

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIRUGIA**

“MANUEL VELASCO SUAREZ”

**Comparación de abordaje transnasal endoscópico y  
microscópico trans-esfenoidal en el tratamiento de  
macroadenomas hipofisarios no funcionales**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE

**NEUROCIRUJANO**

PRESENTA:

**Dr. Sara Patricia Pérez Reyes**

TUTOR DE TESIS: DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO  
ORTIZ

**MEXICO, D.F. A 29 DE JULIO DEL 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## COAUTORES

*Dra. Lesly Aminta Portocarrero Ortiz*  
Médico Internista y Endocrinóloga  
Maestra en Ciencias Médicas  
Odontológicas y de la Salud UNAM  
Profesor titular de curso de alta  
especialidad en Neuroendocrinología  
Médico Adscrito a la consulta externa  
Instituto Nacional de Neurología y  
Neurocirugía  
“Manuel Velasco Suarez”

*Dra. Adriana Balderrama Soto*  
Médico Internista y Endocrinóloga  
Curso de alta especialidad en  
Neuroendocrinología UNAM  
Adscrita Hospital Regional de Alta  
Especialidad Bicentenario de la  
Independencia ISSSTE

*Q.F.B Dr.Iván Pérez-Neri*  
Departamento de Neuroquímica  
Instituto Nacional de Neurología y  
Neurocirugía  
“Manuel Velasco Suarez”

*Dr. Juan Luis Gómez Amador*  
Subdirección Neurocirugía  
Instituto Nacional de Neurología y  
Neurocirugía  
“Manuel Velasco Suarez”

## **AGRADECIMIENTOS**

- *A Dios, por la oportunidad de vivir y recorrer este camino*
- *A mi familia, por los principios que me inculcaron, su apoyo, amor incondicional, por ayudarme a crecer y creer siempre en mí*
- *A mi tutora y amiga, Dra. Lesly Portocarrero, por sus grandes enseñanzas que serán para toda la vida e incondicional amistad que han sido un gran apoyo en mi vida*
- *A Adri e Iván por su apoyo constante y la gran amistad que me han brindado*

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

Dr. Nicasio Arriada Mendicoa  
Director de Enseñanza  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**

---

Dr. Juan Luis Gómez Amador  
Subdirector de Neurocirugía  
Profesor Titular del Curso de Neurocirugía  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**

---

Dra. Lesly Aminta Portocarrero Ortiz  
Endocrinóloga Adscrita a la Consulta Externa  
**Tutor principal de la investigación**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**

## ÍNDICE

1) Resumen	Pág. 6
2) Marco teórico e introducción	Pág. 8
3) Planteamiento del problema	Pág. 24
4) Hipótesis	Pág. 24
5) Objetivos	Pág. 25
6) Justificación	Pág. 26
7) Metodología	Pág. 27
8) Resultados	Pág. 31
9) Discusión	Pág. 37
10) Conclusión	Pág. 42
11) Bibliografía	Pág. 44
12) Anexo	Pág. 57

## **Resumen:**

**Antecedentes:** El abordaje microscópico TSE es la técnica de elección para el tratamiento quirúrgico de MADHNF, con buenos resultados y bajas tasas de morbimortalidad. La técnica endoscópica ha presentado grandes avances en los últimos 15 años, ofreciendo ventajas de visualización que podrían permitir resecciones más amplias, ganando popularidad entre los neurocirujanos.

**Objetivo:** Comparar los resultados quirúrgicos obtenidos en el manejo de MADHNF con técnica endoscópica y microscópica

**Métodos:** Evaluamos retrospectivamente base de datos de MADHNF, los resultados quirúrgicos de 67 pacientes con diagnóstico MADHNF operados por vía TNE del 2004 al 2011, se seleccionaron en forma aleatoria con los operados por vía TSEM comparando resultados antes y después de la cirugía: 1.- grado de resección 2.- resultados endocrinológicos 3.- resultados oftalmológicos 4.- días de estancia intra-hospitalaria. Se evaluaron complicaciones en ambos grupos.

**Resultados:** TNE: 37/67(55.22%) masculino, edad promedio 48.6 años; TSEM: masculino 40/67 (59.7%), edad promedio 47.9 años ( $p= 0.726$ ). Los síntomas más frecuentes fueron cefalea y alteración de campos visuales. Todos fueron macroadenomas, la mayoría grado III y IV de acuerdo a Hardy. Resección total: 46.36% TNE y 35.82% TSEM ( $p=0.524$ ); resección >70%: TNE: 26.86%, TSEM: 32.83%; resección <70%:

TNE 26.86%, TSEM 31.34% ( $p= 0.549$ ). Mejoría visual: 88% TNE, 95% TSEM ( $P=0.324$ ). Mejoría endocrinológica: TNE 31.3% y 55% TSEM ( $p=0.018$ ). Las complicaciones más frecuentes fueron diabetes insípida transitoria (TNE: 19.4%; TSEM: 5.9%,  $p=0.035$ ) seguida de fístula de LCR (TNE: 14.9%; TSEM: 7.4%,  $p=0.382$ ). El promedio de días de estancia hospitalaria fue TNE: 6 días y TSEM: 8 días ( $p=0.001$ )

**Conclusiones:** Ambas técnicas son efectivas y seguras en el manejo de MADHNF. En los grupos comparados no encontramos diferencias estadísticamente significativas en grado de resección y mejoría visual. La técnica endoscópica se asoció con menos días de estancia intrahospitalaria y con mayor frecuencia de diabetes insípida. Con la técnica microscópica se documentaron mejores resultados hormonales.

*Palabras clave:*

*MADHNF: macroadenoma hipofisiario no funcional, TNE: trans-nasal endoscópico, TSEM: trans-esfenoidal microscópico, DI: diabetes insípida, IRM: imagen resonancia magnética*

## 1) MARCO TEORICO E INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios se definen como tumores benignos de crecimiento lento, derivados de las células de la adenohipófisis. Constituyen 15% de todos los tumores intracraneales<sup>(1)</sup>, se reportan en autopsias como lesiones incidentales en 3-24%.<sup>(2)</sup>

Son los tumores más frecuentes de la región selar, constituyendo 85% de todos los tumores de esta región<sup>(1)</sup>.

### Clasificación:

**1) Tamaño:** microadenomas <10mm, macroadenomas >10mm, adenomas gigantes: diámetro >4cm; <sup>(1)</sup>

### 2) Invasión:

- intraselar: confinados a la silla turca, sin erosionarla, no presentan extensión paraselar
- difusos: tumores de mayores dimensiones, llenan por completo la silla turca, pero no la erosionan
- Invasivos: erosionan la silla con extensión a estructuras adyacentes: seno esfenoidal, seno cavernoso, tercer ventrículo, extensión intradural
- Carcinoma: presentan metástasis, constituyen <1% <sup>(1)</sup>

**3) Producción hormonal:** se dividen en adenomas funcionales y no funcionales.

**A) Adenomas funcionales:** producen síndromes clínicos debido a la sobreproducción hormonal, se clasifican de acuerdo a la hormona que producen (1, 3, 4).

Adenomas funcionales	Síndromes asociados
Prolactinoma	Forbes-Albright/Castillo-Ahumada
Productor de HC	Acromegalia
Productor de ACTH	Cushing
Productor de TSH	Hipertiroidismo hipofisiario

**Tabla 1.-** Síndromes derivados de la sobreproducción hormonal. (PRL = Prolactina, HC= hormona del crecimiento, ACTH= hormona adrenocorticotropa, TSH= hormona estimulante de tiroides)

**B) Adenomas no funcionales:** no se asocian a evidencia clínica ó bioquímica de hipersecreción hormonal y por tanto no hay síndromes asociados (1, 3, 4).

