



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**SECRETARIA DE SALUD**  
**CURSO DE ESPECIALIZACION**  
**EN NEUROCIRUGIA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**  
**"DR. MANUEL VELASCO SUAREZ"**



## **T E S I S**

**"UTILIDAD DEL ABORDAJE TRANSNASAL ENDOSCOPICO EN EL MANEJO DE  
MACROADENOMAS DE HIPÓFISIS PRODUCTORES DE HORMONA DE  
CRECIMIENTO EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA "DR. MANUEL VELASCO SUAREZ"**

PARA OBTENER EL TITULO DE

**ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA**

**DR. FRANCISCO PONCE GUERRERO**

**TUTORES:**

DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ

DR. JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR

MEXICO, D.F.

AGOSTO 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.

## **FIRMAS DE AUTORIZACION**

---

**DR. RICARDO COLIN PIANA**

Director de Enseñanza Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
"Manuel Velasco Suarez"

---

**DR. SERGIO GOMEZ-LLATA ANDRADE**

Profesor Titular del Curso de Especialización  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS"

---

**DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ**

Neuroendocrinología  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS"  
Tutora de Tesis

---

**DR. JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR**

Neurocirujano Adscrito  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS"  
Tutora de Tesis

---

**DR. FRANCISCO PONCE GUERRERO**

Aspirante al título de Neurocirujano  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS"  
Autor de Tesis

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS....

Un millón de gracias a mi amiga, esposa y amor de mi vida Yadira Jiménez Díaz.  
A mi hijo Sebastián Ponce Jiménez por ser la luz de mi camino.

A Mi madre María Elena Guerrero Juárez y tía Ángela Guerrero Juárez Por ser ejemplo de amor,  
entrega y apoyo incondicional.

A mi hermano Mauricio Ernesto Martínez Guerrero por su ejemplo de fuerza, perseverancia, lealtad,  
honestidad y su apoyo incansable.

A mi primo Carlos López Guerrero por ser ejemplo de superación, constancia y siempre mi guía a lo  
largo de mi vida.

A mis Amigos: Raúl Tafolla, Mario Téllez, Alberto González, Rabindranath García, Michael Herbas,  
Apolo González, Mauricio Martínez, Rocío Gallardo, Guadalupe Rico, Elizabeth Soto, Mariana  
Zendejas. Gracias por siempre estar allí.

A mis Maestros Dra. Lesly Portocarrero Ortiz, Dr. Sergio Gomez-Ilata Andrade, Dr. Juan Luis Gómez  
Amador, Dra. María Antonieta Ramírez por ser ejemplo de pasión, excelencia, amor a la vida y su  
profesión. Gracias !!!

Enfermeras Yadira Bravo, Zoraya Galicia, Jorge Moreno, Ana María Juárez. Por su amistad,  
enseñanzas y compañerismo durante mi estancia en este Instituto.

## **AGRADECIMIENTOS GENERALES DE LA ESPECIALIDAD**

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser la cuna de mi conocimiento.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suarez"  
Por la nobleza de sus principios, por haberme cobijado todo este tiempo y haberme dado la oportunidad de aprender de esta gran Institución.

### **A mis Coautores.**

Dr. Juan Barges Coll  
QFB. Iván Pérez Neri  
Dr. Juan Sebastián López Cuesta

Neurocirujano Adscrito  
Neuroquímica  
Neurocirujano

### **A todos mis Maestros:**

Por haber incorporado a mi formación lo mejor de la suya, por demostrar compromiso y darme herramientas clínicas, científicas y prácticas para la mejor atención de los pacientes.

### **A los Pacientes:**

Que me permitieron aprender de ellos mientras ejercían su derecho a la atención.

## INDICE

1. RESUMEN DE LA INVESTIGACION PROPUESTA	6
2. ANTECEDENTES	7
a) Anatomía de la región sellar y glándula hipófisis	7
b) Adenomas de hipófisis clasificación, cuadro clínico	8
c) Acromegalias	9
d) Estudios Diagnósticos	10
e) Indicaciones y Metas del Tratamiento	11
f) Tratamiento Médico	12
g) Radioterapia	14
h) Manejo a largo plazo (seguimiento)	14
i) Estudios preoperatorios del paciente con acromegalia	15
j) Clasificación de Hardy- Vezina y Knosp	17
k) Tratamiento quirúrgico	17
l) Tratamiento Endoscópico	18
m) Técnica transnasal endoscópica	20
n) Manejo postoperatorio	22
o) Complicaciones postoperatorio	24
p) Ventajas y Desventajas de la técnica endoscópica.	24
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
4. HIPOTESIS	26
5. OBJETIVO DEL ESTUDIO	26
6. JUSTIFICACION	26
7. METODOLOGIA	27
a) Diseño	
b) Población y Muestra	
c) Material y Métodos	
d) Criterios de Inclusión	
e) Criterios de exclusión	
f) Parámetros a evaluar clínicos, imagen, laboratorios	
8. RESULTADOS	29
9. CONCLUSIONES y DISCUSION	39
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41

## 1) RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

**Antecedentes:** Los adenomas de hipófisis (hipófisis anterior), representan el 15% de las neoplasias intracraneales, incidencia de 18 por 100,000 habitantes. Mayor frecuencia entre los 30 y 50 años. La hipersecreción de hormona del crecimiento provoca acromegalia en adultos. En prepúberes provoca gigantismo. Caracterizado incremento en el tamaño de las manos, pies y tejidos blandos. Tratamiento de elección quirúrgico se complementa con radioterapia o tratamiento médico.

**Objetivo:** Evaluar si existen o no mejores resultados con técnica quirúrgica transnasal endoscópica al compararse con la cirugía transepto esfenoidal clásica, como tratamiento de macroadenomas de hipófisis productores de hormona del crecimiento (GH). Evaluando la función endocrina, visual y complicaciones.

**Sujetos y Métodos:** El período de estudio 2003- 2009. Macroadenomas de hipófisis productor de GH. 13 con abordaje transnasal endoscópico vs 13 con abordaje transepto esfenoidal clásico, mismo tamaño tumoral, un solo cirujano, Realizados I.N.N.N "Manuel Velasco Suarez". Microsoft Office Excel 2007. SPSS versión 16 para análisis estadístico.

**Resultados:** Muestra pareada por edad, sexo y volumen tumoral. Evolución de los síntomas de 4 a 5 años p: 0.292. Comorbilidades DM2 19 % e HAS 15%. Estancia intrahospitalaria 2 días menos con endoscópica p: 0.345. Campos visuales p: 0.345, agudeza visual p: 0.250 mejoría vía endoscópica. Curación p: 0.097 valores <2.5 ng/ mL. 84% endoscópicos vs 61.5% TSE. Para valores <1 ng/ mL. p: 0.160 curación 61.5% endoscópicos vs 38% TSE. Complicaciones: Fístula p: 0.220. > En técnica endoscópica. Diabetes insípida: Fisher p: 0.5. Endoscópico con 4 y TSE 3 fue transitoria. Panhipopituitarismo: Con p: 0.5 un caso vía endoscópica. Infección: Con valor p: 0.24. Un caso TSE. Sinequias p: 0.24. 2 casos vía endoscópica.

**Conclusiones:** observamos con valores < 2.5 ng/mL de GH el 84% de cura técnica endoscópica vs 61.5% técnica transepto esfenoidal. A valores < 1 ng/mL de GH cura 61.5% vía endoscópica vs 38% vía transepto esfenoidal. Aun con resultados no estadísticamente significativos se habla de mayor tendencia a la curación con técnica endoscópica vs transepto esfenoidal clásica. Se requiere aumentar el número de pacientes para corroborar nuestros hallazgos.

## 2) ANTECEDENTES

**Anatomía:** La hipófisis es un órgano neuroglandular situado en la cara inferior del cerebro, en la fosa media de la base del cráneo. Una glándula impar y mediana, conectada a la base del cerebro por el infundíbulo (tallo pituitario). Esta situada detrás del quiasma óptico, debajo del diencéfalo y el piso del tercer ventrículo cerebral dentro de la silla turca de la fosa media de la base del cráneo. Mide en el adulto de 12 a 15 mm en sentido transversal, 8 mm de atrás hacia delante y 6 mm en sentido vertical. Pesa 55 g como peso medio.

Anatómicamente y fisiológicamente se compone de 2 lóbulos. Uno posterior o nervioso y uno anterior o glandular. Separados por un lóbulo intermedio. Unidos al cerebro por un infundíbulo o tallo hipofisiario a nivel del piso del tercer ventrículo o eminencia media. La glándula esta localizada en la logia o celdilla hipofisiaria, la cual se conforma de una porción ósea y fibrosa. La porción ósea formada por la silla turca localizada en la parte superior del hueso esfenoides es una depresión de concavidad sagital muy marcada que se continúa hacia las caras laterales del cuerpo; una pequeña cresta a ambos lados puede separarlas del canal carotídeo. La parte posterior de la silla turca está formada por la cara anterior de la lámina cuadrilátera, que presenta: un borde superior algo cóncavo en cuyos extremos se localizan los procesos clinoides posteriores que juntamente con los procesos clinoides anteriores de las alas menores delimitan la silla turca. Dando origen a una pared anterior, posterior y una ventral. La porción fibrosa constituye la pared superior y la lateral. La pared superior está formada por el diafragma de la silla turca (tienda de la hipófisis) uniendo los bordes anteriores y posteriores de la silla turca. Las paredes laterales se confunden de cada lado con la pared interna del seno cavernoso; es una lámina de duramadre tendida de la circunferencia menor a la tienda del cerebelo al periestio de la silla.

Sus límites por arriba de la glándula están determinados por la relación al tallo hipofisiario que atraviesa el diafragma selar. Por detrás de este se encuentran los cuerpos mamilares, arriba del infundíbulo el receso anterior del tercer ventrículo. Por delante se encuentra el quiasma óptico, la cisterna quiasmática, el inicio del surco lateral (cisura de Silvio) con las ramas de la arteria carótida interna que constituye el polígono de Willis. Más arriba los tractos olfatorios y la sustancia perforada anterior. Lateralmente el seno cavernoso con la arteria carótida y los nervios destinados al bulbo ocular. Hacia abajo se relaciona con el seno esfenoidal.

**Vascularización:** La arteria hipofisiaria superior originada de la arteria carótida desde su emergencia fuera del seno cavernoso. Forma una corona con su homóloga opuesta alrededor del infundíbulo. Se da una rama que da origen al sistema portahipofisiario que va por delante del infundíbulo hasta llegar al lóbulo anterior. La arteria hipofisiaria inferior proveniente de la carótida interna en su trayecto cavernoso perfora la pared medial del seno cavernoso llegando al lóbulo posterior y pars media. El drenaje venoso se hace por medio de un sistema que drena al seno cavernoso o bien al seno intervenoso situado en el diafragma de la silla turca.

**La inervación:** El lóbulo anterior recibe filetes nerviosos simpáticos que siguen las vías de las arterias. El lóbulo posterior recibe fibras amielínicas que provienen del infundíbulo y lo conectan al hipotálamo.

**Funcionalmente:** Al estar conecta con el hipotálamo forma un complejo vital. El hipotálamo regula muchas de las funciones de la glándula. El lóbulo anterior secreta la hormona estimulante de la tiroides TSH, hormona luteinizante HL y folículo estimulante FSH, prolactina Prl, Adrenocorticotropina ACTH, Hormona del crecimiento GH. El lóbulo posterior sirve como almacenamiento y vía de entrada para las hormonas como oxitocina y vasopresina. (41).



**Adenomas de hipófisis:** Los adenomas son tumores que surgen principalmente en la adenohipófisis (hipófisis anterior) y representan aproximadamente el 15% de todas las neoplasias intracraneales, aunque su incidencia aumenta en un 27% si se consideran los hallazgos de necropsias. Los tumores son evidentes clínicamente en 18 de cada 100,000 habitantes. Su aparición es más frecuente entre los 30 y los 50 años de edad, ambos sexos están afectados por igual. Hay una mayor frecuencia en los pacientes que padecen adenomatosis endocrina múltiple (NEM). (1, 2).

**Clasificación:** Se realiza en 2 grupos: funcionantes (secretores) y no funcionantes (sin actividad endocrina). En los últimos los síntomas provocados son secundarios al efecto de masa y los primeros provocan síntomas precoces originados en los efectos fisiológicos de las hormonas segregadas en exceso.

De acuerdo a su tamaño son dos grupos MICROADENOMAS aquellos que miden menos de 1cm de diámetro y MACROADENOMAS aquellos que tienen un tamaño mayor a 1cm de diámetro.

De acuerdo a su apariencia con la microscopia de luz (anatomopatológica) En orden de frecuencia decreciente los adenomas pueden ser: Cromóforos: Son los más frecuentes en una proporción de 4-20: 1 Eosinófilos = Acidófilos se encuentran los productores de prolactina, tirotropina, somatotropina GH. Basófilos = Gonadotropinas, Corticotropina (Enfermedad de Cushing). (1, 2)

**Cuadro Clínico:** Los principales síntomas se asocian a algún trastorno endocrino o al efecto de masa que se ejerce sobre las estructuras vecinas como el quiasma óptico manifestado por afección del campo visual (hemianopsia heterónima bitemporal). En ocasiones pueden provocar cefalea y en pequeña proporción provocan síntomas de apoplejía hipofisiaria.

Apoplejía hipofisiaria: Es la aparición abrupta de un deterioro neurológico que por lo general, provoca cefalea, trastornos de la visión oftalmoplejía (uni o bilateral) por afección del seno cavernoso o bien afección trigeminal y deterioro mental, secundario al incremento brusco en el efecto de masa ocupante ya sea por infarto o isquemia. En ocasiones la hemorragia sobrepasa la capsula llegando a provocar hemorragia subaracnoidea. El 3% de los pacientes con macroadenoma desarrolla apoplejía hipofisiaria.

Tratamiento de la apoplejía hipofisiaria: Es necesario iniciar un tratamiento esteroideo inmediato previa toma de perfil hormonal. Si se observa una disminución súbita del campo visual es urgente una descompresión quirúrgica. La mayoría de las veces la descompresión es transesfenoidal. En caso de presentar hidrocefalia se requiere de la colocación de un SDVP.

Los objetivos del tratamiento consisten en descomprimir las vías ópticas, hipófisis, seno cavernoso y el tercer ventrículo. Obtener tejido para la realización de un análisis anatomopatológico. Por lo general no es necesario extirpar el tumor en forma completa.

**Adenomas hipofisarios invasores:** Alrededor del 5% de los adenomas hipofisarios producen invasión local. Se hablara de la clasificación de De Hardy - Vezina. Los tumores con un tamaño mayor a 4cm son considerados gigantes y mantienen una evolución maligna. El signo radiológico de que el tumor produjo una invasión del seno cavernoso es que la artería carótida se encuentra envuelta por el tumor. (1, 2).

