



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**

**MANUEL VELASCO SUÁREZ**

**ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS AL RESULTADO CLÍNICO Y QUIRÚRGICO DEL  
ABORDAJE ENDONASAL ENDOSCÓPICO PARA EL TRATAMIENTO DE ADENOMAS  
HIPOFISIARIOS GIGANTES**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN NEUROCIRUGÍA**

**PRESENTA**

**JUAN PABLO CALDERÓN YRIGOYEN**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2020





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.



**ANALISIS DE FACTORES ASOCIADOS AL RESULTADO CLÍNICO Y QUIRÚRGICO DEL  
ABORDAJE ENDONASAL ENDOSCÓPICO PARA EL TRATAMIENTO DE ADENOMAS  
HIPOFISIARIOS GIGANTES**

**JUAN PABLO CALDERÓN YRIGROYEN**

**NEUROCIRUGÍA**



---

**DRA. SONIA MEJÍA PÉREZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

**DR EDGAR NATHAL VERA**  
**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROCIRUGÍA**



---

**DR JUAN LUIS GOMEZ AMADOR**  
**TUTOR DE TESIS**

## I. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

**INTRODUCCIÓN:** Los adenomas hipofisarios son tumores histológicamente benignos que se originan de la adenohipófisis. Los adenomas hipofisarios gigantes (GPA) son aquellos con un diámetro máximo en cualquier dirección mayor a 40 mm o un volumen total superior a 10 cc. Debido al gran tamaño de estas lesiones y su frecuente invasión a estructuras adyacentes, el tratamiento quirúrgico enfocado a la resección máxima resulta un reto quirúrgico importante. El abordaje endonasal endoscópico (EEA) confiere ventajas para el tratamiento de patologías en región selar, ya que permite un acceso directo a las lesiones y minimiza la manipulación de estructuras neurovasculares. Existen varias series reportadas en la literatura internacional sobre la efectividad y seguridad de este abordaje, con aportación limitada por parte de Latinoamérica y México. Por lo anterior, estudiamos los resultados de nuestra institución, así como las características de la población, analizando factores asociados al resultado clínico y quirúrgico. **METODOLOGÍA:** Análisis retrospectivo de los pacientes con GPA tratados mediante un EEA entre el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018, recopilando datos clínicos prequirúrgicos y características por imagen para su comparación con resultados posteriores a intervención y su asociación a los mismos. **RESULTADOS:** 37 pacientes, 62% masculinos, edad media 48 años. Principales síntomas, alteraciones visuales (97.3%), cefalea (59.5%) y déficit hormonal (75.7%). Volumen tumoral promedio de 32cc, con invasión al seno cavernoso 51.3% y bilateral en 32.4%. Se realizó resección completa en 40.5%, obteniendo resultado oftalmológico favorable para agudeza visual y campimetría en 75 y 82.9% de los pacientes. En el análisis multivariado, la invasión bilateral al seno cavernosos y fistula de LCR postquirúrgica se asociaron a resultado desfavorable en agudeza visual, mientras la necesidad de radiocirugía se relacionó con defectos campimétricos. Asimismo, la incidencia de lesión vascular se relacionó con defectos de motilidad ocular. La presencia de apoplejía pituitaria se asoció a diabetes insípida permanente (35%). De forma similar, la presencia de fistula de LCR transquirúrgica, se asoció con incidencia de la misma en postquirúrgico (10.8%) y lesión vascular (13.5%). La mortalidad fue 5.4% **DISCUSIÓN:** En esta serie se demuestra la seguridad y eficacia del EEA para el tratamiento de GPA. Se requiere amplio entrenamiento, destreza microquirúrgica y conocimiento de técnicas de reconstrucción para evitar morbilidad y mortalidad perioperatoria. Encontramos patología con mayor complejidad y desarrollo al comparar resultados con series reportadas en otros lugares, esto puede ser secundario a retraso en el diagnóstico y envío de estos pacientes a centros capacitados para su tratamiento. Un diagnóstico temprano, así como referencia y tratamiento oportuno podría ayudar a mejorar los resultados favorables tanto oftalmológicos como endócrinos.