**4) Inmunohistoquímica:** propuesta por la OMS en 2004 con la finalidad de correlacionar un comportamiento clínico agresivo con el comportamiento biológico, se definen 3 categorías:

- adenoma típico: lento crecimiento, comportamiento benigno,

- adenoma atípico: ki67 >3%, alto índice mitótico, alta inmunorreactividad p53
- carcinoma presenta las mismas características del adenoma atípico + presencia de metástasis sistémicas y/o líquido cefalorraquídeo (LCR). (5)

### **Adenomas hipofisarios no funcionales (ADHNF)**

Constituyen 15-40% de todos los tumores de hipófisis. Prevalencia estimada 22 por 100,000 habitantes. (6)

#### **Clasificación histopatológica:**

Clásicamente los adenomas no funcionales se han dividido en adenomas gonadotropos, adenoma de células nulas (null cell) y oncocitoma. (1)

Los adenomas gonadotropos presentan tinción positiva a LH, FSH y subunidad  $\alpha$ , constituyen el 80% de todos los adenomas no funcionales; los adenomas de células nulas y oncocitoma constituyen 5% de los adenomas no funcionales, presentan tinción negativa con técnicas de inmunohistoquímica, sin embargo se ha demostrado secreción in vitro de gonadotropinas (FSH/LH/subunidad  $\alpha$ ), lo cual puede explicarse por la expresión que presentan de SF-1 (factor esteroideogénico), el cual es específico para el linaje gonadotropo. El término oncocitoma se refiere a la presencia de abundantes mitocondrias (>50% citoplasma) (7)

EL 15 % restante corresponde a adenomas silentes: por inmunohistoquímica pueden expresar diversos tipos

hormonales, sin embargo no existe secreción hormonal, ni síndrome clínico asociado. Se han reportado adenomas silentes que expresan HC, PRL, TSH, sin embargo el más frecuente es el de ACTH. El tipo de adenoma silente está determinado por la presencia de 2 factores de transcripción: Pit-1: permite la expresión de HC, PRL, TSH; T-pit: determina la diferenciación a corticotropos (7)

Tipo tumoral	Tinción
Adenoma gonadotropo	FSH/LH/subunidad $\alpha$
Adenoma somatotropo silente	GH
Prolactinoma silente	PRL
Adenoma tirotrópico silente	$\beta$ -TSH/subunidad $\alpha$
Adenoma corticotropo silente	ACTH
Adenoma células nulas	Ninguna
Silente tipo 3	Múltiple

**Tabla 2.-** Clasificación histopatológica de adenomas hipofisarios no funcionales.

**Presentación clínica:**

La edad promedio al diagnóstico es 50-55 años, existe una ligera predilección hacia al género masculino (56.7%). La mayoría de los pacientes acude a consulta

por la presencia de signos y síntomas derivados de la compresión tumoral. (7)

Más del 50% de los pacientes con macroadenoma presentan cefalea (8). El grado y dirección de la expansión tumoral determina la presencia de síntomas adicionales. La extensión supraselar puede comprimir el quiasma óptico causando defectos en los campos visuales, el más frecuente es hemianopsia bitemporal, si esto continúa por un periodo prolongado puede presentarse atrofia de nervio óptico, disminución de la agudeza visual, llegando a ser irreversible. El crecimiento tumoral lateral puede comprimir ó invadir al seno cavernoso, en este caso pueden presentarse alteraciones de nervios craneales, principalmente III NC, seguido de VI NC y IV NC, que pueden originar ptosis, oftalmoplejía y diplopía (9). Otras presentaciones menos frecuentes son: presencia de crisis convulsivas, producidas por el gran crecimiento tumoral que ocasiona compresión de lóbulo temporal (10); fístula espontánea LCR, se presenta cuando la expansión tumoral es en dirección al seno esfenoidal, también puede presentarse apoplejía (infarto hemorrágico) caracterizada por incremento agudo de la presión intraselar, deterioro visual súbito, cefalea intensa e hipopituitarismo, se reporta 0.6-10% (11, 12).

**Hipopituitarismo:** diversos síntomas de hipopituitarismo parcial como astenia, pérdida de la libido, impotencia y alteraciones menstruales son frecuentes y se reportan en 50% de los pacientes. El eje

más afectado es el gonadal (77%), seguido del adrenal (28%), y tiroideo (22%). En estudios recientes se ha evaluado la deficiencia de HC reportándose en 77%. (13) Uno de los mecanismos involucrados en la patogénesis del hipopituitarismo es la compresión mecánica ocasionada por el tumor sobre los vasos sanguíneos del tallo hipofisario, ocasionando disminución de las hormonas liberadoras hipotalámicas; por el mismo mecanismo, la disminución de la liberación de dopamina ocasiona hiperprolactinemia aproximadamente en 35%. Si el tejido hipofisario permanece viable el hipopituitarismo puede mejorar tras la descompresión quirúrgica. (14)

### **Diagnóstico:**

**Estudio de imagen:** el que ofrece más utilidad es IRM antes y después de la administración de medio de contraste, con cortes coronales, sagitales y axiales. TAC: proporciona información de las estructuras óseas y de los senos paranasales (15, 16, 17, 18, 19).

Existen 2 clasificaciones que son muy útiles para determinar el grado y extensión de la lesión:

-Hardy – Vezina: proporciona información acerca de extensión supraselar e invasión. Se considera lesión invasiva:  $\geq$  III C (20).

Extensión supraselar
0: ninguna
A: Cisterna supraselar
B: Receso anterior de 3er ventrículo obliterado
C: Piso 3er ventrículo desplazado
D: intracraneal (intradural)
E: Seno cavernoso (extradural)
Invasión
Piso silla turca intacto
I: tumor <10mm, silla turca normal
II: Tumor >10mm, silla agrandada
Esfenoides
III: Perforación localizada piso selar
IV: Perforación difusa piso selar
V: Extensión a distancia

**Tabla 3.-** Clasificación anatómica de adenomas hipofisarios (Sistema modificado de Hardy)

- Knosp: evalúa extensión lateral e invasión al seno cavernoso, se considera lesión invasiva: grado  $\geq 3$  (21)

Knosp 0	Sin invasión al seno cavernoso
Knosp 1	Sobrepasa la línea intercarotídea medial
Knosp 2	Sobrepasa la línea intercarotídea media
Knosp 3	Sobrepasa la línea intercarotídea lateral
Knosp 4	Carótida cavernosa totalmente rodeada por la lesión
Knosp 5	Extensión lateral al seno cavernoso

**Tabla 4.-** Clasificación de Knosp para invasión a seno cavernoso

## Tratamiento

- Lesiones <10mm: observación, el curso clínico de microadenomas es lento crecimiento (3.5%) y la mayoría corresponde a lesiones incidentales. (22, 23)
- Lesiones > 10mm: el tratamiento de elección es quirúrgico, por el potencial crecimiento que presentan (macroadenomas 50% vs microadenomas 3.5%) y la sintomatología ocasionada por la compresión a estructuras vecinas, principalmente sintomatología visual. (24, 25, 26)

**Valoración endocrinológica:** Se deberá contar con perfil hormonal completo. La presencia de hipopituitarismo requiere una adecuada sustitución preoperatoria (hormonas tiroideas y cortisol) (19, 25, 26).

**Valoración oftalmológica:** En todos los pacientes deberá realizarse una evaluación completa (campos visuales, agudeza visual, fondo de ojo) (25, 26)

### **Cirugía de hipófisis**

El abordaje de elección es el trans-esfenoidal en 95% de los casos. La cirugía transcraneal se reserva para casos en los cuales la cirugía trans-esfenoidal está contraindicada (27), después de cirugía trans-esfenoidal fallida (probables causas de falla: adenomas de consistencia muy firme, que hacen muy difícil la manipulación; falta de descenso de la porción supraselar del tumor; adenomas recidivantes que pueden presentar múltiples adherencias). La cirugía transcraneal se asocia a una mayor morbimortalidad y cada día es menos utilizada. (mortalidad 4.89%, déficits endocrinológicos nuevos 4.79%, diabetes insípida persistente 2.89%)(19, 27, 28).

Las vías de acceso más comunes al seno esfenoidal son la endonasal y sublabial. En la mayoría de los casos la vía endonasal provee una adecuada visualización empleando microscopio ó endoscopio y es la vía más utilizada.(28)

## **Desarrollo histórico de cirugía de hipósis**

El desarrollo de la técnica trans-esfenoidal para cirugía de hipósis ha presentado múltiples facetas a través del tiempo.