**Tumores hipofisarios funcionantes:** Los tumores funcionantes más frecuentes segregan una de las siguientes hormonas:

1. Prolactina: Son los más frecuentes. Provocan un síndrome de amenorrea y Galactorrea. Llamado síndrome de Ahumada del Castillo o Forbes-Albright.
2. Corticotropina: La hiperproducción provoca la enfermedad de Cushing. Síndrome de Nelson hiperpigmentación (debido a la reactividad cruzada entre ACTH y melanotropina MSH). Afecta el 10 al 30% de los pacientes sometidos a suprenalectomía como tratamiento del síndrome de Cushing.
3. Somatotropina GH. La hipersecreción de hormona del crecimiento provoca acromegalia en los pacientes adultos. En los niños prepúberes antes del cierre epifisario provoca gigantismo. Este es el segundo síndrome de hiperproducción en los adenomas de hipófisis secretores. (44)

**Acromegalia:** Los somatotropos o células adenohipofisarias productoras de hormona del crecimiento, constituyen aproximadamente el 50% de la población celular de la adenohipófisis. Estas se encuentran localizadas en las porciones laterales de la adenohipófisis. La hormona del crecimiento es una hormona polipeptídica con efectos opuestos a los de la insulina. En el hígado así como otros órganos la somatotropina u hormona del crecimiento (GH), estimula síntesis de somatomedinas también llamados factores similares a la insulina. Estimulando la síntesis proteica a nivel óseo, muscular y la oxidación de glucosa por el tejido adiposo. Las somatomedinas estimulan la proliferación celular en estos órganos. La somatotropina GH, tiene un control hipotalámico mediante el sistema porta hipofisario y la acción de la somatolibéricas (GHRH) producidas en el hipotálamo. La somatostatina inhibe la liberación de somatotropina. La somatotropina y la somatomedina C (Factor de crecimiento análogo a la insulina IGF-I). Es la proteína segregada por el hígado en respuesta a la somatotropina. La GH es liberada mediante un patrón pulsátil que sucede cada 3 ó 4 horas. En los adolescentes los picos más intensos suceden en el sueño profundo o bien durante el amanecer. Otros factores que estimulan la secreción de GH son la hipoglucemia, arginina, ejercicio, L- dopa, clonidina, Propranolol y GHRH. (6,7, 8)

La secreción excesiva de somatotropina puede ser secundaria a un tumor hipofisario en más del 99% de los casos o bien debido a la secreción exógena de un tumor carcinóide. Se han reportado que cerca del 85-90% son macroadenomas y un 10-15% son microadenomas hipofisarios. (9)

Los tumores que ocasionan acromegalia también son productores de prolactina (PRL) hasta un 20 a 40% ó la sub unidad alfa, un péptido común a todas las hormonas secretadas por la adenohipófisis y muy raramente productores de hormona estimulante de la tiroides unido a la producción de GH. (7)

La cantidad total de GH producida varía entre cada paciente y depende de la actividad celular, aunque se encuentra estrechamente relacionada con el tamaño tumoral (10). La sobreproducción de GH tiene como resultados valores de IGF-I elevados en plasma (7). Mientras los valores de GH se incrementan los valores de IGF-I mantienen una proporción directamente proporcional hasta que se llegan a valores de GH de 20 ng / mL. Cuando esto sucede los valores de IGF-I alcanzan una meseta. (9) Sin embargo hay una pobre correlación clínica con los valores de GH en plasma probablemente por la pobre respuesta de los tejidos periféricos a la GH. (7)

**Manifestaciones Clínicas:** Como se cito anteriormente las manifestaciones clínicas dependen de la edad de presentación. En adultos hay incremento en el tamaño de las manos y los pies, engrosamiento del talón, protuberancia frontal, prognatismo y macroglosia, hipertensión, edema de partes blandas y compresión de nervios periféricos, cefalea incapacitante, hiperhidrosis (palmar), piel grasa, artralgia y laxitud articular, diabetes hipertensión, gota, acantosis nigricans, cardiomegalia y hepatomegalia. Hipogonadismo ocurre en un 30-40% de los pacientes pero este puede ser atribuido a la asociación con hiperprolactinemia. De todos los acromegálicos el 25% tiene un bocio con pruebas de función tiroidea sin alteraciones (7).

La causa de muerte suele ser secundaria a hipertensión, diabetes, infecciones pulmonares, cáncer y miocardiopatías (51).

El edema de las partes blandas y la compresión nerviosa puede ser reversible si se normalizan la concentración de somatotropina.

- Las manifestaciones por exposición prologada a una concentración excesiva de GH.

**Artropatía:** Se asocia a acromegalia de larga evolución, mejoría rápida. Las lesiones óseas y cartilaginosas son irreversibles.

**Neuropatía periférica:** Anestesia y paresia intermitente, polineuropatía sensitivo-motora. Hipoestesia. Los axones toman la forma de bulbos de cebolla (espirales).

**Cardiopatía Vascular:** Miocardiopatía: función diastólica del ventrículo izquierdo disminuida, hipertrofia del ventrículo izquierdo, propensión a arritmias, hiperplasia fibrosa del tejido conjuntivo. HAS agrava los cambios por miocardiopatía.

**Insuficiencia respiratoria:** Obstrucción de las vías respiratorias altas 2ria al crecimiento excesivo de las partes blandas y disminución del tono muscular faríngeo con apnea del sueño en el 50% de los pacientes.

**Neoplasia:** Hay un riesgo de cáncer (especialmente cáncer de colon). Pólipos en partes blandas.

**Intolerancia a la glucosa:** Afecta al 25% de los acromegálicos. Frecuente cuando se cuenta con antecedentes de familiares con diabetes.

**Estudios diagnósticos:** La concentración basal normal de GH en ayunas es 5 ng/mL En ocasiones los pacientes normales llegan a tener picos de 50 ng/mL . El diagnostico es hecho mediante una cuantificación de GH en suero. Un nivel obtenido en un primer estudio de más de 10 ng / mL es diagnostico, estos valores se observan en más del 90% de los pacientes. Sin embargo debido al patrón pulsátil de secreción de la GH en ocasiones estos niveles no pueden encontrarse al momento de la muestra por eso no son tan convenientes en su evaluación.

Para ese 10% restante se realiza una prueba de supresión con glucosa. La cual consiste en administrar 100 g de glucosa vía oral obteniéndose una incapacidad para reducir los niveles de GH por debajo de 5 ng / mL a los 60 minutos esta prueba es diagnostica de una hipersecreción de GH. En pacientes sanos una dosis de saturación de 100g de glucosa oral inhibe la producción de somatotropina hasta valores de Menos 2 ng/mL . O causa una reducción del 50%. Esta supresión se encuentra ausente en los acromegálicos y algunos pocos tienen un incremento paradójico.

Sin embargo la medición de niveles de IGF- I se encuentran elevados en pacientes con acromegalia y mantienen una mejor correlación entre las manifestaciones clínicas y la respuesta al tratamiento. La concentración en ayunas en pacientes normales es de 0.67 U/mL . Margen (0.31- 1.4) En los pacientes acromegálicos la concentración alcanza 6.8 U/mL (margen: 2.1 – 21.7).

Los estudios de IRM o TAC con medio de contraste demuestran la existencia de un adenoma de hipófisis en más del 90% de los pacientes con endocrinopatía documentada. Los cortes finos (1mm) en la IRM son el estudio de imagen más sensible para determinar la localización preoperatoria de los adenomas hipofisarios. Los cortes axiales, coronales y sagitales así como la densidad mostrada en las secuencias de T1 y tras la administración de contraste nos ayudan a identificar la localización del adenoma de hipófisis (El seno cavernoso, el tallo hipofisario y la glándula hipófisis normal tras la administración de gadolinio muestran un refuerzo importante e inmediato mientras que el tejido tumoral muestra un comportamiento hipointenso en la resonancia magnética). Los cortes coronales que demuestran una hipodensidad glandular son los predictores más fidedignos de la localización de los adenomas hipofisarios cuando son microadenomas. (42)

**Indicaciones y metas del tratamiento.** El exceso de secreción de GH debe de ser considerado una endocrinopatía maligna. Ya que conlleva múltiples complicaciones médicas y estas deben ser tratadas enérgicamente una vez que se han diagnosticado. La libre evolución de los síntomas conlleva un riesgo de mortalidad del 32% para la edad al ser comparada con los controles sanos. Originada por las complicaciones hipertensivas, enfermedad cardíaca, diabetes, infecciones pulmonares. (11, 12, 50, 51).

Las metas del tratamiento incluyen:

1. Resolución del efecto de masa causada por el tumor.
2. Restauración a valores fisiológicos de GH y de los valores de IGF- I.
3. La sustitución de cualquier deficiencia hormonal.
4. El tratamiento de las comorbilidades.

Muchos autores concuerdan en que los criterios para considerar una cura exitosa es alcanzar una cura bioquímica. Una concentración de GH no mayor 1 ng/ mL idealmente aunque 2.5 ng / mL se relacionan con una expectativa de vida normal y normalización de niveles de IGF- I para la edad. (51, 8, 13). Se ha demostrado que en el 99% de los casos los valores de GH en el post operatorio temprano de 2 ng/ mL ó menos se correlacionan con una normalización de los niveles de IGF- I a largo plazo. Sin embargo niveles elevados de GH raramente indican cura bioquímica a largo plazo (6, 51).

**Microadenomas:** El tratamiento quirúrgico es la elección. La adenectomía por medio de un abordaje transesfenoidal es el más aceptado de los procedimientos quirúrgicos para los tumores secretores de GH. En el análisis llevado a cabo por Ross y Wilson documentaron tasas de curación en un 60.4% Microadenomas mantienen una de las tasas de cura más elevadas con un 75- 95% en las series quirúrgicas. (14,15, 16, 17, 18,19, 51).

**Macroadenomas:** Este tipo de pacientes son un verdadero reto quirúrgico ya que las tasas de curación son muy bajas cuando el tumor ha afectado el seno cavernoso. En algunas series la curación bioquímica solo se alcanza en un 40-68%. La farmacoterapia o radioterapia debe de ser considerada parte del tratamiento integral de este tipo de pacientes. En estos casos la farmacoterapia puede ser indicada aunada al tratamiento quirúrgico para lograr la citorreducción y consecuente normalización de los niveles de IGF- I (20, 51).

EL tratamiento quirúrgico debe de ser llevado a cabo por un cirujano experto en cirugía de adenomas, para ser considerado como tal el neurocirujano debe por lo menos tratar 50 adenomas por año (51).

Recientes estudios han demostrado que en pacientes con macroadenomas la citorreducción tumoral de un 75% o más por medio de cirugía aunada el tratamiento complementario con análogos de la somatostatina.

**La farmacoterapia:** Esta debe de ser considerada en tres grupos de pacientes.

1. Pacientes en quienes el procedimiento quirúrgico esta contraindicado.
2. Pacientes en quienes los niveles de GH, IGF- I persisten elevado aun después de haber recibido tratamiento quirúrgico ó bien como una alternativa posterior a la radioterapia.
3. Pacientes con niveles elevados de GH, IGF- I posteriores a la cirugía y radioterapia. Logrando alcanzar niveles bajos mientras los efectos de la radioterapia se hacen latentes.

El tratamiento medico prequirúrgico ciertamente no esta contraindicado pero actualmente no contamos con suficiente evidencia para recomendar el tratamiento medico como una medida para mejorar los resultados post quirúrgicos (51). Son 3 los medicamentos aprobados para el manejo de la acromegalia. Análogos de la somatostatina, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de los receptores de GH. Actualmente ninguno ha demostrado su seguridad durante el embarazo.

**Análogos de la somatostatina:** La somatotropina tiene un efecto inhibitorio sobre la producción y liberación de GH a nivel hipofisiario y sobre el factor liberador de somatotropina a nivel hipotalámico. En la actualidad solo la Food and Drug Administration (FDA) por sus siglas en ingles. Ha aprobado un análogo Octreotide (21,22). Este fármaco contienen el sitio activo de la somatotropina y parece inhibir la secreción de GH similar a la GH endógena. Este tiene una mayor afinidad por el receptor de somatotropina en sus subtipos 2 y 5, cuenta con una vida media más prolongada después de la inyección subcutánea de 40- 100 µg. Manteniendo un efecto por espacio de 6 a 8 hrs. Una sola eyección produce un decremento de los niveles de GH entre 30 y 60 min. Con un máximo efecto entre 2 y 4 hrs. (8, 23 ,24).

La mayoría de los tumores contienen receptores de somatostatina comparables con los somatropos normales, esto puede explicar la respuesta al octreotide. Se han documentado remisión bioquímica de hasta el 70% después del tratamiento. Sin embargo del 10-30% de los tumores secretores de GH tienen receptores de somatotropina disminuidos, correlacionado con un número de pacientes sin respuesta al octreotide (25, 26).

1. Es la primera línea de tratamiento cuando la probabilidad de cura posterior a la cirugía es baja (macroadenomas invasores).
2. Después de que la cirugía ha fallado en el control bioquímico de los niveles de GH.
3. Antes de la cirugía para reducir el número de comorbilidades de estos pacientes (Aun no contamos con la información suficiente para afirmarlo).
4. Como tratamiento para obtener un control bioquímico durante el tiempo de latencia del tratamiento con radioterapia (radio neurocirugía, radioterapia estereotáctica fraccionada, la radioterapia a cráneo total está última ya no considerada como forma de tratamiento).

**Dosis y administración:** La dosis inicial de octreotide es de 100 µg subcutáneos cada 8 hrs y esta dosis se incrementa hasta lograr una supresión adecuada. La mayoría de los pacientes alcanzan control con dosis de 300 a 600 ug/ día. Una dosis superior a 750 µg/día se relaciona con incremento en los efectos adversos sin obtener mayores beneficios clínicos. Se ha observado que un 34% de los pacientes tiene una reducción del tamaño tumoral a los 6 meses de tratamiento con dosis superiores a 300 µg/día.

Del 75 al 90% de los pacientes experimentan mejoría bioquímica, clínica y metabólica con la terapia de octreotide. Dentro de la mejoría clínica observamos disminución de la hiperhidrosis, parestesias, cefaleas, disminución de los tejidos blandos aunado a una sensación de bienestar (8, 51).

Cambios en la visión periférica han sido demostrados sin una remisión importante del tamaño tumoral. En algunos pacientes se desarrolla dependencia física por la unión del octreotide a los receptores de opiáceos (8). Reducción en los niveles de GH e IGF- I ocurren en 30-53% y un 40- 68% en forma correspondiente. Los niveles de IGF- I disminuyen a la semana de tratamiento y se tienden a normalizar al continuar con la administración (27, 28, 29,30). La respuesta a largo plazo puede ser predicha por la supresión aguda de GH tras la administración de octreotide a una dosis de 50 µg. La reducción a la mitad de los niveles de GH de 4 a 6 hrs posteriores a la administración de octreotide predice una adecuada respuesta a 1 o 2 años. (31, 51).