## II. ÍNDICE

<b>Sección</b>	<b>Página</b>
I. Resumen de la investigación propuesta.	3
II. Índice.	4
III. Lista de abreviaturas.	5
1. Antecedentes.	6
2. Planteamiento del problema.	10
3. Hipótesis.	11
4. Objetivos.	12
5. Justificación.	13
6. Metodología.	15
7. Análisis estadístico	23
8. Consideraciones éticas.	24
9. Consideraciones financieras.	25
10. Resultados.	26
11. Discusión.	35
12. Conclusiones.	41
13. Referencias.	45

### III. LISTA DE ABREVIATURAS

ACA: Arteria cerebral anterior

cc: centímetros cúbicos

CI: Intervalo de confianza

CS: Seno cavernoso

CT: Tomografía computarizada

DI: diabetes insípida

EEA: abordaje endonasal endoscópico

EOR: extensión de resección

GH: hormona de crecimiento

GPA: adenomas hipofisarios gigantes

GTR: resección total

IQR: rango intercuartil

LCR: líquido cefalorraquídeo

MRI: imagen por resonancia magnética

NSF: colgajo naso septal

OR: razón de momios

PA: adenomas hipofisarios

PR: resección parcial

SD: desviación estándar

SIADH: síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

STR: resección subtotal

T3: triyodotironina

T4: tiroxina

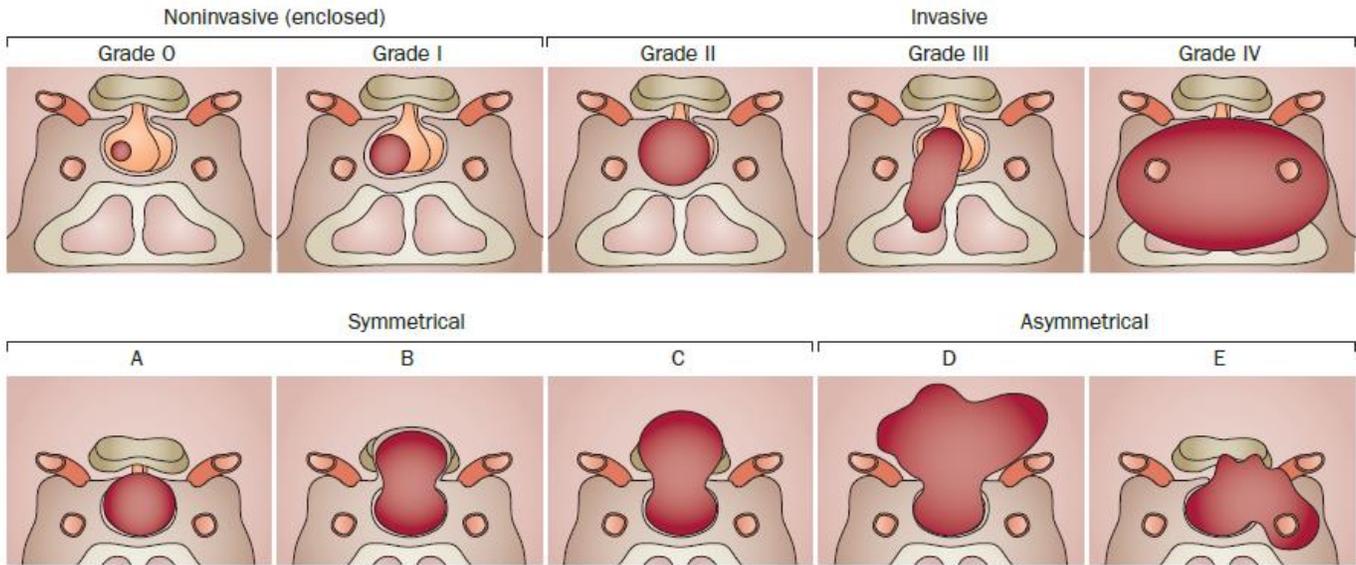
## 1) ANTECEDENTES

Los adenomas hipofisarios son neoplasias originadas de las células epiteliales de la adenohipófisis, los cuales pueden o no, presentar actividad funcional al secretar hormonas.<sup>1,2</sup> Representan del 10 – 15% de todos los tumores del sistema nervioso central, con una prevalencia estimada del 16.7% en la población general, representando aproximadamente 80-90 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>2</sup>