Sir Victor Horsley realizó su primer cirugía de hipósis mediante abordaje trans-craneal en 1889, con éxito limitado por la retracción hacia el lóbulo frontal <sup>(29)</sup>. Posteriormente cirujanos como Kililiani <sup>(30)</sup>, Frazier <sup>(31)</sup> y Cushing <sup>(32)</sup> reportaron mejores resultados con esta técnica. Canton y Paul reportaron su abordaje transcraneal a través del lóbulo temporal, quienes en ocasiones son citados como el 1er abordaje transcraneal <sup>(33)</sup>. El primer intento del abordaje trans-esfenoidal para adenomas hipofisarios, data en 1907 por Herman Schloffer en Innsbruck, los resultados fueron malos, presentando fístula de LCR y el paciente murió 2 meses más tarde por hipertensión intracraneana aguda, la autopsia demostró que persistía la mayor parte del tumor y causaba obstrucción de forámenes de Monro. <sup>(34)</sup>. Entre 1907 y 1912 muchos cirujanos generales, neurocirujanos y otorrinolaringólogos intentaron innovar los abordajes a la hipósis con la finalidad de lograr mayores resecciones tumorales, preservar la visión y disminuir la incidencia de meningitis. <sup>(35)</sup>

Entre 1909 y 1910 en Europa y América se propusieron distintas variantes para la cirugía trans-esfenoidal. Harvey Cushing realizó en Baltimore su 1er cirugía de hipósis en 1909 <sup>(36)</sup>, sin embargo ante la ausencia de esteroides y antibióticos, presentaba una mortalidad

elevada, que ha sido calculada en 5.6% (37). Por la misma época, Oscar Hirsh, otorrinolaringólogo vienés, reporta su técnica trans-esfenoidal, la cual persiste en uso en la actualidad, con sus respectivas modificaciones (38). El método sublabial de Cushing y trans-nasal de Hirsh, se convirtieron en las técnicas más populares. Por la morbi-mortalidad presentada, Cushing abandonó el abordaje trans-esfenoidal, optando por el trans-craneal en 1929. Por los siguientes 25 años, la técnica trans-esfenoidal quedó prácticamente abandonada. (38)

En la década de 1950 existieron múltiples innovaciones que renovaron el interés en la técnica trans-esfenoidal. El uso de esteroides y antibióticos mejoró considerablemente el éxito de la cirugía. Gerard Guiot en esta época, introduce la fluoroscopia intraoperatoria, permitiendo por primera vez al cirujano la visualización de profundidad de las estructuras y de su instrumental quirúrgico(39), sin embargo la iluminación del campo quirúrgico continuaba siendo una limitante para la realización de la cirugía de hipófisis trans-esfenoidal. La utilización del microscopio operativo en cirugía de hipófisis se reporta por 1ª vez en 1967 por Jules Hardy (40), esto no sólo mejoró la iluminación, proporcionó además magnificación y visualización estereoscópica, éstos reportes rápidamente se propagaron en la literatura, renaciendo un gran interés por la cirugía de hipófisis. A Hardy, se le reconocen el desarrollo de los principios fundamentales y herramientas para la cirugía de hipófisis, que siguen en práctica hoy en día (41). El dedicó su trabajo neuroquirúrgico a la cirugía de hipófisis, publicando en 1971 (42) un extenso trabajo

describiendo su técnica quirúrgica en hipofisectomía total, resección de adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, cordomas y meningiomas (41, 42).

### **Desarrollo de la técnica endoscópica**

El uso del fluoroscopio y microscopio operativo expandieron las posibilidades de la cirugía trans-esfenoidal de hipófisis, sin embargo también establecieron la necesidad de mayor precisión de visualización (35). El 1er endoscopio fue inventado por Philipp Bozzinni en 1806, casi un siglo después Hirschman, otorrinolaringólogo, fue el primero en utilizar un cistoscopio para explorar el seno maxilar, con esto surgió el interés en la cirugía endoscópica endonasal. (43, 44)

Walter Dandy, es considerado el padre de la neuroendoscopia, el primer reporte de neurocirugía con apoyo de endoscopia data en 1922, sin embargo su principal aportación fue para lesiones intraventriculares (43, 44, 45). Gerard Guiot y colaboradores, en 1963, fueron los primeros en reportar el uso del endoscopio para un abordaje sublabial trans-esfenoidal (46), sin embargo por la pobre visualización fue prácticamente abandonado. En los siguientes años, los avances tecnológicos permitieron el resurgimiento de la endoscopia. En 1977 Apuzzo y colaboradores (47), y en 1978 Bushe y Halves (48), describieron la utilización de endoscopio y microscopio operativo para lesiones con extensión extraselar. El endoscopio proporciona mejor visualización de la glándula pituitaria, estructuras

circundantes y referencias anatómicas, comparado con la visión proporcionada por el microscopio. Fries y Perneczky, pioneros de la microcirugía asistida por endoscopia, reportaron 380 casos, 49 correspondieron a lesiones selares, concluyeron que el endoscopio proporciona mejor visualización y disminuye la retracción cerebral además de proporcionar mayor iluminación (49). La utilización del endoscopio aunado al microscopio permitió resecciones de lesiones con importante extensión extraselar. La técnica endoscópica pura fue desarrollada en la década de los 90's por un grupo de neurocirujanos y otorrinolaringólogos, se destacan: Jankowski y colaboradores (50); Sethi y Pillay (51); Jho y Carrau (52), y Cappabianca y colaboradores (53). Gracias al avance e innovación tecnológica, como el uso de neuronavegación, Doppler e IRM intraoperatorio, el uso de la cirugía endoscópica transesfenoidal se ha extendido no solo para lesiones selares, introduciendo el término de abordajes extendidos para lesiones de base de cráneo (54, 55). Giorgio Frank y Ernesto Pasquini describieron el abordaje etmoidal-pterigoideo-esfenoidal para lesiones que involucran el seno cavernoso. Más recientemente Amin Kassam, Ricardo L. Carrau y Carl Synderman de la Universidad de Pittsburgh reportaron el uso de la técnica endoscópica pura para diversas lesiones de base de cráneo, ampliando el concepto de la cirugía trans-esfenoidal (58, 59, 60, 61).

Gracias a la colaboración de neurocirujanos y otorrinolaringólogos el uso del endoscopio como único instrumento para cirugía de hipófisis, cada vez ha adquirido mayor popularidad. El primer congreso

mundial de neurocirugía endoscópica se realizó en Pittsburgh, Pennsylvania en el 2005. (62)

En la actualidad, la técnica endoscópica se ha convertido en la técnica de elección en muchos centros neuroquirúrgicos del mundo.

### **Comparación de técnica endoscópica y microscópica**

En el tratamiento quirúrgico de cualquier lesión, el cirujano siempre debe considerar que el abordaje quirúrgico debe ser utilizado con el fin de maximizar el grado de resección y minimizar la morbi-mortalidad. La experiencia quirúrgica en el abordaje trans-esfenoidal correlaciona directamente con una menor incidencia de complicaciones. Existen ventajas y desventajas en cada una de las técnicas, las cuales se señalan a continuación:

Técnica microscópica	
Ventajas	Desventajas
Visión tridimensional	Se pierde iluminación
Accesible y familiar para neurocirujanos	Mala visión de referencias anatómicas
1 neurocirujano	Mala visión panorámica
	No se observan protuberancias carotídeas y recesos óptico-carotídeos
	Requiere empaquetamiento nasal

Técnica endoscópica	
Ventajas	Desventajas
Visión panorámica	2 neurocirujanos
Mejor iluminación	Curva de aprendizaje
No requiere empaquetamiento nasal	No tan familiar entre muchos neurocirujanos
	Visión bidimensional
	Disponibilidad de equipo

En la actualidad existen varias series quirúrgicas que reportan sus resultados con ambas técnicas, entre los grupos más experimentados en la técnica endoscópica destaca el grupo de Pittsburgh y Nápoles reportando excelentes resultados y demostrado la seguridad del procedimiento.