Los niveles de GH y de IGF-I a 2 hrs posteriores a la administración subcutánea o a cualquier momento durante la infusión del fármaco son predictores positivos de la eficacia de la respuesta al tratamiento. (8)

El tratamiento preoperatorio con octreotide tiene efectos sobre el tumor al volverlo mucho más suave y con cambios en la coloración tornándose gris rojizo lo que lo hace más fácilmente identificable al momento del procedimiento quirúrgico. La terapia a largo plazo con octreotide logra una remisión del tamaño tumoral entre el 20- 50% de los pacientes con acromegalia. Esto se puede explicar ya que en la microscopia electrónica se han observado cambios celulares con áreas de necrosis y macrófagos embebidos en el tejido glandular. (27,32, 33, 48).

Los efectos colaterales más importantes son: Dolor abdominal, esteatorrea, hepatitis tóxica, hiperglucemias, colelitiasis (se han observado en el 40-50% de los pacientes bajo tratamiento a largo plazo).

**Análogos de la dopaminérgicos:** Los agonistas dopaminérgicos estimulan la secreción de GH en los sujetos normales mediante la liberación de GHRH a nivel hipotalámico. En pacientes acromegálicos suprimen la secreción de GH a través de los receptores de dopaminérgicos (D2). Estos suelen ser efectivos en los adenomas mixtos (con producción de PRL). (8)

La bromocriptina y cabergolina son medicamentos aprobados por la FDA. La bromocriptina se administra vía oral cada 8 ó 12 hrs. Para evitar los efectos adversos de la bromocriptina se inician a dosis bajas de 1.25 mg al momento de dormir. Con un incremento gradual de 1.25 mg cada 3 o 4 días. Hasta alcanzar los efectos deseados el medicamento se debe de consumir con los alimentos. En los pacientes con acromegalia se ha observado una reducción de GH a menos de 10 ng/mL solo en el 50% de los pacientes y a menos de 5 ng/ mL en solo el 20% de los pacientes. Solo el 8% de los pacientes llegan a niveles normales de IGF-I (8, 51)

Se puede realizar un test con una dosis de 2.5 mg vía oral seguida de una medición de GH a las 4 o 6 hrs después de la administración del fármaco una respuesta a este fármaco predice la eficacia de la terapéutica. Dentro de los efectos adversos se encuentra náusea, vómito, hipotensión postural, malestar general. Cefalea, dolor abdominal, constipación, congestión nasal y depresión también ha sido descrita. Alucinaciones han sido reportadas en 1.3% de los pacientes.

Cabe resaltar que solo la cabergolina es eficaz en el tratamiento de la acromegalia y su eficacia como monoterapia solo obtiene respuesta en 8- 10% (51).

1. Se emplea cuando el paciente solo prefiere la vía oral como tratamiento.
2. Después de cirugía solo en aquellos pacientes con niveles de prolactina elevados y con niveles de GH ó IGF- I ligeramente anormales.
3. Como adyuvante con los análogos de la somatostatina cuando se han alcanzado dosis máxima y no se han logrado normalizar los niveles de GH ó IGF- I. Se ha demostrado un control del 50% de estos pacientes reuertes a monoterapia al iniciar esta combinación farmacológica (51).

**Antagonistas de los receptores de GH:** El único medicamento aceptado es el Pegvisomant. Este medicamento es muy efectivo en el control bioquímico de los niveles de GH, mejorando en forma muy importante la calidad de vida.

El uso crónico demuestra afección de las pruebas hepáticas en un 25% de los pacientes que lo reciben. Pero esta alteración resulta ser transitoria al continuar el uso de este medicamento. Otro efecto reportado es el incremento en el crecimiento de otros tumores pero este solo se presenta en menos del 2% de los pacientes con alguna otra lesión tumoral.

1. Empleado en paciente con niveles de IGF-I persistentemente elevados después de alcanzar dosis máximas de análogos de la somatostatina.
2. En monoterapia o bien terapia combinada con análogos de la somatostatina en pacientes resistentes a tratamiento (actualmente se requieren mayores datos para determinar la efectividad de este tratamiento).

**Radioterapia:** Es considerada una 3ra línea de tratamiento y ocasionalmente una segunda línea de tratamiento para los pacientes que posterior al tratamiento quirúrgico no alcanzan a normalizar niveles de GH ó IGF. Ó bien tienen contraindicación para el tratamiento quirúrgico, en quienes la terapia médica no es tolerada, contraindicada o no ha demostrado respuesta alguna. (51)

La radioterapia tiene sus inicios como parte del tratamiento de los adenomas de hipófisis desde 1907 (34).

La radioterapia convencional normaliza los niveles de GH, IGF-I en menos del 60% de los pacientes, aunque la máxima respuesta observada se encuentra entre los 10 y 15 años de administrada. Durante este período de latencia lo más recomendado es la administración de análogos de somatostatina. La radioterapia a dosis de 400 cGy con campos externos es considerada una dosis adecuada por la mayoría de los radioterapeutas. Los reportes de Chun y colaboradores describen una tasa de control del 50 al 79%. (51)

Una mejor opción es la radiocirugía con Gamma Knife o un acelerador Lineal de LINAC. La remisión en pacientes que primero han recibido tratamiento quirúrgico y se complementan con una mono dosis se alcanza en un lapso de 5 años en un 29 a 60%. (51)

Múltiples estudios señalan una excelente asociación entre la cirugía con tratamiento por medio de radioterapia cuando no se ha alcanzado cura bioquímica posterior al tratamiento quirúrgico, esto es de vital importancia para las lesiones invasoras cuya resección quirúrgica es muy difícil alcanzarla (35,36, 37).

La radioterapia no es inocua ya que conlleva un riesgo incrementado de panhipopituitarismo del 50% en pacientes con radioterapia convencional y del 10 al 15% con las técnicas antes citadas. La radioterapia conlleva efectos sobre la vasculatura periférica teniendo como último resultado la disminución en la agudeza visual (35).

**Seguimiento:** Los resultados demuestran que el 78% de los microadenomas productores y el 64% del total de los tumores (micro y macroadenomas) llegan a tener una cura bioquímica con normalización de los niveles de IGF- I. Se reporta por Schmidek curaciones bioquímicas del 31% en macroadenomas de hipófisis con cirugía solamente. La evolución clínica demuestra que la progresión de los síntomas que es muy lenta se relaciona con niveles de GH por debajo de 5 ng/ mL.

Se da seguimiento para la evaluación clínica así como el desarrollo de alguna deficiencia hormonal asociada. Cuando hay valores de GH mayores a 2 ng/mL el riesgo de recurrencia es alto por lo que se requiere de una vigilancia estrecha de los niveles de GH.

Después de la muestra basal de los niveles de IGF- I tomada a las 6 semanas de la cirugía. La cuantificación de GH e IGF- I deben ser llevados a cabo cada 6 meses. En los pacientes que reciben radioterapia en combinación con octreotide la medición de GH e IGF- I se hace cada 2 semanas por espacio de 1 a 2 años Si estos son normales el medicamento debe de ser descontinuado (20, 9).

Estas cifras antes citadas se corroboran con la serie Coreana reportada en el 2009 con 42 pacientes. Con 64% de Cura en TSE. Con 67% de curación en microadenomas y 60% para macroadenomas de hipófisis. Del 30% para los pacientes que presentan invasión al seno cavernoso. Por lo tanto la detección oportuna y rápida de estos pacientes antes de encontrar afección al seno cavernoso es crucial, para determinar la respuesta al tratamiento. (47)

Ludecke en su publicación de 1000 adenomas productores de GH abordados vía TSE clásico logran curaciones en microadenomas del 95% y de macroadenomas en 68%. En aquellos que invaden el seno cavernoso la reducción tumoral solo es posible del 80 al 95% de los casos. (48, 51)

**Estudios preoperatorios en los pacientes con Acromegalia:** Los pacientes con un adenoma de hipófisis requieren de una evaluación endocrinológica formal.

Se sabe que entre un 79 y 90% de los pacientes con macroadenomas de hipófisis tienen deficiencia en una o más de las hormonas secretadas por la hipófisis al momento del diagnóstico. La deficiencia más común es la de las gonadotropinas. Pero las clínicamente más importantes con la deficiencia de ACTH y TSH. La diabetes insípida solo se presenta en el 2% de los pacientes al momento del diagnóstico. Esta evaluación es muy importante para determinar si el tumor es productor o bien si hay alguna deficiencia de la adeno o neurohipófisis al momento del diagnóstico que amerite tratamiento oportuno. (40)

La sintomatología del hipopituitarismo es muy vaga e inespecífica por eso se recomienda un estudio basal en busca de deficiencias y en caso de ser necesaria la realización de pruebas funcionales.

- Perfil hormonal completo: cuantificación de cortisol. Hormonas tiroideas como tiroxina libre T4, triyodotironina T3, hormona estimulante de tiroides TSH. Gonadotropinas (HL, FSH), Hormona del crecimiento GH, somatomedinas- C (IGF-I). Glucemia plasmática en ayunas, electrolitos séricos (Na, Cl, K).

En caso de identificarse hipopituitarismo durante los estudios preoperatorios deben de ser tratados antes de la cirugía especialmente hipocortisolismo así como el hipotiroidismo.

**Hipocortisolismo secundario:** La estimulación con dosis bajas de ACTH es la prueba dinámica de elección para evaluar a estos pacientes. Se realiza con 250 µg de ACTH en 250 cc de solución salina al 0.9% se obtienen 1 mL de esta solución y se aplica en forma intravenosa. Se realiza medición de cortisol basal a los 30 min si se obtienen niveles menores de 18 µg/dL indica un compromiso de la respuesta suprarrenal siendo necesario el tratamiento preoperatorio con glucocorticoides antes de la cirugía (41). Un esquema aceptado es la administración de hidrocortisona a dosis de 15 a 30 mg al día dividido en dos dosis ó bien dexametasona vía oral a dosis de 0.25 mg/día al momento de dormir. Durante el procedimiento quirúrgico se inician dosis de estrés requiriendo de 50 a 100 mg IV c/8 hrs iniciando una dosis dos horas previas a la cirugía.



**Hipotiroidismo secundario:** La medición de TSH no es del todo confiable ya que en estos pacientes los niveles están ligeramente bajos o incluso normales. El nivel de T4 libre. Si se encuentran niveles un cuarto o ligeramente bajos por debajo del rango normal se decide la sustitución hormonal antes de la cirugía. Ya que las manifestaciones de esta deficiencia se agravan en el postoperatorio inmediato como retardo en la eliminación de los anestésicos, anormalidades electrolíticas, pobre respuesta a estímulos que normalmente incrementan el esfuerzo respiratorio como los niveles de CO<sub>2</sub>, íleo, discrasias sanguíneas y afecciones neuropsiquiátricas. Es muy importante siempre corregir primero el hipocortisolismo ya que el aumento en el metabolismo del cortisol por la administración de hormonas tiroideas puede desencadenar una crisis de insuficiencia suprarrenal. La dosis se calcula a 0.8 µg por Kg de peso ideal. En pacientes con enfermedad cardíaca la dosis oscila entre 25 a 50 µg/día. En caso de ser una urgencia la reposición se hace en forma intravenosa a dosis de 200 a 400 µg en una sola dosis. O bien el 85% de la dosis calculada se hace en reposición IV y una vez que tolera la vía oral se da la dosis total (42).

**Hipogonadismo central:** Los niveles de LH, FSH, niveles de testosterona sérica en hombres y estradiol en mujeres. Si se demuestran no son necesarias las correcciones en el prequirúrgico.

**Deficiencia de hormona del crecimiento:** El tratamiento no está indicado. De hecho está contraindicado en pacientes con algún tipo de tumor o enfermedad maligna.

Para los pacientes con acromegalia la medición de GH, IGF- I no son suficientes se deben de realizar pruebas dinámicas como las que señalan en la parte de estudios y pruebas diagnósticas.

**La realización de campos visuales:** Para verificar el grado de efecto de masa de dichos tumores y su afección sobre los campos visuales y la visión central.

**Realización de resonancia magnética simple y con medio de contraste:** Para identificar el tamaño tumoral así como la afección silla, invasión al seno cavernoso y compromiso de la arteria carótida. En ocasiones en pacientes que padecen de claustrofobia se realiza una tomografía cerebral con medio de contraste. En su conjunto estas imágenes nos dan una excelente perspectiva de los límites tumorales y extensión supraselar e identifica la relación de las arterias carótidas con el tumor. (46).

**Tomografía de cráneo con ventana ósea:** En cortes axiales y coronales para identificar a detalle la anatomía de los senos paranasales. Se requiere de un corte medio sagital y coronal para ayudar a la evaluación del piso de la silla Turca y su relación con el seno esfenoidal, septum esfenoidal y el clivus. (46).

Escala utilizada Hardy-Vezina. (3)

Extensión	
O	Ninguna
A	Expansión hacia la cisterna supraselar.
B	Obstrucción del receso anterior del tercer ventrículo.
C	Piso del III ventrículo desplazado.
D	Intracraneal con extensión al piso anterior, medio, posterior.
E	Dentro o debajo del seno cavernoso.

Invasión / Diseminación	
I	Piso de la silla turca intacto menor a 1cm.
II	Dilatación de la silla tumor mayor de 1 cm.
III	Perforación focal de la silla.
IV	Destrucción difusa del piso de la silla.
V	Diseminación por LCR o por vía hemática.

Escalas de Knosp. (4)

Para ADH que afectan el seno cavernoso	
1	Seno cavernoso sin afección
2	Lesión que sobrepasa la línea tangencial medial intercarotídea.
3	Lesión que sobrepasa la línea tangencial medial intercarotídea pero no sobrepasa la línea tangencial lateral intercarotídea.
4	Sobrepasa la línea tangencial lateral intercarotídea.
5	Arteria carótida totalmente envuelta.

**Tratamiento Quirúrgico:** Cirugía mediante abordaje endonasal endoscópico, Ventajas ópticas de un endoscopio, Ventajas Físicas de un endoscopio, Resultados Quirúrgico, Complicaciones, Ventajas de la técnica endonasal endoscópica, Desventajas de la técnica endoscópica, Conclusiones.

**Historia:** La cirugía neuroendoscópica tuvo su primera aplicación en la cirugía de los plexos coroides en pacientes con hidrocefalia. Desde entonces solo hubo esporádicos reportajes de procedimientos llevados a cabo con el endoscopio.

En la actualidad algunos neurocirujanos continúan con esfuerzos por aplicar esta técnica en diferentes procedimientos quirúrgicos como: tumores intraventriculares, tumores intra axiales del SNC, cirugía extra axial intracraneal, microcirugía asistida por endoscopia, cirugía endonasal transesfenoidal y cirugía de columna. Estos avances van de la mano con los adelantos técnicos como los lentes del endoscopio, sistemas de video e imagen, fuentes de luz así como la creación de herramientas para el empleo en neurocirugía.

El primer reportaje se llevo a cabo por Guiot y sus colegas empleando el endoscopio en cirugía sublabial transesfenoidal en 1963. La endoscopia nasosinusal inicio en Europa hace 30 años y en EUA hace 20 años. El empleo de esta técnica trajo consigo importantes cambios en la comprensión de la fisiopatología y terapéutica de la patología nasosinusal.