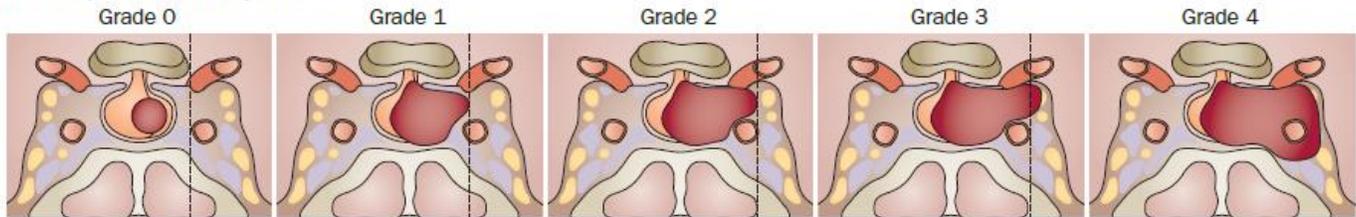
Por su localización en la región selar, estas neoplasias presentan crecimiento a compartimento supraselar y posterior compresión e incluso invasión de estructuras adyacentes, así como destrucción del piso de la silla turca y en ocasiones invasión a senos paranasales. Entre las estructuras neurovasculares de suma importancia rodeando la región selar, encontramos el seno cavernoso (CS), con su contenido incluyendo el III, IV, V1 y IV nervios craneales, así como la carótida interna en su porción cavernosa. Por otro lado, con forme aumenta el crecimiento dorsal de estas lesiones se puede comprometer e incluso invadir los nervios ópticos y quiasma, el sistema ventricular (3er ventrículo, forámenes de Monroe y ventrículos laterales), así como la carótida intradural y sus ramas.

Existen múltiples clasificaciones para los adenomas hipofisarios, destacando: clasificarlos por funcionalidad hormonal o ausencia de ella, clasificarlos de acuerdo con el linaje celular encontrado en histopatología, clasificarlos por su crecimiento e invasión a estructuras vecinas (Clasificaciones de Hardy-Wilson y Knosp (**Figura 1**)) y clasificarlos por su tamaño en microadenomas, macroadenomas o adenomas hipofisarios gigantes.<sup>2,3</sup>

**a Hardy classification system**



**b Knosp classification system**



**Figura 1:** Sistemas de clasificación utilizados para caracterizar los adenomas hipofisarios. a) Clasificación de Hardy-Wilson. Los tumores de la silla turca pueden ser no invasivos (grado 0, silla intacta de dimensiones normales; grado I, silla intacta con abultamiento del piso; grado II, silla intacta con aumento de dimensiones) o invasivos (grado III, destrucción selar localizada o grado IV, destrucción selar difusa). Crecimiento supraselar (Estadio A, tumor alcanza, cisterna supraselar; Estadio B, alcanza receso del 3er ventrículo; Estadio C, obliteración de parte anterior del 3er ventrículo; Estadio D, extensión intracraneal intradural; Estadio E, extensión intracraneal extradural [seno cavernoso]). b) Clasificación de Knosp para la invasión al seno cavernoso (grado 0, sin involucro del seno cavernoso; grado 1, desplaza pared medial del seno cavernoso [línea intercarotídea medial], sin superar línea transversa intercarotídea media; grado 2, supera línea intercarotídea media, sin pasar línea intercarotídea lateral; grado 3a, extensión lateral a línea intercarotídea lateral por encima de carótida cavernosa; grado 3b, extensión lateral por debajo de carótida cavernosa; grado 4, tumor engloba carótida intracavernosa).