Sólo existen 2 meta-análisis que reportan los resultados obtenidos de la comparación del abordaje microscópico y endoscópico.

- Goudakos y cols en 2011 publican los siguientes resultados: Se incluyeron las series con más de 20 pacientes operados en un mismo centro, 11 estudios con un total de 806 pacientes. Encuentran beneficio en favor de la técnica endoscópica en cuanto a días de estancia intrahospitalaria y menor presentación de diabetes insípida. (63)

	TNE	TSEM	Valor p
No. pacientes	369	437	
Macroadenomas	66%	57%	
Resección complete	71%	69%	p= 0.44
Fístula LCR	19.5%	14.4%	p= 0.69
Diabetes insípida	15%	28%	p= 0.003
Meningitis	2%	1%	p=0.05
Días de estancia hospitalaria	3.7 – 4.4	5.4 – 5.7	p=0.00001

- Ammirati y cols en 2012 publican un análisis de resultados a corto plazo con técnica endoscópica y microscópica, incluyéndose series con más de 10 pacientes, en total 38 estudios, de 1990 a 2011; se evaluó el grado de resección y complicaciones presentadas (fístula LCR, neuroinfección, complicaciones vasculares, visuales y hormonales), en su análisis se reporta una mayor incidencia de complicaciones vasculares con técnica endoscópica, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en el grado de resección y otras complicaciones a corto plazo. (64)

## **2)PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **Pregunta de investigación:**

¿Existe superioridad con la técnica endoscópica en comparación con la microscópica en el tratamiento de adenomas hipofisarios no funcionales en grado de resección, mejoría clínica y bioquímica y morbilidad asociada?

Se desconoce la técnica que ha presentado mejores resultados quirúrgicos en el tratamiento de adenomas hipofisarios no funcionales en el INNyN MVS. En la literatura existen diversos reportes a favor de la técnica endoscópica, sin embargo su superioridad aún es causa de debate.

### **3)HIPÓTESIS**

La técnica endonasal endoscópica en comparación con la trans-esfenoidal microscópica, ofrece ventajas de visualización, que permiten mayores grados de resección, mejoría hormonal y menos días de estancia intrahospitalaria.

## **4)OBJETIVOS**

### ***OBJETIVO GENERAL:***

Comparar los resultados quirúrgicos obtenidos en el manejo de macroadenomas hipofisarios no funcionales con técnica endoscópica y microscópica en el INNyN MVS.

### ***OBJETIVOS ESPECÍFICOS***

1. Comparar el grado de resección de adenomas hipofisarios no funcionales tratados con técnica endoscópica y microscópica.
2. Comparar los resultados endocrinológicos antes y después de la cirugía con técnica endoscópica y microscópica.
3. Comparar los resultados oftalmológicos obtenidos con técnica endoscópica y microscópica.
- 4.- Comparar la presencia de complicaciones presentadas con técnica endoscópica y microscópica.
- 5.- Comparar el promedio de días de estancia intrahospitalaria con técnica endoscópica y microscópica.

## **5) JUSTIFICACION**

Los adenomas hipofisarios son la segunda patología quirúrgica más frecuente en el INNyN MVS. Los pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionales presentan signos y síntomas ocasionadas por compresión tumoral, los cuales ocasionan una disminución importante en la calidad de vida. La finalidad del tratamiento quirúrgico es restaurar la función hipofisaria, recuperar las alteraciones visuales, mejorar la sintomatología asociada al tamaño del tumor. En México existe un retraso en el diagnóstico porque los pacientes acuden más tardíamente que en otros centros del mundo, por lo tanto, con frecuencia se trata de adenomas hipofisarios con grandes dimensiones e invasión a estructuras circundantes.

Con el advenimiento de la técnica endonasal endoscópica se buscan mejores resultados en comparación con la trans-esfenoidal microscópica, sin embargo en estudios previos no está clara su superioridad. En el INNyN MVS es importante definir la técnica que nos ofrezca mayor éxito en la resección tumoral y menor morbilidad postoperatoria. Todo ello se traducirá en mejor calidad de vida para el paciente, menos días de estancia intra-hospitalaria, menos reintervenciones quirúrgicas, menor uso de radioterapia y menos costos.

## **6) MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño del estudio: retrospectivo, longitudinal, comparativo

Lugar donde se llevó a cabo: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Periodo: 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre de 2011

Población y muestra: pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de macroadenoma hipofisario no funcional, sometidos a cirugía TNE y TSEM en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

### **Criterios de inclusión del estudio**

- 1.- Hombres y mujeres
- 2.- Edad: mayores de 18 años.
- 3.- Diagnóstico clínico y bioquímico de adenoma hipofisario no funcional
- 4.- Imagen de resonancia magnética preoperatoria y postoperatoria de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses
- 5.- Valoración endocrinológica con perfil hormonal completo preoperatorio y postoperatorio de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses

6.- Valoración oftalmológica preoperatoria y postoperatoria de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses

### **Criterios de eliminación del estudio**

- 1.- Pacientes con diagnóstico de adenomas funcionales
- 2.- Seguimiento menor a 12 meses
- 3.- Expediente incompleto

### **Criterios de exclusión**

- 1.- Tratamiento quirúrgico previo
- 2.- Radioterapia previa

### **Cirujano de hipófisis**

Los casos incluidos fueron operados por 2 neurocirujanos, uno para técnica endoscópica y otro para técnica microscópica.

### **Análisis histopatológico**

En todos los especímenes patológicos se realizaron cortes histológicos de 4 micras, con un microtomo de rotación (American Optical), montados en portaobjetos previamente tratados con Poli-L-Lysina para adherirlos bien. En todos, se siguió protocolo para adenomas hipofisarios por el departamento de neuropatología.

## **B) Seguimiento de los pacientes**

### ***1.- Evaluación por estudio de imagen:***

En todos los pacientes se realizó imagen resonancia magnética (IRM) en el pre-operatorio, antes y después de la administración de gadolinio (en equipo 1.5 ó 3 teslas)(dependiendo de la disponibilidad de equipo en nuestra Institución). Los pacientes fueron asignados en grupos de acuerdo a clasificación de Hardy.

Se realizó en el preoperatorio y seguimiento postquirúrgico con IRM a los 3, 6 y 12 meses para valorar el porcentaje de resección. El grado de resección se evaluó en 3 grupos: 1) resección total 2) resección >70%, 3) resección <70%. Como el objetivo de este estudio fue evaluar el porcentaje de resección entre ambas técnicas, utilizamos IRM a los 3 meses para realizar análisis, con el fin de evitar artefactos.

### ***2.- Evaluación endocrinológica:***

Antes y después de la cirugía, a todos los pacientes se les realizó perfil hormonal completo para evaluar la función de hipófisis anterior. Las afecciones de ejes hormonales se consideraron: hipocortisolismo: cortisol sérico basal < 3µg/dl, hipotiroidismo: T4L < 11 pmol/L, hipogonadismo: mujeres estradiol < 100pmol/L con LH y FSH inapropiadamente bajas, hombres: testosterona < 10-12 nmol/L.

Después de la cirugía, los pacientes fueron clasificados en 4 grupos: 1) mejoría, 2) nuevo déficit 3) sin déficit 4) déficit igual al preoperatorio. Se realizó perfil hormonal completo al diagnóstico y se evaluó post-quirúrgico a los 3, 6, 12 meses, para el análisis se consideró el de los 12 meses con la finalidad de evaluar la recuperación de ejes hormonales. La presencia de diabetes insípida se clasificó en el apartado de morbilidad.

### **3.- Evaluación oftalmológica**

Antes y después de la cirugía a todos los pacientes se les realizó una valoración oftalmológica completa: agudeza visual, campos visuales y fondo de ojo. Para el análisis postquirúrgico se consideró la evaluación a los 3 meses de la cirugía. Se consideraron los siguientes apartados a) mejoría b) deterioro c) estable (sin cambio). Mejoría se consideró al menos un cuadrante de visión.