El primer caso reportado del empleo de un abordaje endonasal se realizo en Viena 1909 por Hirsch con la resección total de un adenoma de hipófisis.

El empleo actual de esta técnica ha sobrepasado las patologías con origen en la línea media actualmente se pueden realizar abordajes al piso anterior, fosa pterigoidea, clivus, odontoides y fosa posterior. Así como las patologías del nervio óptico y del seno cavernoso. Solo por citar algunos ejemplos encontramos la exéresis en meningiomas del tubérculo selar, craneofaringiomas y en la reparación de fistulas de LCR espontáneas y traumáticas.

**Ventajas del endoscopio:** El uso del endoscopio para la resección de los adenomas de hipófisis representa un avance significativo en el tratamiento de esta patología.

La naturaleza física del endoscopio permite un fácil acceso a la región selar a través de los corredores naturales de la nariz entrando por la narina, realizando una esfenoïdotomía amplia, con lo cual se logra crear una gran cavidad en donde la luz divergente del endoscopio alcanza su máximo beneficio. La introducción del mismo hasta la cavidad esfenoïdal permite una visión panorámica en diferentes ángulos. Estas imágenes son de gran ayuda para visualizar la pared posterior del seno esfenoïdal. La capacidad de acercamiento por medio de la cámara nos permite una mejor distinción de las características de los tejidos sobre los cuales se emplea. Sin embargo debemos de reconocer que el endoscopio proporciona un efecto visual denominado "OJO DE PEZ" que consiste en una magnificación central del campo visual con una contracción de la imagen que se encuentra en la periferia del lente.

- El endoscopio puede ser subdividido en 2 grandes categorías. Endoscopios de fibra óptica flexibles y endoscopios rígidos. El número de fibras ópticas en el endoscopio flexible es de aproximadamente 10,000 aunque se han desarrollado hasta de 50,000 fibras. Aun así este número de fibras no proporciona imágenes lo suficientemente nítidas para ser empleado en la cirugía hipofisiaria.

Los endoscopios que utilizamos son los rígidos de 4 mm de diámetro que aportan imágenes de calidad suficiente para poder llevar acabo la resección tumoral. Con lentes de 0, 30,45 y 70 grados. El endoscopio se encuentra conectado a una cámara de 3CCD y un monitor que permite la mejor captación de imágenes. Esto nos ayuda a evitar la retracción de los tejidos periféricos. La incisión quirúrgica, la disección de la mucosa septal, la remoción del septum nasal y el empaquetamiento nasal no son necesarios.

- Lentes y sus ángulos de visión: Las lentes anguladas de los endoscopios proveen una visualización directa de las "esquinas" de la región selar, identificamos la extensión supraselar y el área relacionada con el seno cavernoso. Operar bajo estos ángulos de visión especialmente el de 70 grados, requiere de material especial para la resección tumoral. En ocasiones se puede utilizar un endoscopio de fibra óptica para las áreas con ángulos mucho más romos o superficies curvas. El margen lateral y la visión sobre el seno cavernoso nos permite una resección tumoral con identificación del seno evitando de esta manera su lesión, convirtiendo estas lesiones que antes se consideraban irresecables en lesiones resecables en forma segura.

- Capacidad de acercamiento: Una vez que la resección tumoral se ha realizado, el endoscopio se puede introducir dentro de la silla turca, las áreas supraselares o cerca del sitio quirúrgico lográndose obtener imágenes nítidas y ampliadas. Su mayor aplicación se observa en los microadenomas en donde podemos evidenciar el margen normal del tejido hipofisario y corroborar la exéresis macroscópicamente total del tumor.

Cuando el endoscopio con una lente angulada de 30 grados se introduce dentro de la cavidad y es rotado en toda la circunferencia se puede evaluar en forma precisa la resección tumoral. (44, 45)

Como en el estudio realizado en el INNN en donde se reporta un mayor grado de resección tumoral por medio endoscópico comparado con el método microscópico. Atribuido a una mejor visualización del lecho tumoral, mejor identificación de las referencias anatómicas aunado a un ángulo de trabajo más amplio logrado con esta técnica. (43, 45)

En el reporte hecho por Giorgio Frank de 418 pacientes con adenomas hipofisarios sometidos a procedimiento endonasal endoscópico entre mayo de 1998 y Diciembre del 2004. Con seguimiento de 15 meses. Cita "la endoscopia toma vital importancia y se sobrepone al abordaje TSE al ser empleada en tumores con extensión paraselar". Esto se puede explicar por el mejor ángulo de visión con el endoscopio (49)

**La INDICACIÓN:** De cirugía en pacientes con adenomas de hipófisis por vía transesfenoidal endoscópica son las mismas para aquellos que son sometidos a cirugía transesfenoidal clásica.

1. En caso de adenomas de hipófisis no productores cuando se demuestre el compromiso de los campos visuales.
2. Pacientes con adenomas endocrinológicamente activos: Acromegalia, enfermedad de Cushing, hipertiroidismo. El tratamiento quirúrgico es la vía de elección.
3. Pacientes con prolactinomas que no han mostrado respuesta a la terapia medica, que han desarrollado efectos adversos con la ingesta del tratamiento médico.
4. Apoplejía hipofisaria manifestadas por cefaleas frontotemporales severas.
5. Una indicación extra para la cirugía endoscópica exclusivamente: Incluye aquellos pacientes con adenomas de hipófisis que poseen una extensión supraselar importante ó aquellos que tienen un tumor con una extensión al plano esfenoidal.

**La CONTRAINDICACIÓN:** Del abordaje es para lesiones con un pequeño componente intrasillar y que tienen una gran afección de la región paraselar así como del seno cavernoso.

**Nota:** Aun no se han documentado narinas lo suficientemente estrechas como para no poder realizar esta técnica quirúrgica. En caso de ser necesario se emplea una variante de esta técnica a través de ambas narinas, en una de las cuales se introduce el endoscopio y por la otra se introducen los instrumentos necesarios para la resección tumoral. Una reintervención en aquellos pacientes con cirugía transesfenoidal clásica no contraindica el uso de esta técnica. Por último esta técnica puede ser llevada a cabo las veces que sea necesaria.

**Instrumental quirúrgico:** Es importante tener un entrenamiento en cirugía Microquirúrgica pero aun así es necesario tener entrenamiento en cirugía endoscópica.

Endoscopio rígido de 18 cm. Con lentes de 0, 30 y 70 grados. Sus accesorios necesarios son sistemas de video imagen, limpiador de lente con irrigación y succión de la misma solución irrigada, sujetador fijo del endoscopio, coagulador monopolar y bipolar. Cánulas de aspiración de 8 y 9 French. Equipo de fresado, cucharillas de Ray, pinzas de Kerrison, microdisector de Jannetta.

**Técnica quirúrgica:** La indicación más frecuente para en abordaje transesfenoidal es la resección de adenomas de hipófisis, puede tener eficacia en los micro y macroadenomas de hipófisis.

El procedimiento requiere de anestesia general, intubación orotraqueal estándar con el tubo desplazado la comisura bucal hacia la izquierda del paciente. Manteniendo una normocapnia, normotensión y normovolemia transoperatoria. El uso de una línea arterial para el monitoreo invasivo de la presión arterial. Se requiere de colocación de una sonda de foley para evaluar el volumen urinario y poder detectar en forma temprana la presencia de diabetes insípida.

La posición del paciente es en decúbito dorsal, con el tórax elevado 20 grados. De modo que la cabeza se sitúe por arriba del nivel del corazón. La cabeza puede estar fija a un cabezal de Mayfield Kees o no. Se da flexión cefálica de 20 grados y rotación de 20 grados a la derecha (localización del cirujano). De tal manera que el paciente queda cara a cara con el neurocirujano. Esto permite una entrada directa al cornete nasal medio cuando se dirige el endoscopio con una entrada de 25 grados. En ocasiones un fluoroscopio con un arco en C es necesario cuando la anatomía de los senos paranasales es compleja. Se protegen los ojos con antibiótico en ungüento y bandas para mantenerlos cerrados. Se coloca una gasa húmeda en la orofaringe para prevenir la acumulación de sangre y líquido en la periferia de la laringe y produzca broncoaspiración al momento de extubar al paciente. La cara, cavidad nasal y región abdominal en su cuadrante inferior izquierdo es preparada con soluciones antisépticas y vestida con campos de manera aséptica. Clindamicina o estreptomycinina es aplicada a las soluciones. Se administran dosis de antibiótico en forma profiláctica durante el transoperatorio.

El abordaje endonasal endoscópico inicia con la inspección de la anatomía de la cavidad nasal derecha identificando cornete inferior, coana, cornete medio, cornete superior y ostium esfenoidal. En caso necesario se realiza turbinectomía media para lograr obtener un corredor más amplio. Una vez identificadas todas las estructuras antes mencionadas, se realiza septotomía posterior de aproximadamente 1.5cm con el fin de lograr una cavidad única posterior, de esta forma se obtiene la posibilidad de introducir instrumentos por ambas narinas. Llegando directamente al seno esfenoidal a través de su pared anterior. Las estructuras anatómicas de referencia son ambos ostium esfenoidales los cuales usualmente se encuentran localizados a nivel del cornete medio. También pueden ser identificados siguiendo el techo de la nasofaringe con su curvatura antero superior. El punto de unión del techo de la nasofaringe con el cornete medio es una buena entrada al seno esfenoidal lugar en donde descansa el piso de la silla turca. Debe de ponerse especial cuidado en identificar la arteria septal posterolateral ramas de la arteria esfeopalatina que se identifican en la esquina posteromedial del margen de la ventana ósea estas se electrocoagulan para prevenir el sangrado trans o post operatorio.

Se realiza la remoción del rostrum esfenoidal y de la mucosa del seno esfenoidal en su totalidad, una vez retirada en caso de contar con septos intrasinusales se retiran los mismos por medio de fresado. Continuamos con etmoidectomía posterior con el fin de obtener una cavidad rectangular en la cual se observa el receso óptico carotídeo lateral (formado por el ángulo entre la rodilla anterior de la carótida interna y la proyección del nervio óptico). La proyección de ambas arterias carótidas que se localizan entre las 5 y 7 hrs. al ser comparado nuestro campo quirúrgico con la carilla de un reloj.

Otras estructuras visibles son el tubérculo selar y clivus. Con esta exposición y mediante fresado se realiza la apertura de la pared posterior de la silla hasta identificar la dura madre que cubre la glándula hipofisiaria, la exposición se realiza hasta identificar "los 4 azules" esto es el seno intercavernoso superior, intercavernoso inferior, y ambos senos cavernosos en los límites laterales. En este momento el endoscopio se mantiene estático mediante un sujetador que va al cabezal ó bien es mantenido en su posición por un ayudante.

Posteriormente se procede a electrocoagular la duramadre con bipolar, se realiza apertura de la misma en forma de cruz de la periferia hacia el centro y electrocoagulamos sus bordes para lograr una ventana de acceso al lecho tumoral. Se procede a tomar muestras tumorales para su estudio y confirmación histopatológica. Por medio de succión, disección con cucharillas de Hardy, disectores se extrae la mayor cantidad tumoral posible de la porción central de la silla Turca para descompresión interna. En caso de tratarse de una lesión fibrosa de difícil aspirado el empleo de cucharillas axiales con angulación de 45 grados en una mano y con el aspirador de 5 ó 7 Fr. En la otra se procede a la aspiración de los fragmentos removidos.

El segundo paso se emplean cucharillas axiales y sagitales con angulación de 45 y 90 grados para remover la porción inferior del tumor en el piso de la silla turca en su porción anterior.

El tercer paso incluye las mismas cucharillas pero en esta ocasión la remoción es lateral hasta identificar la pared del seno cavernoso en forma bilateral. En ocasiones en algunas de estos pasos se identifica la coloración anaranjada y la vasculatura de la adenohipófisis normal en caso de suceder se mantiene intacto dicho tejido hipofisiario. Conforme se realiza la remoción tumoral se identifican los bordes del diafragma la porción tumoral de localización supraselar desciende en forma progresiva a través del mismo permitiendo una resección gradual y progresiva del tumor. Esta etapa es crucial ya que se identifica una membrana translúcida muy fina y fácil de lesionar que es la aracnoides produciendo una comunicación del espacio subaracnoideo con la cavidad quirúrgica desarrollándose una fístula de LCR.

El cuarto paso la remoción tumoral periférica al tallo hipofisiario esta se hace por medio de succión evitando el desplazamiento del mismo ya que la manipulación del tallo puede desencadenar una pérdida transitoria de la función. En caso de que el componente fibroso del tumor sea importante y la porción supraselar no descienda el empleo del endoscopio con lente de visión con 30 grados nos ayuda a explorar esta porción supraselar. La remoción tumoral en un inicio de su porción inferior es vital para que el techo de la seudocápsula no caiga y obstruya nuestra visión impidiendo una resección completa. En caso de que la aracnoides este rota se pueden visualizar el quiasma óptico, las arterias cerebrales anteriores, infundíbulo hipofisiario y el hipotálamo. En ocasiones cuando el tumor es muy grande se puede dejar un injerto de tejido adiposo o gelfoam en el lecho tumoral para evitar el descenso abrupto de la aracnoides que podría desgarrarla y verse agravado con maniobras de valsalva. Se realiza revisión del lecho con el endoscopio de 30 grados para ver los ángulos en mejor forma y se corrobora la ausencia tumoral, hemostasia del lecho quirúrgico y ausencia de Fístula de LCR que se hacen evidentes por medio de una compresión gentil sobre el techo de la seudocápsula o bien por medio de maniobra de valsalva con visualización directa.

Una vez hecho esto se dejan fragmentos de surgicel en el lecho quirúrgico así como de gelfoam y se procede al cierre del defecto por medio del colgajo de mucosa nasoseptal realizado al inicio de este procedimiento, el cual debe ocluir en forma total la ventana ósea de abordaje. Se mantiene en su sitio por medio de adhesivos tisulares con base en fibrina (Beriplast) y fragmentos de surgicel que reciben compresión mecánica por medio de una sonda de foley calibre 16 insuflada con 17 cc de solución salina que sale a través de la narina contralateral al abordaje y se mantiene fija por medio de cinta adhesiva a la porción malar ipsilateral del paciente. (38, 39).

**Manejo post operatorio:** Los pacientes deben ser monitorizados en un área de terapia intensiva o intermedia en busca de datos de diabetes insípida, ausencia de sangrado a través de la narina. Debido al uso de esta técnica el uso de fármacos analgésicos en menor dosis además de poder respirar en forma normal en el postoperatorio inmediato y no por vía oral con la técnica clásica. Se agrega hidrocortisona a dosis de 100 mg IV c/8 hrs. En los pacientes que cuentan con un cortisol preoperatorio menor a 8mcg/dl, en caso contrario se puede obviar el uso de esteroide en el postoperatorio. Como dosis de estrés y se procede en dosis de reducción. Se da tratamiento antibiótico con doble esquema con base en cefalosporina de 3ra generación (ceftriaxona) y lincosamina (Clindamicina) por espacio de 5 días. -Se realiza estudio hormonal en las primeras 24 hrs para determinar los niveles séricos de GH en los pacientes con acromegalia.

