormona del Crecimiento y Somatomedina después de tres meses de seguimiento. Por lo que se concluye que este método quirúrgico permite el control clínico y hormonal para pacientes con acromegalia.

Es necesario incrementar el número de pacientes y, por lo escaso de la patología, realizar un estudio comparativo, por lo menos mediante un cohorte histórico de ATSE.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Ben-Shlomo A. Acromegaly; Endocrinol – Metabolism. *Clin North Am.* 2008 37(1):101-22,
2. - Abosh Aviva. Transsphenoidal; Microsurgery For Growth Hormone- Secreting Pituitary Adenomas: Initial Outcome and Long- Term Results; *J Clin Endocr and Metab*, March 1998; 83: 3411-18.
3. - Biermasz NR; Direct postoperative and follow up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octeotride compared to those in untreated controls. *J Clin Endoc & Metab* 1999; 84:3551-55.
4. - Lindholm J; A century of pituitary surgery: Schloffer's legacy; *Neurosurgery*, October 2007; 61(4): 865-868.
5. - Kristof RA; Does Octeotride treatment improve the surgical results of macroadenomas in acromegaly? Randomized study. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 399-405.
6. - Pollock BE; Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg*, May, 2007; 106: 833-838.
7. - Shalet, editorial: biochemical monitoring of disease activity after surgery for acromegaly; *J Clin Endo & Metab* 2004; 89: 492-494.
- 8.-Roelfsema F; Nanomedicines in the treatment of Acromegaly: focus on Pegvisomant. *Int J Nanomed*, 2006; 1: 385-98.
- 9.-Bush ZM; Management of Acromegaly: Is there a role for primary medical therapy? *Rev Endocr Metab Disord*, Mar, 2008; 9: 83-94.
10. - Davis DH; Results of surgical treatment for growth hormone secreting pituitary adenomas. *J Neurosur* 1993; 79: 70-75.
11. - Damjanovic Svetozar S; Clinical indicators of biochemical remission in acromegaly: does incomplete disease control always mean therapeutic failure? *Clin Endocr* 2005; 62: 410-417.
- 12.- Kaltsas G.A. Predictors of the Outcome of Surgical Treatment in Acromegaly and the Value of the Mean Growth Hormone Day Curve in Assessing Postoperative Disease Activity; *J Clin Endocr & Metab* 2001;86: 1645-1652.
- 13.- Abbassioun K. a prospective analysis of 151 cases of patients with Acromegaly operated by one neurosurgeon: a follow-up of more than 23 years; *Surg Neurol* 2006; 66: 26-31.
14. - Vance ML; Role of Medical Therapy in the management of Acromegaly. *Neurosurgery*, May 2005; 56(5): 877-885.

15. - Beauregard C. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly; *Clin Endoc* 2003; 58: 8-91.
16. - Ayuk J; Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord*, Mar 2008; 9(1): 33-39.
17. - Serri Omar, Long- Term Biochemical Status and Disease- Related Morbidity in 53 Postoperative Patients with Acromegaly; *J Clin Endoc & Metab* 2006; 89(2): 658-661.
18. - Luque-Ramírez, M; Cost of Management of invasive Growth Hormone-Secreting Macroadenoma; *J Endoc Invest*, Jul-Aug 2007; 30(7): 541-45.
19. - Brada M, Radiosurgery for Pituitary Adenomas (Review); *Cl Endoc* 2004; 61: 531-543.
20. - Sze Lisa; Effect of Transsphenoidal Surgery on sleep Apnea in Acromegaly (Clinical Study); *Euro J of Endoc* 2007; 156: 321-329.

**ANEXO 1:**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS POR PACIENTE.**

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_

**NO. DE AFILIACION:** \_\_\_\_\_

**SEXO: MASCULINO:** \_\_\_\_\_ **FEMENINO:** \_\_\_\_\_

**EDAD:** \_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICO DE ACROMEGALIA:** \_\_\_\_\_

**DEFICIT VISUAL: SI** \_\_\_\_\_ **NO** \_\_\_\_\_

**EXTENSIÓN SELAR:** \_\_\_\_\_ **NO** \_\_\_\_\_

**NIVEL DE IGF-I PREOPERATORIA:** \_\_\_\_\_

**NIVEL DE IGF-I POSOPERATORIA: 24-48 HRS** \_\_\_\_\_ **30d** \_\_\_\_\_ **60 d** \_\_\_\_\_ **90d** \_\_\_\_\_.

**NIVEL DE HC PREOPERATORIA:** \_\_\_\_\_

**NIVEL DE HC POSOPERATORIA: 24-48 HRS** \_\_\_\_\_ **30d** \_\_\_\_\_ **60 d** \_\_\_\_\_ **90d** \_\_\_\_\_.

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>MÉDICO</b>	<b>PREVIO:</b>
_____		

## VACIAMIENTO DE DATOS

Sexo	Edad	Dx. Acr.	Def.Vis.	Ext.Sel.	HC Preqx.	IGF-Preqx.	Tx. Previo	HC-Posqx.	IGF-I Posqx.
F	36	1-5 a.			4.3	431	Caber.	2	111
F	50	> 5 a.	x	x	8.8	>1000	Qx. Pr.	2.4	209
M	58	1 año			9.2	477	Caber.	2.39	143
F	58	1-5 a.			8.49	470	Caber.	2.3	100
F	42	1 año	x	x	10.6	>1000	No	2.1	187
M	46	1-5 a.			12.5	766	Caber.	2.3	90
F	44	> 5 a.			11.9	606	Qx. Pr.	2.5	321
M	52	1 año			7.2	743	Octe.	2	98
F	62	> 5 a.			11.2	417	Caber.	2	67
M	66	1 año	x	x	12	559	No	1.9	89
F	60	1-5 a.	x		16.4	398	Caber.	2.4	102
F	57	> 5 a.			13.7	743	Caber.	2.1	110
F	49	1 año			11	602	Octe	2	95
F	69	> 5 a.			12.8	738	Caber.	2.3	99
M	34	1 año	x		21.9	SR	No	2.4	85
F	53	1-5 a.			18.9	521	Caber.	2.1	104
M	35	1 año			96.9	1000	Caber.	16	131
F	68	1-5 a.			25.9	884	No	30	544
F	53	1 año	x	x	15	572	Caber.	2.3	129
F	43	> 5 a.			4.71	657	Caber.	1.9	94
M	17	1			26.9	1372	Octe.	2.1	106

		año								
F	42	1-5 a.			2.09	472	Caber.	2.3	78	
M	40	1 año			15	79	No	2.4	95	
F	40	> 5 a.			40	908	Caber.	1.9	102	
M	50	1-5 a.			87	2853	Caber.	2.1	980	
F	24	1-5 a.	x		2.5	653	Caber.	2	113	
F	28	> 5 a.			40	350	No	2.9	220	
F	59	1-5 a.			18	866	Octe.	1.9	92	
F	42	1 año	x	x	2.95	344	Caber.	2.3	101	
F	18	1-5 a.			190	218	Caber.	4.5	115	