**Análisis estadístico:** Las características iniciales de los pacientes en ambos grupos fueron comparadas con test exacto de Fisher para variables cualitativas, y t-student para variables cuantitativas. Se utilizó prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para variables continuas. El grado de resección se realizó con test exacto de Fisher. Se consideró significativo estadísticamente a aquellos valores  $< 0.05$ . Para el análisis se utilizó el programa SPSS versión 21.

*Consideraciones éticas:* el trabajo fue sometido al comité de investigación y bioética de la Institución, fue registrado como protocolo 95/12.

## 7.- Resultados:

67 pacientes cumplieron los criterios para técnica endoscópica, fueron pareados de manera aleatoria con los pacientes tratados mediante técnica microscópica trans-esfenoidal, quedando definidos 2 grupos:

*Grupo 1: Transnasal endoscópico (TNE)*

*Grupo 2: trans-esfenoidal microscópico (TSEM)*

***I Características generales de los pacientes:*** 67 pacientes en cada grupo, la edad promedio al diagnóstico fue 48.6 años en el grupo endoscópico y 47.9 años con técnica microscópica tradicional. Ver tabla 1.

<i>Población</i>	<i>TNE</i>	<i>TSEM</i>
Total	67	67
Femenino	27	30
Masculino	40	37
Edad	48.6	47.9

**Tabla 1.- Características generales de los pacientes.**

## ***II Síntomas de presentación***

En ambos grupos el síntoma de presentación más frecuente fue la alteración en campos visuales en 98.5% (66/67) pacientes, seguido de cefalea en 90% (66/67) pacientes en el grupo TNE y en 88% (59/67) en el grupo TSEM. Ver Tabla 2.

Tabla 2. SINTOMAS DE PRESENTACIÓN

	Cirugía TNE n = 67	Cirugía TSEM n = 67
Hemianopsia bitemporal	86% (98/67)	95.62% (64/67)
Amaurosis bilateral	10.44% (7/67)	2.98% (2/67)
Amaurosis unilateral	1.49% (1/67)	1.49% (1/67)
Cefalea	60 (90%)	59 (88%)

## ***III Grado de resección***

Se clasificaron en 3 grupos:

- 1) Resección completa: TNE 31/67 (46.26%) y TSEM 24/67 (35.82%) (p=0.524)
- 2) Resección > 70%: TNE 18/67 (26.86%) y TSEM 22/67 (32.83%) (p=0.549)

3) Resección <70%: TNE 18/67 (36.86%) y TSEM 21/67 (31.34%)(p=0.549)

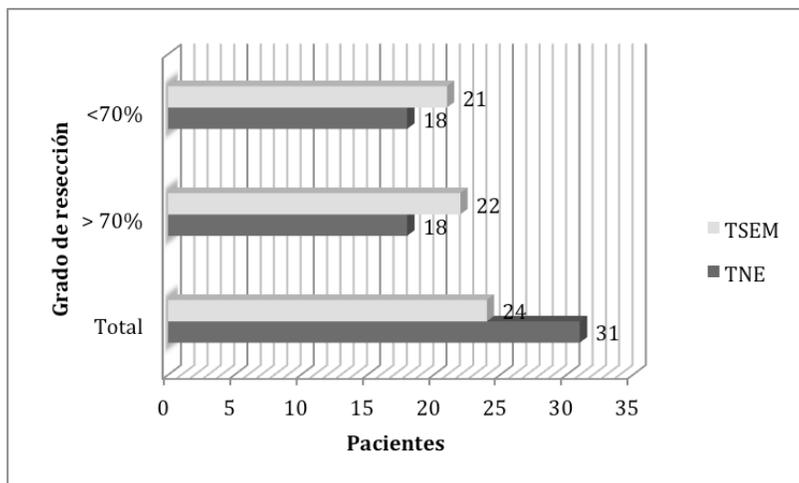


Gráfico 1.- Grado de resección

**IV Resultados oftalmológicos.** Tras la resección se encontró mejoría en el grupo TNE en 59/66 (88%), TSEM 64/66 (95%), con visión normal en 6/66 (8.9%) TNE y 5/66 (7.46%) en el grupo TSEM (p=0.324). Ningún paciente presentó deterioro visual tras la cirugía.

#### **V Resultados hormonales**

El eje hormonal más afectado en ambos grupos fue el gonadal, seguido de tiroideo y adrenal. En el único eje hormonal que existió una diferencia estadísticamente

significativa entre ambas técnicas fue el gonadal con 16.4% TNE, 37.3% TSEM (p= 0.018). En el eje tiroideo existió recuperación TNE 10.4%, TSEM 7.5% (p=0.758), y para el cortisol TNE 4.5% y TSEM 7.5% (p= 0.232). Ver tabla 3.

<b>EVALUACIÓN ENDOCRINOLÓGICA EN EL PREOPERATORIO</b>		
<b>Eje hormonal</b>	<b>TNE</b>	<b>TSEM</b>
Hipogonadismo	50.70%	67.20%
Hipotiroidismo	38.80%	34.30%
Hipocortisolismo	25.40%	20.90%
<b>EVALUACIÓN ENDOCRINOLÓGICA EN EL POSTOPERATORIO</b>		
Eje gonadal		p= 0.018
Recuperación	16.40%	37.30%
Aparición de déficit	10.40%	6%
Eje tiroideo		p= 0.758
Recuperación	10.40%	7.50%
Aparición de déficit	11.90%	7.50%
Eje adrenal		p= 0.232
Recuperación	4.50%	10.40%
Aparición de déficit	17.90%	7.50%

**Tabla 3.- Resultados hormonales.**

## **VI Morbilidad asociada**

La complicación más frecuente en el postoperatorio en ambos grupos fue la diabetes insípida, en el grupo de TNE se presentó en 19.4% (transitoria 18/19, persistente 1/19) y en TSEM en el 5.97%, en este grupo fue sólo transitoria ( $p=0.035$ ). La segunda complicación más frecuente fue la fístula de LCR en TNE se presentó en 14.92% y en TSEM en 7.46% ( $p=0.382$ ). Todas las complicaciones vasculares fueron menores, referidas como hematoma del lecho quirúrgico, ninguna ameritó reintervención. No existió ningún caso de muerte. Ver tabla 4.

<i>Morbilidad</i>	<i>TNE</i>	<i>TSEM</i>	<i>Valor p</i>
Diabetes insípida	19.40%	5.97%	0.035
Fístula LCR	14.92%	7.46%	0.382
Neuroinfección	2.98%	1.49%	0.921
Vasculares	7.46%	5.97%	0.724
Déficits NC	0	0	
Muerte	0	0	

**Tabla 4.- Complicaciones relacionadas al evento quirúrgico.**

### ***VII Días de estancia intrahospitalaria***

La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue 6 días para el grupo TNE, 8 días para grupo TSEM (p=0.001). Ver Tabla 5

<i>Días de estancia intrahospitalaria</i>	<i>TNE</i>	<i>TSEM</i>	<i>Valor p</i>
	6 días (5 - 8)	8 días (5 – 9)	P= 0.001

**Tabla 5. Estancia hospitalaria**

## DISCUSIÓN

A pesar de su reciente introducción, la técnica endonasal endoscópica está llegando a ser el abordaje de elección para el tratamiento de tumores hipofisarios en muchos centros neuroquirúrgicos del mundo (65, 66, 67, 68, 69, 70). Sin embargo, su superioridad aún es causa de debate y existen pocas series y muy pocos estudios aleatorizados que lo demuestren.

Los adenomas no funcionales comprenden los adenomas gonadotropos, inmunonegativos (oncocitoma y células nulas) y los adenomas silentes, aún cuando este tipo de adenomas son distintos en sus respectivos patrones de crecimiento y comportamiento biológico, continúan siendo un reto para el neurocirujano (71). Considerando los reportes de la literatura, el porcentaje de resección total con técnica microscópica tradicional va de 35 a 74% (72, 73, 74, 75, 76, 77), y en nuestra experiencia, por las grandes dimensiones de los adenomas tratados, obtenemos una resección total en 35% de los pacientes con técnica microscópica tradicional.