**Diabetes insípida de origen central:** La poliuria no es poco frecuente posterior a la cirugía. Los diagnósticos diferenciales de poliuria incluyen la diabetes insípida, hiperglucemia característica en pacientes con acromegalia, diuresis elevada por la administración de soluciones transoperatorias y posoperatorias inmediatas.

La DI se debe a la absoluta o relativa deficiencia de arginina vasopresina (AVP). El 90% de las neuronas localizadas en el núcleo supraóptico o paraventricular o sus proyecciones a la hipófisis posterior (neurohipófisis) deben de ser dañadas para que la DI se haga clínicamente manifiesta. La incidencia de DI es del 10 al 20% de los pacientes con lesiones limitadas a la región selar. Se observa en un 60 a 80% de los pacientes con tumores extensos hacia la región supraselar. Esta suele ser transitoria y solo se hace permanente en el 3% de los pacientes si persiste esta deficiencia por mas de 6 meses el déficit es permanente (42).

Los criterios incluyen un volumen urinario mayor de 30 mL/kg en 24 hrs, deshidratación clínica, sed y polidipsia, incremento de la osmolaridad plasmática. En ocasiones poliuria es más importante y se manifiesta con volúmenes urinarios de 200 a 300 mL/hr. Incremento del Na plasmático por arriba de 145 mEq/L. Densidad urinaria inferior 1.005. Siempre descartando la hiperglucemia.

La DI después de la cirugía de hipófisis puede demostrar 3 patrones: Transitoria, permanente ó trifásica. En la mayoría de los pacientes es TRANSITORIA del 50 al 60% afectándolos por un espacio de 24 a 48 hrs. La PERMANENTE una vez que se instaura perdura por más de 6 meses dependiendo de la sustitución exógena de por vida. TRIFASICA se caracteriza:

1ra fase de poliuria y polidipsia con duración de 4 a 5 días secundarias al shock y daño neural con la consecuente inhibición de la secreción hormonal.

2da fase con antidiuresis e hiponatremia con una duración de 5 a 7 días en ocasiones se observa, cefalea, náusea, anorexia, deterioro del estado de alerta y crisis convulsivas. Se debe a la liberación de AVP por las células magnocelulares muertas.

3ra fase con DI permanente por la degeneración neuronal y la ausencia de producción de AVP. En ocasiones esta fase no se presenta ya que el número de células es suficiente para descargar AVP en dosis adecuadas para mantener la osmolaridad plasmática en rangos normales.

Durante esta complicación se administró de acetato de desmopresina un análogo sintético de AVP (DDAVP). La mayoría de los pacientes responden a dosis de 5µg SC o IV que llega a tener una función de 8 a 16 hrs. La dosis se adapta de acuerdo a la respuesta de los pacientes. Los pacientes son compensados con agua vía oral a libre demanda en quienes el reflejo de sed es un regulador que no pierde. Si la DI es permanente el manejo ideal es con DDAVP vía nasal cada disparo aporta 5 µg la dosis total oscila entre 10 a 20 µg/día. La cual se divide en dos dosis. En ocasiones si no contamos con la presentación en Spray se realiza una sustitución vía oral pero la biodisponibilidad es muy variable y requiere la ingesta en varias dosis/día usando de 0.1 a 0.3 mg vía oral 2 a 3 veces por día. Los síntomas colaterales incluyen náusea, diarrea y dolor abdominal.

**Hiponatremia postoperatoria:** Entre las principales causas son la iatrogenas por la administración de soluciones hipotónicas ó sobre administración de DDAVP. La fase 2 de la DI permanente, Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética como resultado de un proceso infeccioso o un cerebro perdedor de sal. En pacientes con acromegalia la hiperglucemia que se muestra resistente a la administración de insulina, hipotiroidismo o hipocortisolismo central. El tratamiento dependerá de la causa diagnosticada que han sido expuestos en párrafos previos.

En caso de Secreción inadecuada de hormona antidiurética la restricción hídrica a 500 mL/día es el tratamiento, en un cerebro perdedor de sal soluciones hiperosmolares y soluciones por arriba de los requerimientos basales así como transfusiones en caso de que los niveles de hemoglobina se encuentren bajos son el tratamiento. Si los niveles de sodio se encuentran por debajo de 120 mEq/L se requiere un manejo enérgico con soluciones hiperosmolares hasta valores de 132 mEq/L. Corrigiendo a 0.5 mmol/L/hr. En caso de tener valores de 120 o menos se incrementa hasta 1 o 2 mmol/L/hr.

**Hipocortisolismo e hipotiroidismo secundario:** Para el primero se inician dosis de hidrocortisona a 100 mg IV c/8 hrs una vez restaurada la insuficiencia aguda el manejo oral varía de 10 a 20 mg/día dividido en 2 dosis. La primera por la mañana y la segunda por la tarde. Para el Hipotiroidismo se repone como se describe en la parte de sustitución en estudios y manejo preoperatorio continuándose dosis de 50 a 100 µg/día por la mañana en ayunas.

En Acromegalia el 25 – 60% tienen apnea del sueño este trastorno puede afectar la recuperación posanestésica o en el postoperatorio mediato la hipoventilación nocturna no es advertida y por lo tanto no es tratada ocasionando complicaciones pulmonares y una progresión mucho más lenta traducida con una estancia postoperatoria más larga. (51)

- El paciente pasa a las 24 hrs. a su cama en piso de hospitalización si su evolución ha sido satisfactoria. La sonda foley se retira 48 hrs. posteriores a la intervención quirúrgica. Se egresa al 5to día con cita abierta a urgencias y cita a la consulta externa.

A largo Plazo: Se debe de realizar un ecocardiograma basal (inicio de los síntomas) para determinar el desarrollo de miocardiopatía durante la enfermedad. Apnea del sueño, Se debe de realizar una colonoscopia ya que muchos de ellos desarrollan pólipos colonicos teniendo riesgo de malignizarse.



**Las complicaciones:** La más temida es el daño a las arterias carótidas aunque es muy rara complicación la mayoría de las veces es fatal.

**Las fístulas de LCR:** Son las complicaciones de mayor frecuencia. La cual se evita con una gentil resección tumoral y la preservación del diafragma sellar. Esta complicación suele evidenciarse durante el transoperatorio o bien durante el post operatorio inmediato. En caso de persistir la misma e incrementarse con las maniobras de valsalva o cambios posturales es de vital importancia la corrección de forma inmediata ya que podría coexistir con infección. La reconstrucción se realiza con la colocación de un colgajo nasoseptal pediculado, injertos de tejido adiposo, Matriz de colágena (Duragen), adhesivos tisulares fibrina (Beriplast) y la colocación de un drenaje subaracnoideo a nivel lumbar con cuantificación del gasto y realización de citológico, citoquímico y cultivo de LCR en días alternos.

**La neuroinfección:** Es una complicación más rara que se suele evitar primero logrando una integridad del diafragma sellar y una seudocápsula tumoral preservada que evitan la presencia de fístulas de LCR y la subsecuente comunicación con el medio exterior. (5)

**Diabetes insípida:** Es otra complicación que puede prolongar las estancia intrahospitalaria que siendo detectada y tratada en forma temprana como se indica en el apartado de evaluación postoperatoria no implica mayores complicaciones para los pacientes.

**El neumoencéfalo a tensión:** Es una rara complicación de la cirugía transesfenoidal que se caracteriza por deterioro en el estado de alerta, cefalea, crisis convulsivas, parálisis de nervios craneales, hipertensión y bradicardia (triada de Cushing). Los factores predisponentes son la apnea del sueño, ventilación con presión positiva intermitente, resección de masa tumorales extensas, fístulas de LCR o bien la colocación de un drenaje subaracnoideo.

**La epistaxis masiva:** Puede ocurrir en los primeros días o bien en las 2 primeras semanas del post operatorio. Cuando los pacientes acuden al área de urgencias por sangrado la primera etiología a pensar es ruptura de la carótida interna. Sin embargo por el antecedente de la cirugía la etiología más común de la epistaxis es el sangrado con origen en las arterias septal posterior, que puede ser fácilmente corregida por vía endoscópica. En caso de tratarse de sangrado de la arteria carótida interna que suele presentarse en cualquier abordaje al área esfenoidal se realiza empaquetamiento e intervención por terapia endovascular.

**Panhipopituitarismo postquirúrgico.** Como se menciona en párrafos anteriores la incidencia es muy baja pero en caso de ocurrir es necesario dar una sustitución vía oral de por vida.

**Ventajas y desventajas de la técnica endoscópica:** Debido al uso de esta técnica se evita el empaquetamiento nasal produciendo menor dolor postquirúrgico y por consiguiente el uso de fármacos analgésicos en menor dosis además de poder respirar en forma normal en el postoperatorio inmediato y no por vía oral con la técnica clásica.

1. Se logra una identificación clara de la glándula y la lesión neoplásica.
2. Hasta la actualidad no se han encontrado narinas lo suficientemente estrechas como para no poder realizar esta técnica quirúrgica.
3. No se requiere incisiones gingivales como en el abordaje sublabial o incisiones de transfixión nasal.
4. La fisiología de la cavidad nasal se mantiene ya que esta se modifica muy poco con el empleo del endoscopio.

Tres son las **DESVENTAJAS** de la cirugía endoscópica de la hipófisis en comparación con la cirugía microscópica.

1. La dificultad de trabajar con imágenes planas en solo dos dimensiones.
2. La necesidad de un entrenamiento en cirugía endoscópica de hipófisis.
3. Las imágenes de menor calidad en dos dimensiones comparadas con las imágenes en tres dimensiones que obtenemos con el empleo del microscopio. (Resuelto con el advenimiento de las cámaras de alta definición)
4. En TEORÍA otra desventaja es la limitada capacidad de control del sangrado en el lecho quirúrgico al tener una ventana de visión muy pequeña. Sin embargo esta complicación teórica no ha sido cierta en los casos manejados por esta técnica, ya que se han logrado contener el sangrado en forma satisfactoria.
5. Por último la curva de aprendizaje de esta técnica y su manifestación en tiempo de duración de la cirugía puede ser en un inicio prolongada pero una vez que se ha dominado la técnica el tiempo es similar al de la técnica clásica con el empleo del microscopio.

### 3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Describir cuál es la utilidad de la técnica Transesfenoidal endoscópica en el tratamiento de los macroadenomas de hipófisis productores de hormona del crecimiento y su efecto en la evolución clínica y bioquímica de estos pacientes?

### 4) HIPÓTESIS

1. ¿Es útil el uso de la técnica Transesfenoidal endoscópica en el tratamiento de los adenomas de hipófisis productores de hormona del crecimiento y eficaz en la resolución clínica y bioquímica de los pacientes con acromegalia?
2. ¿NO es útil el uso de la técnica Transesfenoidal endoscópica en el tratamiento de los adenomas de hipófisis productores de hormona del crecimiento e ineficaz en la resolución clínica y bioquímica de los pacientes con acromegalia?

### 5) OBJETIVOS

1. Evaluar si existe o no superioridad en la técnica quirúrgica transnasal endoscópica al ser comparada con la cirugía transepto esfenoidal clásica, en los resultados obtenidos del seguimiento en la evolución de los pacientes con macroadenomas de hipófisis productores de GH.
2. Describir el número de pacientes con curación bioquímica (niveles séricos de GH, prueba de supresión de 2 hrs. con glucosa, niveles IGF-I prequirúrgicos, 3, 6 meses y 12 meses), en los pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal endoscópica y cirugía clásica.
3. Mejoría visual antes y después de tratamiento (comparando campimetría de Goldman pre y postquirúrgica).
4. El grado de resección (IRM pre y postoperatoria a 6 meses). En donde se evaluarán los diámetros en su eje antero posterior, latero-lateral y dorsoventral. Se obtendrá la medida del volumen tumoral y se dará seguimiento pre y postoperatorio. En ambas técnicas.
5. Describir si el tener una mejor visión del campo quirúrgico influye en el grado de resección tumoral y por ende en la cura clínica y bioquímica de los pacientes sometidos a este procedimiento.
6. Describir las complicaciones de los pacientes sometidos a este procedimiento y el número de pacientes que requieren un tratamiento secundario complementario.
7. Evaluar ambas técnicas quirúrgicas y si existe o no superioridad de alguna de ellas.

### 6) JUSTIFICACIÓN

- La importancia de evaluar la efectividad de un tratamiento en la acromegalia considerada en la actualidad como una endocrinopatía maligna es de vital importancia ya que aun en nuestros días estos pacientes mueren a causa de las comorbilidades que este padecimiento conlleva.
- En la actualidad no existe ningún reporte de la técnica endoscópica y su efectividad en los pacientes con adenomas de hipófisis productores de hormona del crecimiento en donde el grado de resección influye directamente sobre la cura bioquímica de estos pacientes. (51, 52)
- El tener la ventaja de un abordaje con mejor visión de la región selar influye sobre un mayor grado de resección obteniendo una mejor respuesta en la cura bioquímica y clínica de los pacientes con acromegalia.
- El empleo de esta técnica evita la colocación de taponamiento nasal por espacio de 5 días proporcionando mayor comodidad para el paciente en el post operatorio inmediato y mediato.
- El tener una visualización directa del lecho quirúrgico nos permite identificar la lesión advertida de la aracnoides dando un manejo inmediato a dicha complicación.
- El lograr una mejor descompresión de la región selar y al retirar el efecto de masa del tumor sobre el quiasma tiene un mayor impacto en la mejoría de los campos visuales.

## 7) METODOLOGÍA

a) **DISEÑO:**  
Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

b) **POBLACIÓN Y MUESTRA:**

La población y muestra incluirá a pacientes con el diagnóstico de macroadenoma de hipófisis productor de GH (Acromegalia) tratados mediante el abordaje transnasal endoscópico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

La población y muestra será comparada con el mismo número de pacientes con el diagnóstico de macroadenoma de hipófisis productor de GH (Acromegalia) tratado mediante el abordaje transepto esfenoidal clásico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Es importante señalar que se evaluarán pacientes operados por el mismo cirujano para evitar este sesgo y poder evaluar en forma concreta la técnica quirúrgica.

Se tomarán macroadenomas con el mismo volumen tumoral para identificar el verdadero grado de resección con una y otra técnica.

c) **MATERIAL Y METODOS:**

Los números de registro de los pacientes se obtuvieron de la base de datos de acromegalia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Del 2003 al 2009.

Se realizará una revisión de dichos expedientes clínicos en el departamento de archivo clínico.

Los datos obtenidos se registrarán en una base de datos realizada en el programa de Microsoft Office Excel 2007. Se transcribirán al programa SPSS versión 16 para el análisis estadístico.