El objetivo de nuestro estudio, fue analizar los resultados quirúrgicos obtenidos con ambas técnicas, para lo cual se comparó 2 grupos homogéneos tratados de manera consecutiva en nuestra Institución por 2 experimentados neurocirujanos de hipófisis, excluyendo aquellos tumores recurrentes, tratados con cirugía previa ó radioterapia.

Los adenomas no funcionales son difíciles de resear en su totalidad por su gran extensión lateral y supraselar. En nuestra serie el uso del endoscopio de 0° permitió mejor observación del campo operativo obteniéndose resección total en 46%, en la literatura se reportan resecciones totales con técnica endoscópica de 56-90% (67, 68, 75, 78, 79, 80) sin embargo, las series son muy heterogéneas y suelen incluir microadenomas, nuestra casuística por ser un centro de referencia todos fueron macroadenomas, la mayoría Hardy III y IV, con invasión a seno cavernoso en 20%. Aunque no encontramos significancia estadística comparando el grado de resección entre ambas técnicas, existe una tendencia a mayores grados de resección con la técnica endoscópica.

Respecto a los resultados oftalmológicos, ambas técnicas fueron similares. Los pacientes presentan recuperación adecuada de campos visuales, con excepción de los casos en los cuales ya existe atrofia del nervio óptico; encontramos recuperación en 95% grupo TSEM y 88% grupo TNE, 7 pacientes del grupo TNE (10.4%) Y 2 del grupo TSEM (2.98%) presentaban amaurosis de larga evolución y no existió mejoría, no se presentó deterioro visual con ninguna de las técnicas. Éstos hallazgos son compatibles con los reportados en la literatura, Frank y cols. (68), reportaron 94.7% mejoría 3.8% estabilización, 1.2% deterioro; Tabaee y cols., reportaron 92% de mejoría sin reportar deterioro (71); Dehdashti y cols reportan 91% mejoría, 9% de estabilización (67).

Más interesante aún, son los resultados endocrinológicos. Se ha reportado tras resecciones extensas de tumores de grandes dimensiones tratados con técnica endoscópica mayores déficits de hipófisis anterior (81). Otros estudios reportan una mejor visualización de la interface tumor/glándula sugiriendo que debería existir una mejor preservación de la función pituitaria. Son pocos los estudios en la literatura enfocados al impacto de la cirugía para adenomas no funcionales en la función hormonal. El estudio más grande es el publicado por Nomikos y cols., quienes describieron los resultados endocrinológicos de 660 adenomas no funcionales tratados con técnica microscópica tradicional, y con seguimiento a 12 meses. Los pacientes con déficit parcial de hipófisis anterior mejoraron 49.7%, estabilización en 48.9% , deterioro 1.4% (82). En nuestra serie encontramos mejoría para el grupo TNE 31.3%, en el grupo TSEM encontramos mejoría 55.2%. Encontramos significancia estadística en la normalización del eje gonadal a favor de la técnica microscópica ( $p=0.018$ ), en el resto de los ejes no existieron diferencias.

En cuanto a la morbilidad quirúrgica, una de las complicaciones más frecuentes y más preocupantes para los neurocirujanos es la fístula de LCR. Comparando ambas técnicas en nuestra Institución se encontró: TNE 14.9% VS TSEM 7.46% ( $p= 0.382$ ), se nota una mayor tendencia de la presencia de fístula en el grupo TNE, sin embargo no es estadísticamente significativo. La literatura reporta porcentaje de fístula para técnica endoscópica de 1.6% a 5.2% (79, 80, 83), tasas

menores a las reportadas por nosotros. Han y cols., reportan en porcentaje de fístula de 4.4% en 592 macroadenomas tratados por técnica microscópica (84). La diferencia entre nuestras observaciones y la literatura podrían explicarse por heterogeneidad de las series publicadas, e inclusión de microadenomas y macroadenomas. Los porcentajes de fístula de LCR han ido disminuyendo conforme se avanza y perfecciona la curva de aprendizaje. En nuestra serie la fístula de LCR fue más frecuente en los primeros años de introducción de la técnica endoscópica. La presencia de neuroinfección, una complicación potencialmente fatal, es secundaria por lo general a fístula LCR y/o drenaje lumbar. La literatura reporta una incidencia de 1% (67, 83), en nuestra serie encontramos TNE 2.9% vs TSEM 1.4%, con evolución satisfactoria con manejo oportuno de antibióticos. En nuestra Institución no se utiliza el drenaje lumbar de rutina, se prefiere una reconstrucción adecuada en ambas técnicas; en los casos tratados mediante técnica endoscópica con un adecuado colgajo nasoseptal y con el cierre mediante técnica de Gasket cuando el defecto lo requiere (85).

La diabetes insípida es de las complicaciones más frecuentes posterior a cirugía de hipófisis, de acuerdo a datos publicados en las distintas series, revisiones sistemáticas y meta-análisis, se reporta de manera transitoria en 15% de los pacientes tratados con técnica endoscópica versus 28% tratados con técnica microscópica tradicional (63, 64). Los resultados obtenidos en nuestro estudio: TNE 19.45% vs TSE 5.9%, (pacientes tratados con técnica endoscópica

presentaron 3.7 veces más riesgo de desarrollar diabetes insípida (IC 95% 1.1-12.3). Esto podría deberse a una mayor manipulación con la técnica endoscópica.

La epistaxis es frecuentemente reportada con el abordaje endonasal (5% técnica endoscópica, 1% microscópica) (67, 68). En nuestra serie con ambas técnicas y con el cuidado adecuado de la mucosa nasal y las arterias esfenopalatinas no presentamos complicaciones asociadas.

Entre las ventajas de la técnica endoscópica se ha señalado una menor estancia intrahospitalaria, lo cual tiene impacto positivo en el confort del paciente y en costos económicos (63, 64). En nuestro estudio encontramos en promedio 2 días menos de estancia intrahospitalaria con la técnica endoscópica (6 versus 8 días)  $p=0.001$ , lo cual concuerda con la literatura publicada.

Nuestro estudio, presenta limitantes, la principal es que es un estudio retrospectivo, no aleatorizado.

Dada la casuística con que cuenta nuestra Institución en un futuro deberán de realizarse estudios prospectivos, aleatorizados, con mayor número de pacientes.

Este trabajo es una comparación entre grupos con diagnóstico de MADHNF tratados con ambas técnicas, tomando en cuenta su carácter retrospectivo y realizando un análisis crítico entre las técnicas más utilizadas

## **CONCLUSIONES**

La cirugía trans-esfenoidal tanto endoscópica como microscópica son la primera línea de tratamiento en el manejo de macroadenomas hipofisarios no funcionales.

En los grupos comparados en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en grado de resección y mejoría visual. La técnica endoscópica se asoció con menos días de estancia intrahospitalaria y con mayor frecuencia de diabetes insípida. Con la técnica microscópica se documentaron mejores resultados en la recuperación de los ejes hormonales.

El éxito es directamente proporcional a la experiencia y preferencia del cirujano.

Los grandes avances tecnológicos, como los equipos de alta resolución endoscópica, y auxiliares transoperatorios como sistema de neuronavegación e IRM intraoperatoria permitirán resecciones más amplias y menor morbilidad quirúrgica.

En 1992 inició la transición de la cirugía de hipófisis en el mundo, del uso del microscopio al endoscopio, en nuestro Instituto los primeros casos operados por vía endonasal endoscópica se realizaron en 2004, extendiendo cada vez más sus horizontes y las nuevas generaciones de neurocirujanos están familiarizados con ambas técnicas, lo cual pone en proporciones iguales la curva de aprendizaje requerida, ya que el enfoque neuroquirúrgico actual permite el entrenamiento dual,

teniendo la capacidad para realizar la técnica más adecuada considerando las características paciente/tumor y tomando en cuenta los recursos disponibles. Consideramos que la curva de aprendizaje en la técnica endoscópica y el hecho que un neurocirujano de hipófisis realiza más de 50 procedimientos por año, mejorarán los resultados quirúrgicos y se disminuirán las complicaciones.

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez al ser un centro de tercer nivel y uno de los líderes neuroquirúrgicos de Latinoamérica permite utilizar estas técnicas para ofrecer un mejor resultado quirúrgico en beneficio de nuestros pacientes.

## 10) BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*. 2001;54(2):121-7. Epub 2002/01/05.
- 2.-Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology*. 1994;193(1):161-4. Epub 1994/10/01.
- 3.-Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, et al. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurgery clinics of North America*. 2003;14(1):25-39, vi. Epub 2003/04/15.
- 4.-Horvath E, Kovacs K. The adenohipofisis. In: Kovacs K, Asa SL, editors. *Functional endocrine pathology*. Boston: Blackwell; 1991. p. 245–81.
- 5.- Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta neuropathologica*. 2006;111(1):1-7. Epub 2005/12/06.
- 6.- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical endocrinology*. 2010;72(3):377-82. Epub 2009/08/05.
- 7.- Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best practice & research Clinical*

endocrinology & metabolism. 2009;23(5):625-38. Epub 2009/12/01.

8.- Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(5):1789-93. Epub 2000/06/08.

9.- Kim SH, Lee KC, Kim SH. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2007;14(12):1158-62. Epub 2007/10/30.

10.- Deepak D, Daousi C, Javadpour M, MacFarlane IA. Macroprolactinomas and epilepsy. Clinical endocrinology. 2007;66(4):503-7. Epub 2007/03/21.

11.- Onesti ST, Wisniewski T, Post KD. Clinical versus subclinical pituitary apoplexy: presentation, surgical management, and outcome in 21 patients. Neurosurgery. 1990;26(6):980-6. Epub 1990/06/01.

12.- Nielsen EH, Lindholm J, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, et al. Frequent occurrence of pituitary apoplexy in patients with non-functioning pituitary adenoma. Clinical endocrinology. 2006;64(3):319-22. Epub 2006/02/21.

13.- Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M.

Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients. *Acta neurochirurgica*. 2004;146(1):27-35. Epub 2004/01/24.

14.- Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(10):3696-700. Epub 1999/10/16.

15.- Buchfelder M. Treatment of pituitary tumors: surgery. *Endocrine*. 2005;28(1):67-75. Epub 2005/11/29.

16.- Buchfelder M, Kreutzer J. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2008;11(4):375-84. Epub 2008/04/19.

17.- Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*. 2004;69(1-3):237-56. Epub 2004/11/06.

18.- Jane JA, Jr., Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER, Jr. Pituitary surgery: transsphenoidal approach. *Neurosurgery*. 2002;51(2):435-42; discussion 42-4. Epub 2002/08/17

19.- Buchfelder M, Schlaffer S. Surgical treatment of pituitary tumours. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(5):677-92. Epub 2009/12/01.

20.- Vezina JL, Hardy J, Yamashita M. [Microadenomas and hypersecreting pituitary adenomas]. *Arquivos de*

neuro-psiQUIATRIA. 1975;33(2):119-27. Epub 1975/06/01.  
Microadenomas e adenomas hipersecretantes da hipofise.

21.- Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610-7; discussion 7-8. Epub 1993/10/01

22.- Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1990;263(20):2772-6. Epub 1990/05/23.

23.- Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clinical endocrinology*. 2007;67(6):938-43. Epub 2007/08/19.

24.- Buchfelder M. Treatment of pituitary tumors: surgery. *Endocrine*. 2005;28(1):67-75. Epub 2005/11/29.

25.- Buchfelder M, Kreutzer J. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2008;11(4):375-84. Epub 2008/04/19.

26.- Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(5):625-38. Epub 2009/12/01.

27.- Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of

primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients. *Acta neurochirurgica*. 2004;146(1):27-35. Epub 2004/01/24.

28.- Murad MH, Fernandez-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2010;73(6):777-91. Epub 2010/09/18.

29.- Horsley V: On the technique of operations on the central nervous system. *BMJ* 2:411–423, 1906

30.- Kiliani OG: Some remarks on tumors of the chiasm, with a proposal how to reach the same by operation. *Ann Surg* 40:35–43, 1904

31.- Frazier C: Lesions of hypophysis from the viewpoint of the surgeon. *Surg Gynecol Obstet* 7:724, 1913

32.- Cushing H: Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical-mortality percentages pertaining thereto, in *Intracranial Tumours*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1932, pp 69–79

33.- Canton R, Paul F: Notes of a case of acromegaly treated by operation. *BMJ* 2:1421, 1893

34.- Schloffer H: Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. *Wien Klin Wochenschr* 20:621–624, 1907

- 35.- Gandhi CD, Christiano LD, Eloy JA, Prestigiacomo CJ, Post KD. The historical evolution of transsphenoidal surgery: facilitation by technological advances. *Neurosurgical focus*. 2009;27(3):E8. Epub 2009/09/03.
- 36.- Cushing H: Clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri, in *The Pituitary Body and Its Disorders*. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1912
- 37.- Henderson W: The pituitary adenomata. A follow-up study of the surgical results in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). *Br J Surg* 26:811–921, 1939
- 38.- Hirsch O: Demonstration eines nach einer neuen methode operierten hypophysentumors. *Verh Dtsch Ges Chir* 39:51–56, 1910
- 39.- Hardy J. Neuronavigation in pituitary surgery. *Surgical neurology*. 1999;52(6):648-9. Epub 2000/02/05.
- 40.- Welbourn RB: The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 100:1185–1189, 1986
- 41- Liu JK, Das K, Weiss M, Laws E, Couldwell W: The history and evolution of transsphenoidal surgery. *Historical vignette*. *J Neurosurg* 95:1083–1096, 2001
- 42.- Hardy J: Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg* 34:582–594, 1971
- 43.- Doglietto F, Prevedello DM, Jane JA Jr, Han J, Laws ER Jr: A brief history of endoscopic transsphenoidal surgery—from Philipp Bozzini to the

First World Congress of Endoscopic Skull Base Surgery.  
Neurosurg Focus 19:E3, 2005

44.- Prevedello DM, Doglietto F, Jane JA Jr, Jagannathan J, Han J, Laws ER Jr: History of endoscopic skull base surgery: its evolution and current reality. J Neurosurg 107:206–213, 2007

45.- Li KW, Nelson C, Suki J: Neuroendoscopy: past, present and future. Neurosurg Focus 19 (6): E1, 2005

46.- Guiot G, Rougerie J, Fourestier M, Fournier A, Comoy C, Vulmiere J, et al: A new endoscopic technique. Intracranial endoscopic explorations. Presse Med 71:1225–1228, 1963

47.- Apuzzo MLJ, Heifetz M, Weiss MH, Kurze T: Neurosurgical endoscopy using the side-viewing telescope. Technical note. J Neurosurg 16:398–400, 1977

48.- Bushe KA, Halves E: Modified technique in transsphenoidal operations of pituitary adenomas. Acta Neurochir (Wien) 41:163–175, 1978

49.- Fries G, Perneczky A: Endoscope-assisted brain surgery: Part 2—analysis of 380 procedures. Neurosurgery 42:226–231, 1998

50.- Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H, Way-off M: Endoscopic pituitary tumor surgery. Laryngoscope 102:198–202, 1992

- 51.- Sethi DS, Pilla PK: Endoscopic management of lesions of the sella turcica. *J Laryngol Otol* 109:956–962, 1995
- 52.- Jho HD, Carrau R: Endoscopy assisted transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 138:1416–1425, 1996
- 53.- Cappabianca P, Alfieri A, de Divitiis E: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS). *Minim Invasive Neurosurg* 41:66–73, 1998
- 54.- Kaptain GJ, Vincent DA, Sheehan JP, et al: Transsphenoidal approaches for the extracapsular resection of midline suprasellar and anterior cranial base lesions. *Neurosurgery* 49:94–100, 2001
- 55.- Locatelli D, Castelnuovo P, Santi L, et al: Endoscopic approaches to the cranial base: perspectives and realities. *Childs Nerv Syst* 16:686–691, 2000
- 56.- Frank G, Pasquini E: Approach to the cavernous sinus, in de Divitiis E, Cappabianca P (ed): *Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery*. Wien: Springer-Verlag, 2003, pp 159–175
- 57.- Cappabianca P, Frank G, Pasquini E, et al: Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approaches to the suprasellar region, planum sphenoidale and clivus, in de Divitiis E, Cappabianca P

(eds): Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. Wien: Springer-Verlag, 2003, pp 176–187

58.- Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica. Neurosurgical focus. 2005;19(1):E3. Epub 2005/08/05.