Las variables a recopilar son: Nombre, edad, sexo, género, fecha de nacimiento, ciudad de origen, lugar de residencia, escolaridad, actividad laboral, días de estancia intrahospitalaria, tiempo de evolución de los síntomas, hiperhidrosis, crecimiento acral, cefalea, disestesia, fatiga, artralgia, amenorrea, Galactorrea, bochornos, impotencia, depresión, ronquidos, constantes vitales, comorbilidades, extensión tumoral por IRM con la escala de Hardy-Vezina y Knosp, volumetría, perfil hormonal y curva de tolerancia a la glucosa, valores de IgF- I prequirúrgicos y seguimiento posquirúrgicos, perfil hormonal pre y posquirúrgico para evaluar la función hipofisiaria. Campos visuales en cada ojo pre y post quirúrgicos. Tratamiento inicial con Cirugía transnasal endoscópica y transepto esfenoidal. Tratamiento secundario nueva intervención y su tipo, tratamiento complementario con radioterapia o apoyo con medicamentos. Complicaciones como sangrado, fístulas de líquido cefalorraquídeo, diabetes insípida, neuroinfección, perforación septal y sinequias. La forma en la que se manejaron. Grado de exéresis como total o parcial mediante la evaluación de IRM contrastada pre y posquirúrgica a los 6 meses en la escala de Hardy-Vezina.

**d) CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Los pacientes con diagnóstico de macroadenoma de hipófisis productor de hormona del crecimiento (Acromegalia) operados por vía transnasal endoscópica y transeptoefenoidal clásico.
- Pacientes operados por el mismo cirujano independientemente de la técnica empleada.
- Pacientes con estudio prequirúrgicos completos: Resonancia magnética de cráneo simple y contrastada. Tomografía axial computada de senos paranasales, valoración oftalmológica que incluya agudeza visual con carta de Snell y campimetría de Goldman. Valoración por el servicio de otoneurología que no contraindique el procedimiento. Evaluación endocrinológica completa con niveles de Gh y curva de tolerancia a la glucosa.

**e) CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes sin el estudio pre quirúrgico completo.
- Pacientes sin evaluación post operatoria completa.
- Pacientes operados por otro cirujano.
- Microadenomas de hipófisis productores de hormona del crecimiento.

**f) PARAMETROS DEL ESTUDIO:**

**CLINICOS:**

- Escala 20/20 para la agudeza visual y campos de Goldman
- Clasificación de Hardy-Vezina.
- Clasificación de Knosp.
- Complicaciones.
- Días de Estancia Intrahospitalaria.

**NEURORRADIOLOGICOS.**

- Tomografía computada de senos paranasales.
- Imagen por resonancia Magnética de Cráneo. (Volumen tumoral)
- Tomografía Axial computada de cráneo.

**LABORATORIO.**

- Perfil hormonal completo pre y postquirúrgico.
- Curva de supresión con glucosa.

**8) RESULTADOS.**

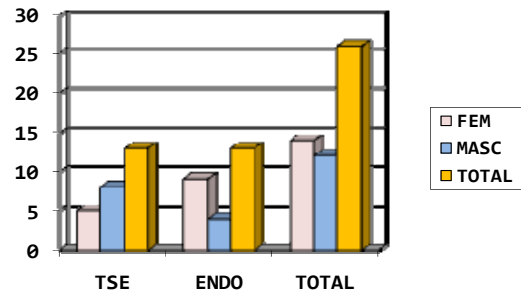
Los números de registro de los pacientes se obtuvieron de la base de datos de acromegalia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Del 2003 al 2009. La población que cuenta con el diagnóstico de tumor de hipófisis productor de GH de 296 pacientes al momento de la obtención de datos. De los cuales 21 pacientes habían sido operados por la técnica Transnasal endoscópico y 35 operados por vía Transeptoefenoidal clásico, intervenidos quirúrgicamente por el mismo cirujano.

Se incluyeron 13 pacientes operados mediante el abordaje transnasal endoscópico ya que solo estos contaban con los criterios de inclusión necesarios para esta investigación. Se decide tomar el mismo número de pacientes operados por vía transeptoefenoidal clásica (13) que cumplan también con los criterios de inclusión para poder evaluar sin ningún sesgo ambas técnicas quirúrgicas.

Todos los resultados observados en las siguientes tablas fueron pareados por Edad, sexo y volumen tumoral.

**TABLA POR GÉNERO Y TECNICA QUIRURGICA**

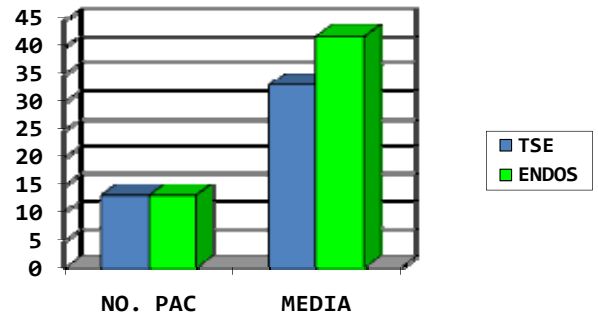
TECNICA		TSE	ENDO	TOTAL
GENERO	FEM	5	9	14
	MAS	8	4	12
	TOTAL	13	13	26



-Se realizó una prueba exacta de Fisher para Género con resultados de p: 0.238 siendo no estadísticamente significativa al parear por sexo. Las tablas muestran en color rosa el número de pacientes femeninos, azul para masculinos y en amarillo el total de pacientes agrupados para cada técnica. En el 3er bloque el total para cada sexo independientemente de la técnica.

**TABLA POR EDAD DE LOS PACIENTES**

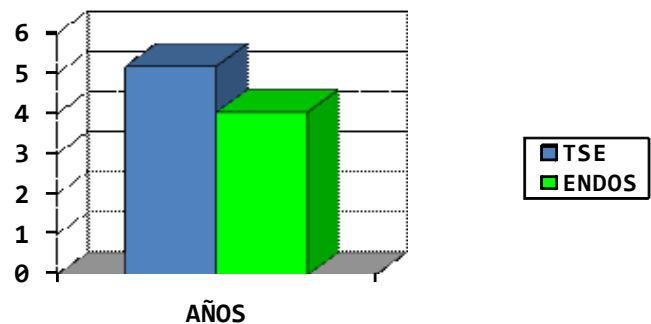
EDAD	TECNICA	NO. PAC	MEDIA	RANGO
	TSE	13	33 a	+/- 4 <sup>a</sup>
	ENDOS	13	42 a	+/- 2.6a



- Se realizó T student para edad con resultados de p: 0.084 siendo no estadísticamente significativa. Los pacientes con un abordaje quirúrgico TSE el promedio de edad fue de 33 años con un rango +/- 4 años. Para los pacientes con abordaje transnasal endoscópico la edad promedio fue de 42 años con un rango +/- 2.6 años. En el 1er bloque de tablas vemos graficado el número de pacientes para cada técnica 13 para cada uno. Y en 2do bloque vemos la edad graficada siendo mayor para los endoscópicos sin embargo no influye en los resultados obtenidos en esta investigación.

**TABLA POR TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS**

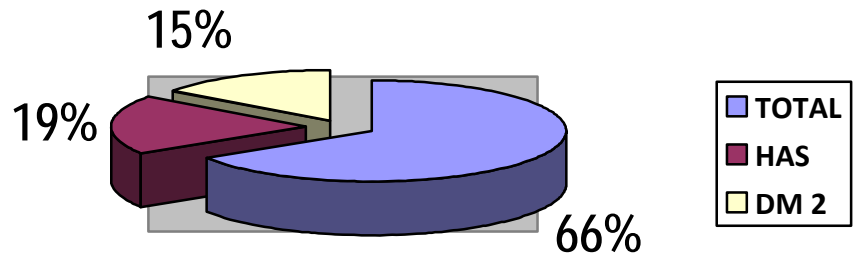
TECNICA	MEDIA	RANGO
TSE	5.19	+/- 2.46
ENDOS	4.05	+/- 2.89



-Se realizó T student para el tiempo evolución de la enfermedad en años al momento de la cirugía p: 0.292 siendo no estadísticamente significativa. Encontrando que el tiempo de evolución de los síntomas hasta el tiempo en el cual reciben tratamiento quirúrgico es en promedio de 4 a 5 años. Con intervalos similares.

TABLA DE COOMORBILIDADES.

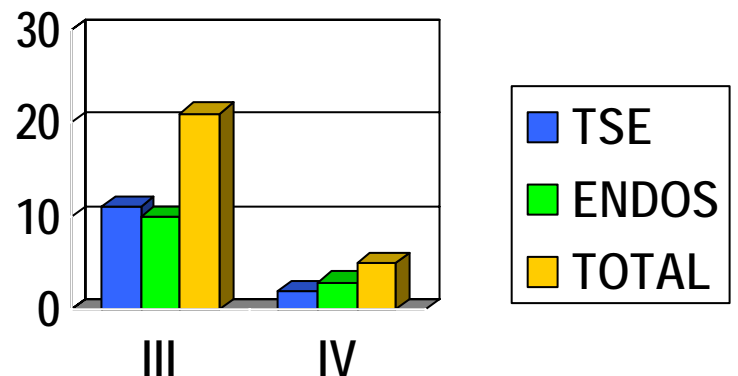
COOMORBILIDADES	
DM 2	HAS
5	4
19%	15%



-En la muestra de 26 pacientes. Encontramos Diabetes Mellitus en 5 de ellos correspondiendo al 19 % de la muestra e Hipertensión Arterial Sistémica en 4 pacientes del total de la muestra que equivale al 15%. De la muestra. Haciendo evidente la incidencia mucho mayor de este tipo de coomorbilidades al ser comparada con la incidencia de la población general. En la tabla de distribución se grafica el porcentaje para hacer mucho más grafico dicha incidencia.

TABLA Y ESCALA DE HARDY- VEZINA

Escala e Hardy- Vezina	III	IV	TOTAL
TSE	11	2	12
ENDOS	10	3	13

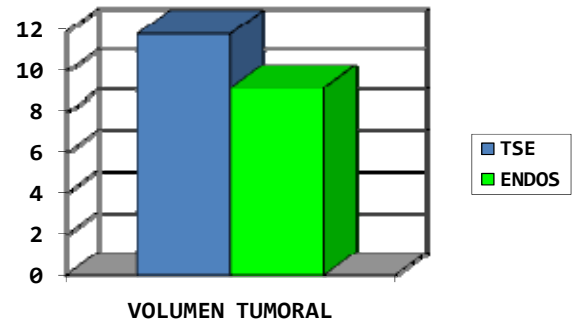


-Se realizo Prueba exacta de Fisher p: 0.5 para identificar si la diferencia del tamaño tumoral entre ambas técnicas era factor de sesgo para la evaluación de ambas técnicas, obteniéndose como resultado una P estadísticamente no significativa que descarta la influencia de este sesgo en los resultados. La mayor cantidad de pacientes se encuentra con una lesión Hardy Vezina III en un menor número en escala grado IV. En el primer bloque en azul se grafica el número de paciente para grado III sometidos a TSE, en verde el número de pacientes sometidos transnasal endoscópico y en amarillo el total de pacientes para el grado III. En el 2do bloque encontramos agrupados a los con un grado IV.



TABLA POR VOLUMEN PREQUIRURGICO Y TECNICA

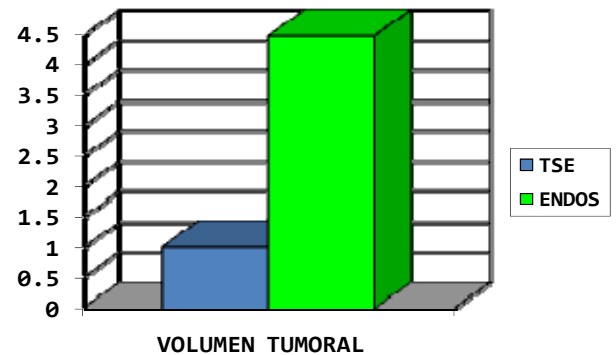
PRE QX	TECNICA	VOL	MEDIANA	RANGO
	TSE	11.9	4.330	+/- 5.530
	ENDOS	9.2	4.330	+/- 5.530



-El vol. preoperatorio de ambas técnicas tiene una p: 0.88 No encontrando significancia estadística entre los volúmenes tumorales para cada técnica.

TABLA POR VOLUMEN POSTQUIRURGICO Y TECNICA

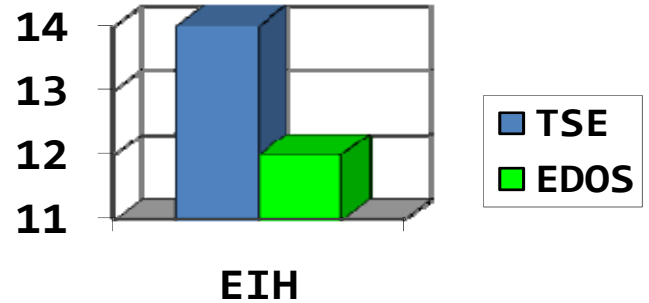
POS QX	TECNICA	VOL	MEDIANA	RANGO
	TSE	1.02	0.16	+/- 0.587
	ENDOS	4.5	0.60	+/- 0.064



-El vol. postquirúrgico residual tendió a ser mayor con la técnica endoscópica p: 0.131. Aunque la tendencia es ligeramente mayor. El valor de P carece de significancia estadística para afirmar la superioridad de una técnica sobre la otra.

**TABLA DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA**

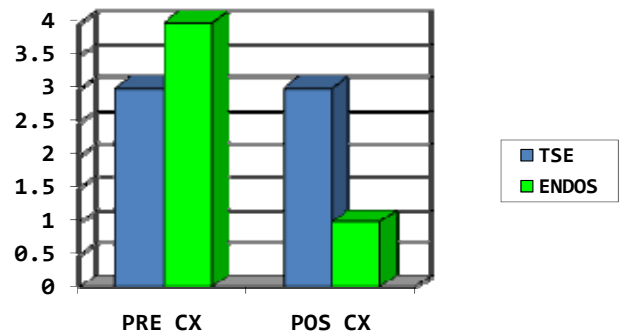
	TECNICA	MEDIA	RANGO
EIH	TSE	14	+/- 1.29
	ENDOS	12	+/- 1.72



-Se realizó T student para días de Estancia intrahospitalaria con resultados de p: 0.345 siendo no estadísticamente significativa. Aunque el número total de días se reduce en 2 días para el abordaje endoscópico demostrando una clara tendencia a una menor estancia intrahospitalaria para esta técnica al compararse con TSE.