59.- Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. Neurosurgical focus. 2005;19(1):E4. Epub 2005/08/05.

60.- Kassam AB, Gardner P, Snyderman C, Mintz A, Carrau R. Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa. Neurosurgical focus. 2005;19(1):E6. Epub 2005/08/05.

61.- Cavallo LM, Messina A, Gardner P, Esposito F, Kassam AB, Cappabianca P, et al. Extended endoscopic endonasal approach to the pterygopalatine fossa: anatomical study and clinical considerations. Neurosurgical focus. 2005;19(1):E5. Epub 2005/08/05.

62.- Doglietto F, Prevedello DM, Jane JA, Jr., Han J, Laws ER, Jr. Brief history of endoscopic transsphenoidal surgery--from Philipp Bozzini to the First World Congress of Endoscopic Skull Base Surgery. Neurosurgical focus. 2005;19(6):E3. Epub 2006/01/10.

63.- Goudakos JK, Markou KD, Georgalas C. Endoscopic versus microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2011;36(3):212-20. Epub 2011/07/15.

64.- Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(8):843-9. Epub 2012/12/18.

65.- Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E: Endoscopic endo- nasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 55:933–941, 2004

66.- Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O, Solari D, Esposito F, Colao A: Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary* 11:385– 390, 2008

67.- Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F: Pure en- doscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery* 62:1006–1017, 2008

68.- Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, et al: The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery.

Neuroendocrinology 83:240–248, 2006

69.- Jho HD: The expanding role of endoscopy in skull-base surgery. Indications and instruments. Clin Neurosurg 48:287–305, 2001

70.- Schaberg MR, Anand VK, Schwartz TH, Cobb W: Microscopic versus endoscopic transnasal pituitary surgery. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 18:8–14, 2010

71.- Asa SL, Kovacs K: Clinically non-functioning human pituitary adenomas. Can J Neurol Sci 19:228–235, 1992

72.- Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER Jr, Scheithauer B, Randall RV: Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurosurg 64:713–719, 1986

73.- Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al: Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. Eur J Endocrinol 155:823–829, 2006

74.- Kassis S, De Battista JC, Raverot G, Jacob M, Simon E, Rabilloud M, et al: [Endoscopy versus microsurgery: results in a consecutive series of nonfunctioning pituitary adenomas.] Neurochirurgie 55:607–615, 2009 (Fr)

75.- Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanelli

M: Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery* 56:1222–1233, 2005

76.- Saito K, Kuwayama A, Yamamoto N, Sugita K: The transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions: the open sella method and intentionally staged operation. *Neurosurgery* 36:668–676, 1995

77.- Zhang X, Fei Z, Zhang J, Fu L, Zhang Z, Liu W, et al: Management of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions by transsphenoidal microsurgery. *Surg Neurol* 52: 380–385, 1999

78.-Jho HD: Endoscopic transsphenoidal surgery. *J Neurooncol* 54:187–195, 2001

79.- Kabil MS, Eby JB, Shahinian HK: Fully endoscopic endonasal vs. transseptal transsphenoidal pituitary surgery. *Minim Invasive Neurosurg* 48:348–354, 2005

80.- Tabae A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al: Predictors of short-term outcomes following endoscopic pituitary surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 119–122, 2009

81.- Messerer M, De Battista JC, Raverot G, Kassis S, Dubourg J, Lapras V, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal. *Neurosurgical focus*. 2011;30(4):E11. Epub 2011/04/05.

82.- Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M: Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non- functioning pituitary adenomas—a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 146:27–35, 2004

83.- Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E: Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neuro- surg* 97:293–298, 2002

84.- Han ZL, He DS, Mao ZG, Wang HJ: Cerebrospinal fluid rhinorrhea following trans-sphenoidal pituitary macroadenoma surgery: experience from 592 patients. *Clin Neurol Neuro- surg* 110:570–579, 2008

85.- Schaberg MR, Anand VK, Schwartz TH, Cobb W. Microscopic versus endoscopic transnasal pituitary surgery. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2010;18(1):8-14. Epub 2009/12/08.

## **ANEXO 1.-**

### **Variables**

Se consideraron las siguientes variables:

**Independientes:** técnica trans-nasal endoscópica (TNE), técnica trans-esfenoidal microscópica (TSEM)

**Dependientes:** grado de resección, evolución endocrinológica, evolución oftalmológica, presencia de complicaciones, días de estancia intrahospitalaria.

**Co-variables:** edad, género

### **Definición de variables:**

#### **1.- Edad:**

Definición conceptual: número de años del sujeto

Definición operacional: años transcurridos desde el nacimiento hasta el diagnóstico de adenoma hipofisario no funcional

Categoría: cuantitativa discreta

Escala: Años

#### **2.- Género**

Definición conceptual: conjunto de seres que tienen uno ó varios caracteres comunes.

Categoría: nominal

- Masculino
- Femenino

### **3.- Técnica microscópica trans-esfenoidal**

Definición conceptual: abordaje quirúrgico para lesiones que involucran la glándula pituitaria a través del seno esfenoidal que puede utilizar corredor endonasal ó sublabial y utiliza el microscopio operativo.

Categoría: variable nominal

### **4.- Técnica endonasal endoscópica**

Definición conceptual: abordaje quirúrgico que utiliza como corredor la vía nasal para acceder a lesiones selares, utilizando el endoscopio como auxiliar operativo.

Categoría: variable nominal

### **5.- Formas de presentación clínica**

Definición conceptual: síntomas que presenta el paciente que lo obligan a buscar atención médica.

Categoría: variable nominal

## **6.- Alteraciones visuales**

Definición conceptual: deterioro de campos visuales ocasionado por compresión de nervio y quiasma óptico debido al crecimiento tumoral.

Categoría: variable nominal

Escala:

- 1) normal
- 2) hemianopsia bitemporal
- 3) hemianopsia homónima
- 4) cuadrantanopsia
- 5) amaurosis unilateral
- 6) amaurosis bilateral

## **7.- Tamaño tumoral**

Definición conceptual: extensión e invasión ocasionada por el crecimiento tumoral hacia estructuras adyacentes.

Medición: De acuerdo a clasificación de Hardy evaluado por estudio de resonancia magnética por radiólogos de nuestra Institución antes y después de la administración

de gadolinio realizando cortes axiales, sagitales y coronales.

Tipo de variable: ordinal

**8.- Porcentaje de resección:** evaluado por estudio de resonancia magnética por radiólogos de nuestra Institución antes y después de la administración de gadolinio realizando cortes axiales, sagitales y coronales, determinándose diámetros rostro-caudal, dorso-ventral, latero-lateral.

Definición conceptual:

- total : ausencia de tejido tumoral residual
- >70%: desmasificación
- < 70%: descompresión

### **9.- Complicaciones presentadas**

Definición conceptual: morbilidad asociada al procedimiento quirúrgico realizado.

Categorías:

- fístula líquidocefalorraquídeo
- diabetes insípida
- neuroinfección

- déficits de nervios craneales
- déficits oftalmológicos agregados
- déficits endocrinológicos agregados
- complicaciones vasculares
- muerte

Tipo de variable: nominal

### **10.- Déficit hormonales preoperatorios**

Definición conceptual: deficiencia de una ó varias hormonas de la hipófisis anterior previo al procedimiento quirúrgico.

Categorías:

- hipogonadismo
- hipotiroidismo
- hipocortisolismo

### **11.- Déficit hormonales postoperatorios**

Definición conceptual: deficiencia de una ó varias hormonas de la hipófisis anterior posterior al procedimiento quirúrgico.

- hipogonadismo

- hipotiroidismo
- hipocortisolismo

## **12.- Días de estancia intrahospitalaria**

Definición conceptual: tiempo que permanece el paciente en el hospital desde el día previo a su cirugía hasta el alta.

Tipo de variable: cuantitativa