**TABLA ALTERACIONES CAMPOS VISUALES.**

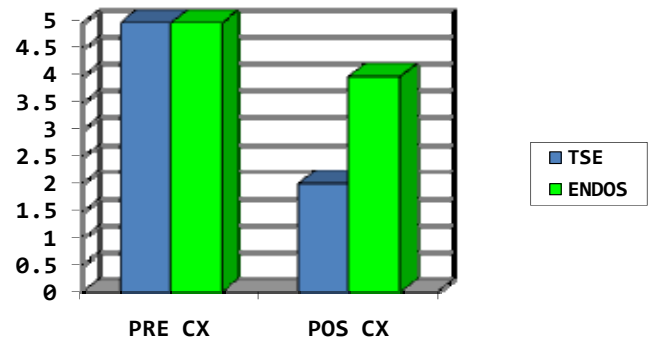
CAMPOS VISUALES	PRE CX	POS CX
TSE	3	3
ENDOS	4	1



-Se realizó prueba de Macnemar para el análisis de alteraciones visuales (cuadrantanopsia, hemianopsia o amaurosis) con resultados de p: 0.345 siendo no estadísticamente significativa. De los cuales 3 en TSE tenían afección de campos visuales y persistieron en el postquirúrgico. Mientras que en endoscópico 4 tenían algún defecto en el campo visual. Tres mejoraron y uno quedó con el mismo déficit Prequirúrgico. En las tablas se grafica el número de pacientes con déficit por técnica quirúrgica en el preoperatorio y en el 2do bloque el número de pacientes por cada técnica que persistió con el déficit. Mostrando una tendencia a mejorar en campos visuales en los sometidos a vía endoscópica reflejando en forma indirecta una mejor descompresión del tracto óptico.

TABLA DE ALTERACIONES EN AGUDEZA VISUAL

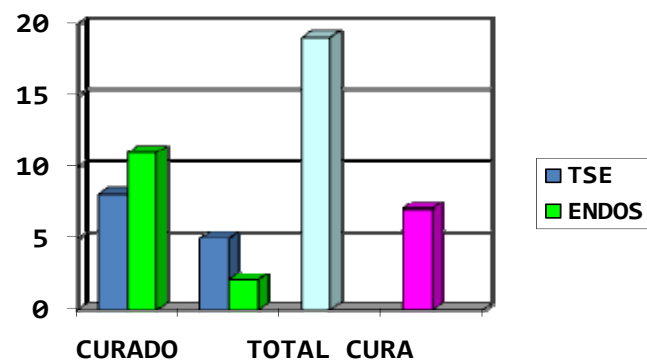
AGUDEZA VISUAL	PRE CX	POS CX
TSE	5	2
ENDOS	5	4



-Se realizo Prueba de Macnemar con p: 0.250 siendo no estadísticamente significativa. Encontramos que en la técnica TSE tenían 5 pacientes con afección de la agudeza visual y 2 mostraron mejoría. Mientras que con la técnica endoscópica 5 pacientes tenían afección y 4 pacientes mejoraron en la agudeza visual. Sin embargo no concluye beneficio estadísticamente significativo con alguna de estas técnicas en la función visual. Pero si se puede advertir una clara tendencia a lograr un mejor efecto en la visión con la técnica endoscópica

TABLA DE PACIENTES CON CURA BIOQUIMICA (GH < a 2.5 ng/ mL).

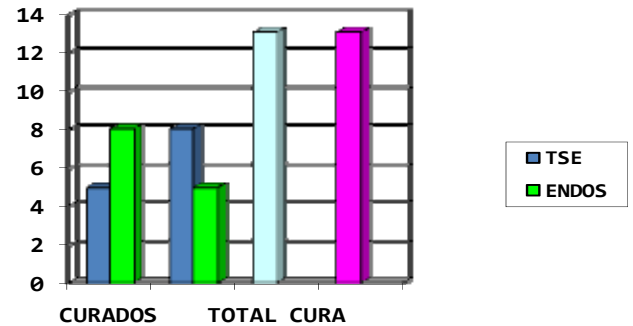
	TECNICA	TSE	ENDOS	TOTAL
GH <2.5 ng/ mL	NO	5	2	7
	SI	8	11	19
	TOTAL	13	13	26



- Prueba exacta de Fisher con valor de p: 0.097 para valores de <2.5 ng/ mL. Encontrándose un 84% curación con endoscópicos vs 61.5% TSE. En el 1er bloque se grafican pacientes curados por cada técnica, en el 2do el número de pacientes no curados en azul claro el total de pacientes curados entre ambas técnicas y en rojo el número de paciente no curados entre ambas técnicas. Demostrando superioridad en los pacientes sometido a técnica endoscópica.

TABLA DE PACIENTES CON CURA BIOQUIMICA (GH < a 1 ng/ mL).

	TEC	TSE	ENDOS	TOTAL
GH <1 ng/ mL	NO	8	5	13
	SI	5	8	13
	TOTAL	13	13	26



- Prueba exacta de Fisher con valor de p: 0.160 para valores <1 ng/ mL. Encontrándose un 61.5% curación con endoscópicos vs 38% TSE. En el 1er bloque se grafican pacientes curados por cada técnica, en el 2do el número de pacientes no curados. En azul claro el total de pacientes curados entre ambas técnicas y en rojo el número de paciente no curados entre ambas técnicas. Demostrando superioridad en los pacientes sometido a técnica endoscópica.

### DESCENSO DE NIVELES GH A LARGO PLAZO PARA CADA TECNICA

-Se inicia con el % de nivel hormonal Prequirúrgico como un 100% y su seguimiento postquirúrgico a un año. Se evalúa el % de descenso con cada técnica, con un descenso mayor en los % a largo plazo con la técnica endoscópica comparada con la transeptoefenoidal.

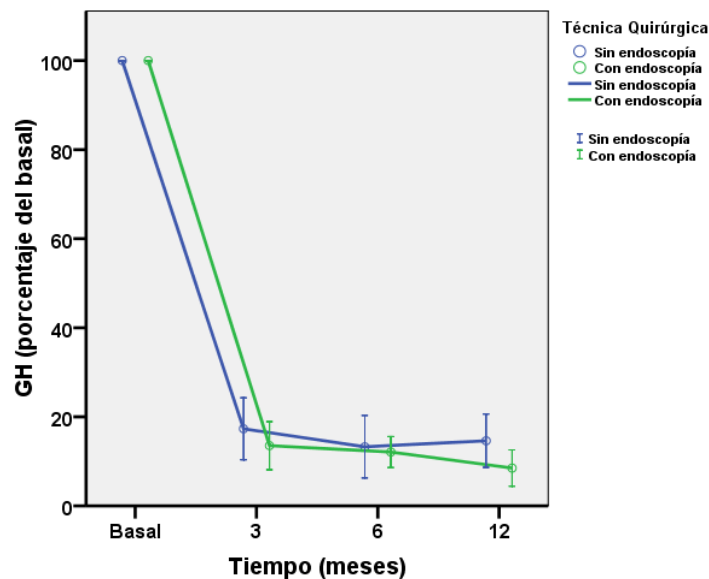
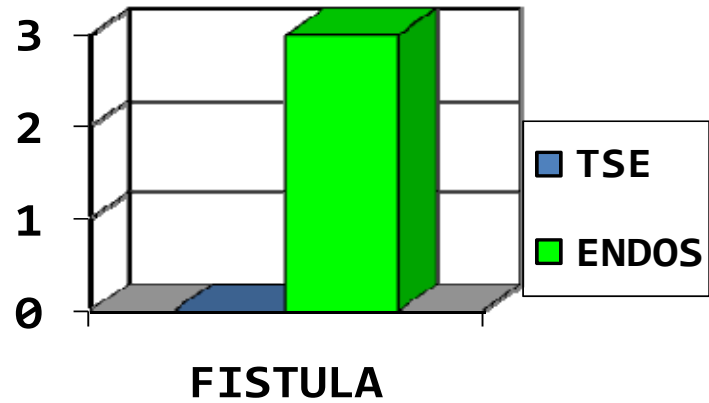


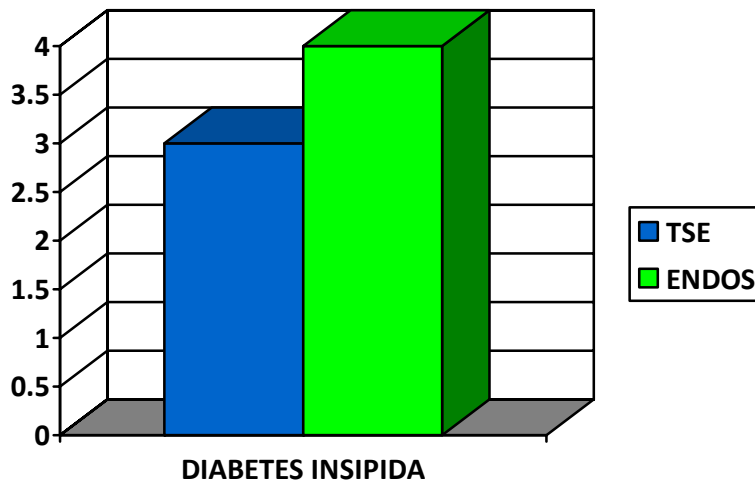
TABLA DE COMPLICACIONES

FISTULA LCR		TSE	ENDOS	TOTAL
		SI	0	3
	NO	13	10	23



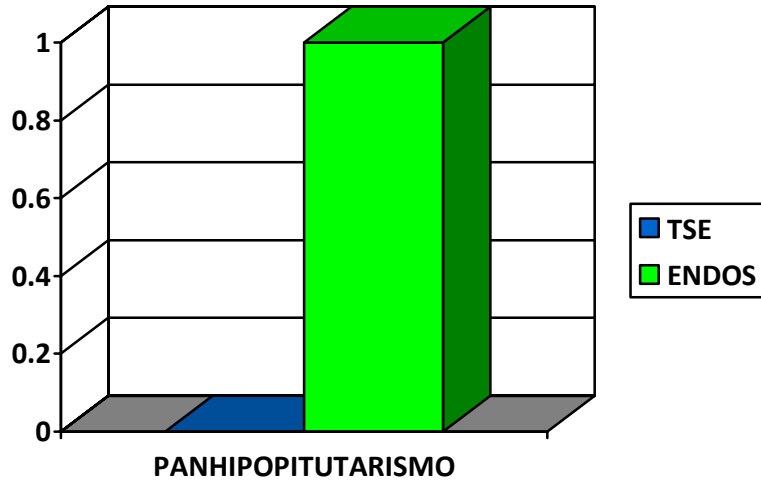
- Se realizó prueba de Fisher  $p: 0.220$ . No siendo estadísticamente significativa para el desarrollo de fistula de LCR por una u otra técnica pero si se observa una clara tendencia a presentarse en el abordaje endoscópico con un total de 3 pacientes. La cual remitió con manejo médico y no requirió de ninguna reintervención.

DIABETES INSIPIDA	
TSE	3
ENDOS	4



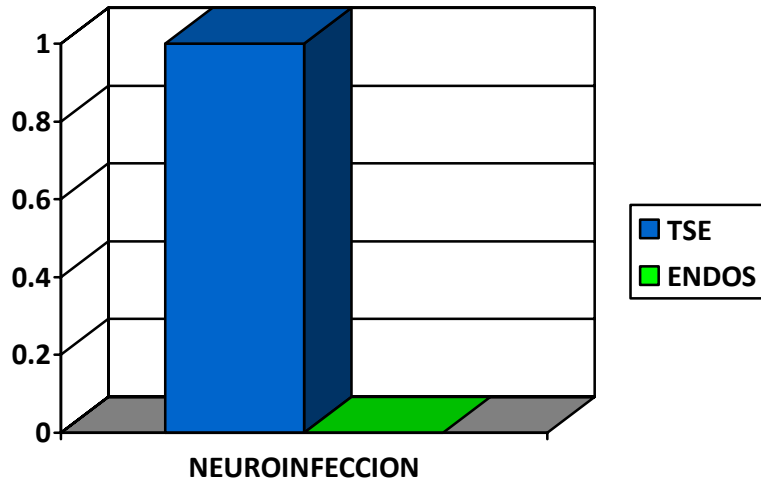
-Se realizó prueba de Fisher  $p: 0.5$ . No teniendo significancia estadística para el desarrollo de Diabetes insípida para cada técnica aunque el abordaje endoscópico mostro un total de 4 pacientes vs 3 para TSE. Esto se puede relacionar con una mayor manipulación del lecho quirúrgico. Cabe resaltar que la D.I presentada en ambas técnicas fue transitoria y no permanente requiriendo manejo solo de sostén en el postoperatorio inmediato.

PANHIPOPITUITARISMO	
TSE	0
ENDOS	1



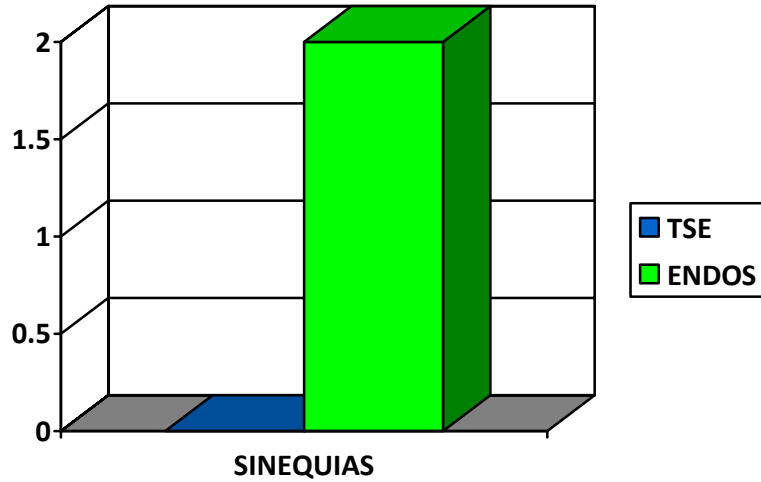
-Se realizó prueba de Fisher  $p: 0.5$ . No teniendo significancia estadística para el desarrollo de Panhipopituitarismo. El único caso presentado se observó en la técnica endoscópica siendo el tamaño de la muestra para poder afirmar que con esta técnica hay un riesgo mayor del desarrollo de un panhipopituitarismo postquirúrgico.

NEUROINFECCION	
TSE	1
ENDOS	0



-Se realizó prueba de Fisher  $p: 0.24$ . No teniendo significancia estadística para el desarrollo de Neuroinfección presentándose en el abordaje TSE el cual solo requirió manejo médico para su remisión. El único caso presentado no nos permite definir si existe un mayor riesgo con esta técnica para el desarrollo de infección.

SINEQUIAS	
TSE	0
ENDOS	2



-Se realizó prueba de Fisher  $p: 0.24$ . No teniendo significancia estadística. Vale la pena destacar la mayor tendencia al desarrollo de las mismas con la técnica endoscópica. Lo que nos invita a pensar los defectos que se presentan durante la técnica de cierre al colocar el colgajo pediculado de mucosa nasoseptal.

## 9) CONCLUSIONES Y DISCUSION.

Como se cita en el título el motivo de esta investigación se centra en la utilidad del abordaje transnasal endoscópico en al ser comparado con la técnica clásica transeptoefenoidal en el manejo de los macroadenomas de hipófisis productores de hormona de crecimiento que dan origen al síndrome clínico denominado "acromegalia".

Con el advenimiento de nuevas técnicas quirúrgicas y el manejo de otras patologías con una menor incidencia, pero más demandantes de una técnica quirúrgica depurada como cierto tipo de tumores y lesiones vasculares. La acromegalia aun en nuestros tiempos tiene tasas de curación bajas con un tratamiento quirúrgico para microadenomas tasa de curación es del 75% y que se reducen aun más para los macroadenomas de hipófisis hasta en un 60.4%. El tratamiento de elección es dependiente de una técnica quirúrgica depurada que conlleve un mayor grado de resección y por ende la cura de estos pacientes.

Se inicio con la formación de la muestra lo más homogénea posibles, mismo número de pacientes sometidos a la técnica transeptoefenoidal con 13 pacientes y endoscópica con 13 pacientes. El mismo tamaño tumoral Hardy- Vezina III en su mayoría para ambas técnicas y IV con un menor número de pacientes. El procedimiento hecho por el mismo cirujano ya que sin duda la capacidad de resección depende de la habilidad de cada cirujano.

Identificamos que la acromegalia arroja una afección no dependiente del sexo ya que las pruebas estadísticas no revelan una mayor predominancia por algún sexo con prueba exacta de Fisher con resultados de p: 0.238. Los pacientes que se encuentran entre la 3ra y 4ta década de la vida son los que se afectan con mayor frecuencia. Las comorbilidades asociadas con mayor frecuencia son la Diabetes Mellitus 2 en 19% e Hipertensión arterial en el 15%.

Es sorprendente como aun en nuestros días, el tiempo de inicio de los síntomas hasta que llegan a un centro con la infraestructura y el personal capacitado para su manejo definitivo tienen de 4 a 5 años de evolución. Esto no refleja la falta de atención de los pacientes si no la ignorancia existente en nuestros servicios médicos de primer nivel que si bien lo saben diagnosticar no lo envían para su manejo definitivo al centro especializado. Esto tiene un impacto en cuanto al tamaño tumoral al momento del diagnostico que en su mayoría se localiza en un grado III de Hardy-Vezina (Perforación focal del piso de la silla turca) 80.4% de nuestra muestra y en menor número grado IV (destrucción total del piso de la silla turca) 19.1% en total de la muestra.

El volumen tumoral oscila entre 11.9 y 9.2 cc con un rango de +/- 5.530 esto sin significancia estadística de esta manera no representa un sesgo para nuestras conclusiones o resultados obtenidos con esta investigación a su vez confirmamos la presencia de una muestra homogénea y susceptible de ser comparada.

En el análisis del volumen residual que se encontró para cada técnica hubo un mayor residual para la técnica endoscópica sin embargo una vez que se somete al análisis estadístico este no arroja un valor p: 0.131. Que nos permita emitir conclusiones sobre la superioridad o inferioridad de una técnica nueva al ser comparada con otra ya estandarizada.



Sin embargo bajo el análisis global aunque los resultados obtenidos no alcanzan una p estadísticamente significativa. Es clara una tendencia a un mejor desenlace con la técnica endoscópica. En cuanto a mejoría visual, Los pacientes que presentaban déficit ya sea en campos visuales o bien en agudeza visual se sometieron a prueba de Macnemar con p: 0.250 siendo no estadísticamente significativa encontramos la tendencia a mejorar dicho déficit bajo la técnica endoscópica lo cual en forma indirecta habla de la mejor descompresión del tracto óptico. Aunque también se reconoce que el abordaje clásico aporta mejoría en estos 2 parámetros de la visión.

curación bioquímica y días de estancia intrahospitalaria la reducción promedio es de 2 días comparados con la técnica clásica a su vez de un menor uso de analgésicos, antibióticos y el mayor confort durante la respiración con la técnica endoscópica, lo cual reditúa en la reducción de costos en el manejo de este tipo de pacientes. Reforzando la meta de toda área administrativa de un hospital "optimización de recursos".

Una vez que se toman los consensos pasados en donde valores menores a 2.5 ng/ mL reducen llevan la esperanza de vida al mismo nivel que la población general observamos un 84% de cura para la técnica endoscópica vs 61.5% vía transeptoefenoidal. Pero si tomamos el consenso actual y consideramos como cura aquellos pacientes con valores igual o menor a 1 ng/mL observamos una tasa de curación del 61.5% para la vía endoscópica vs 38% vía transeptoefenoidal Nuevamente la tendencia a un mayor grado de curación no se puede excluir con resultado estadísticamente no significativos.

En complicaciones la presencia de fístula de LCR es más evidente para los pacientes con la técnica endoscópica, Diabetes insípida se presenta prácticamente igual en ambas técnicas siempre haciendo notar que esta alteración fue transitoria. El único paciente con panhipopituitarismo se presentó con la técnica endoscópica el cual se ha mantenido con sustitución exógena para los ejes hormonales afectados. El único caso de Neuroinfección que se identificó se presentó con vía transeptoefenoidal el cual se identificó en forma temprana y remitió con manejo médico. Las Sinequias 2 pacientes las desarrollaron los cuales se sometieron a la técnica endoscópica pero su manejo se dio en forma ambulatoria y no requirió de tratamiento quirúrgico.

La presencia de fístula de LCR y Sinequias identificadas en el postquirúrgicos y que se presentaron con el uso de la técnica endoscópica nos hace identificar que el problema que estamos teniendo radica en la colocación del injerto nasoseptal como sello de nuestro corredor quirúrgico el cual NO se oblitera en forma satisfactoria. Este tipo de investigaciones no va encaminada a exaltar algún tipo de técnica quirúrgica pero si ha identificar la mejor técnica, perfeccionarla al ver nuestros errores y mejorar los resultados que se ofrecen a los pacientes.

Diabetes insípida, panhipopituitarismo hablan en forma indirecta de la manipulación excesiva del tallo hipofisario y del resto de la glándula que se llevo a cabo durante la resección tumoral, esto sin duda lejos de ser una crítica nos ayuda a identificar nuestras fallas para poder eliminarlas y obtener una técnica quirúrgica de excelencia.

Como agregado cabe destacar que aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos si se puede hablar de una tendencia a la superioridad de la técnica endoscópica sobre la transeptoefenoidal clásica. La falta de resultados con significancia estadística podría explicarse por el tamaño reducido de la muestra. Se requiere aumentar el número de pacientes para identificar si existe o no superioridad de la técnica endoscópica sobre la transeptoefenoidal clásico.

## 10) REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Blevins LS, Jr. Shore D, Weinstwin J, et al: Clinical presentation of pituitary tumors. In pituitary Disorders: Comprehensive Management. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins 1999, pp 145- 161.
2. Mark S. Greenberg. Manual de Neurocirugía. Adenomas de hipofisis, Buenos Aires, Vol I: 749-784, 2004.
3. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In thompson RA, Green JR (eds). Advances in Neurology: New York, Raven Press 1976; 15: 261-275.
4. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus sapce: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery 1993; 33: 610-618.
5. Laligam N. Sekhar, et al. Transsphenoidal Approach and Its Variants, Atlas of neurosurgical Techniques. New York. Thieme 2006; 654-660.
6. Krieger M, Couldwell, W, Weiss M: Assesment of surgical long-term remission of acromegaly following surgery cure of acromegaly. J Neurosurg 98:719- 724. 2003.
7. Beumann G: Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 16: 685-702, 1987.
8. Frohman L: Therapeutic options in acromegaly. J Clin EndocrinolMetab 72: 1175-1181, 1991.
9. Ho P, Barkan A: Acromegaly. In Bardin C (ed): Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia BC Decker 1991, pp: 38-43.
10. Randall R: Acromegaly and gigantism. In DE Groot L (ed): Endocrinology 2<sup>nd</sup> ed Philadelphia: WB Saunders, 1991, pp 330- 350
11. Bengrsson B, Eden S, Ernest et al: Epidemiology and long term survival in Acromegaly. Acta Med Scand 223:327-335. 1988.
12. Wright A, Hill D Lowry C. Et al: Mortality in Acromegaly. QJM 39:1-16. 1970.
13. Ho K, Weissberger A, Marbach P, et al: Therapeutic efficacy of somatostatin analog SMS 201-995 (octreotide) in acromegaly. Ann Intern Med 112: 173-181, 1990.
14. Melmed S: Acromegaly. N Engl J Med 322: 966-977, 1990.
15. Tucker H, Grubb S, Wigand J, et al: The tretment of acromegaly by transsphenoidal surgery, Arch Intern Med 140:795- 802, 1980.
16. Ross D Wilson C: Results of transsphenoidal microsurgery for grwth hormone- secreting pituitary adenoma in series of 214 paciente. J Neurosurg, 68: 854-867, 1988.
17. Leavens M, Samaan N, Jesse R, et al: Clinical and endocrinological evaluation of 16 acromegalic patients treated by transsphenoidal surgery. J Neurosurg 47: 853- 860, 1977.
18. Tindall G, Oyesiku N, Watts N, et al. Transsphenoidal adenectomy for grown hormone secreting pituitary adenomas in acromegaly: Outcome analysis and determinants of failure. J Neurosurgery 78: 205- 215, 1993
19. Nabarro J: Acromegaly. Clin Endocrinol 26: 481-512, 1987.
20. Masuda A, Shibasaki T, Kim Y, et al: the somatostatin analog octreotide inhibits the secretion of grown hormone (GH)- release hormone, thyrotropin and GH in man. J Clin Endocrinol Metab 69: 906- 1000, 1989.ostatin receptor status.
21. Bauet W, Briner U, Doepfmer W, et al: SMS 201-995: A very potent selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. Life Sci 31: 1133-1140, 1982.
22. Lambets S: the role of somatostatinin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the tretment of human pituitary tumors. Endocr Rev 9:417-436, 1988.
23. Reubi J, Landolt A: The grown hormone responses to actreotide in acromegaly correlate with adenoma somatin receptor status J. Clin Endocrinol Metab 68: 844-850, 1989.
24. Kelijman M, Williams T, Down T, et al: Comparision of the sensivity of grown hormone secretion to somatostaine in vivo and in vitro in Acromegaly. J clin Endocrinol Metab 67: 958-963, 1988.
25. Azzat S, Snyder P, Young W, et al: Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenterstudy; Ann Intern Med 117:711- 718, 1998.
26. Page M, Millward M, Hourihan M: long-term treatment of acromegaly with octreotide (sandostatin) Horm Res 33 (suppl 1) 20-31, 1990.
27. Barkan A, lloyd R, Chandler W: Treatment of acromegaly with SMS 201-995 (sandostatin) Clinical biochemical and morpholoine in the treatment of acromegaly New York: spriger-Verlag, 1988, pp 103- 108.

28. Lambers S, uitterlinden P, Verschoor L: Long term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med* 313: 1576- 1580, 1985.
29. Lambers S, Van Koetsveld P, Hofland L: A close correlation between the inhibitory effects of insulin. like 52 growth factor-1 and SMS 201- 995 on growth hormone release by acromegalic pituitary tumours in vitro and in vivo. *Clin Endocrinol (Oxf)* 31: 401-410, 1989.
30. Spinass G, Zaph J, Landolt A: Pre- operative treatment of 5 acromegalics with a somatostatin analogues: Endocrine and clinical observation *Acta Endocrinol (Copenh)* 114: 249- 256, 1987.
31. Landolt A, Osterwalder V, Jantzer R, et al: Pre- operative treatment of acromegaly with SMS 201- 995: Sugical and pathological observations *Neuroendocrinol Lett* 7: 94, 1985.
32. Gramegna A: Un caso de Acromegalie traite par la radiotherapie. *Rev neurol* 17:15, 1909.
33. Chun M, Masko G, Heterlekidis S: Radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:305- 309, 1983.
34. Aristzabal S, Calwell W, Avola J: the relationship of time- dose fractionations factors to complications in the treatment of pituitary tumors by irradiations. *Int J Oncol Biol Ohys* 2: 667- 673, 1977.
35. Sheilne G: Treatment of non- functioning chromophobe adenomas of the pituitary: *AJR J Roentgenol* 120: 553- 561, 1974.
36. Alifieri A, Jho HD: Endoscopic endonasal approach to the cavernous sinus: Surgical approaches, *Neurosurgery* 49:354- 362, 2001.
37. jho HD, Ha HG: Endoscopic endonasal skull base surgery : Patt 1. the midline anterior fossa skull base. *Minim invasive Neurosurg* 47: 1-8, 2004.
38. Singer PA, Sevilla LJ: Postoperative endocrine management of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 14:123- 138, 2003.
39. Thaler MM, Blevins LS, Jr: The Low dose (1 ug) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspect central adrenal insufficiency. *L Clin Endocrinol Metab* 83: 2726- 2729, 1998.
40. Vance ML: Perioperative management of patients undergoing pituitarysurgery: *Endocrinol Metab Clin Nerth Am* 32: 355-365, 2003.
41. Laterjet- Ruiz Liard. *Anatomía Humana. España, Panamericana, 3ra edición Vol: I, II. 81, 103,1822- 1828. 1997.*
42. Grossman y Yousem. *Neurorradiología. E.U.A. Marban. 2da edición. 2007. Pp: 531- 534.*
43. Erasmo Rafael Vallester González. *Estudio comparativo del manejo de adenomas hipofisarios por abordaje endonasal transesfenoidal endoscopico vs abordaje transeptal transesfenoidal microscópico. Tesis de Postgrado. INNN México D.F. sep. 2005. pp: 1-60.*
44. Juan Sebastián López Cuesta. *Experiencia con el abordaje transnasal endoscopico en el manejo de los adenomas de hipófisis en el INNN. Tesis de Postgrado. México D.F. Julio. 2009. pp: 1-64.*
45. Sergio Durand Oliver Paris. *Abordaje endoscopico transnasal para resección de adenoma hipofisario. Tesis de Postgrado INNN. México D.F. Febrero. 1996. pp: 1-23.*
46. Sergio Alfonso Mercado Uribe. *Adenomas hipofisarios hallazgos por neuroimagen y correlación clinicopatológica. Tesis de Postgrado INNN. México D.F. Febrero. 1996. pp: 1-42.*
47. Min Su-Kim, Hyun Dong JangThaler and cols. *Surgical Result of growth secreting pituitary adenoma.J Korean Neurosurg. 45: 271-274, 2009.*
48. Dieter K. Ludecke And Takumi Abe. *Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: A personal view after more than 1,000 operations. Neuroendocrinology. 83: 230- 239, October 2006.*
49. Giorgio Frank and cols. *The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. Neuroendocrinology. 83: 240- 248, October 2006.*
50. O.M. Dekkers and cols. *Mortality in acromegaly: A metaanalysis. J Clin endocrinol Metab, January 2008, 93(1): 61- 67.*
51. S. Melmed and cols. *Guidelines for acromegaly Manegement: An update. J Clin endocrinol Metab, May 2009, 94(5): 1509- 1517.*
52. Frank G, Pasquini E. *Endoscopic Cavernous sinus surgery with special reference to pituitary adenomas. In: Laws ER, Sheehan JP, Eds. Pituitary surgery a modern approach. Basel, Switzerland: Karger; 2006. Pp: 64- 82. S.*