Los adenomas hipofisarios gigantes (GPA) se definen como tumores con un diámetro máximo mayor a 40 mm en cualquier dirección o un volumen total superior a 10 cc, calculado utilizando una fórmula elipsoidal o de forma manual utilizando softwares especializados.<sup>4,5</sup> La mayoría de estas neoplasias son tumores no funcionantes, por lo que su crecimiento puede transcurrir de forma silente, hasta presentar sintomatología secundaria al efecto de masa, compresión e invasión de estructuras cercanas. Siendo los principales síntomas encontrados cefalea, alteraciones en agudeza visual y campimétricos, déficits hormonales, en algunos casos alteraciones cognitivas, hidrocefalia obstructiva e incluso hipertensión intracraneal. Esto se traduce a una alta tasa de invasión a seno cavernoso, senos para nasales, espacio supraselar, así como fosa anterior y posterior encontrada al momento del diagnóstico, por lo que el tratamiento quirúrgico de esta entidad representa un reto para el neurocirujano.<sup>3-6</sup>

De forma similar a los adenomas hipofisarios, la primera línea de tratamiento para los GPA es la resección quirúrgica de la lesión, el objetivo de la intervención es la resección total o resección máxima segura de la neoplasia para disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas al efecto de masa y en caso de tumores funcionales, disminuir o eliminar la hipersecreción hormonal y con ellos detener la afección sistémica secundaria.<sup>7</sup>

Existen diversos abordajes para lograr la resección de lesiones selares y supraselares, incluyendo: abordajes transcraneales (pterional, orbito-cigomático, bifrontal, subfrontal, interhemisférico transcalloso transventricular)<sup>8-10</sup> y abordajes endonasales (transesfenoidal microscópico<sup>6,8,10</sup> y transesfenoidal endoscópico [EEA]<sup>4-6,12-25</sup>). Múltiples series internacionales han evaluado los beneficios, limitaciones y resultados de estos abordajes quirúrgicos de forma individual, combinados o en intervenciones secuenciadas.<sup>11,23,26-29</sup> Las series para el EEA publicadas a nivel mundial son

favorables, obteniendo resecciones, resultados y tasas de morbilidad y mortalidad equiparables con otras técnicas quirúrgicas. Sin embargo, existen algunas ventajas inherentes a este abordaje como son la mejor visualización e iluminación de la región selar y supraselar, la posibilidad de acceder de forma ventral encontrando en primer plano la lesión neoplásica, sin necesidad de retracción del parénquima cerebral o manipulación de estructuras neurovasculares. Esto, aunado a nuevas técnicas de reconstrucción asociadas a menor morbilidad y complicaciones postquirúrgicas, han hecho que la popularidad y utilidad del EEA haya aumentado en las últimas décadas, siendo considerado el abordaje de elección por encima de los otros descritos.

A pesar de existir numerosas series clínicas a nivel mundial sobre el uso del EEA para el tratamiento de los GPA con resultados favorables,<sup>2,6</sup> la participación de Latinoamérica es escasa y no se encuentran estudios publicados a nivel nacional sobre el tema.<sup>4,20,23</sup> Por lo anterior, decidimos realizar este estudio para reportar la primera serie mexicana sobre la resección EEA de GPA, ya que el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” trata un alto número de pacientes con adenomas hipofisarios por la vía EEA desde 2004. Se recopilaron datos epidemiológicos y resultados clínicos (endocrinológicos, oftalmológicos, radiológicos y quirúrgicos) de los pacientes con diagnóstico de GPA tratados por primera vez mediante dicho abordaje entre el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018 para posteriormente realizar análisis de estas características, intentando encontrar factores asociados a los resultados. Con la finalidad de encontrar factores determinantes que puedan prevenir al neurocirujano de posibles complicaciones o resultados no favorable, así como dilucidar si existen factores modificables en el prequirúrgico para mejorar los resultados y así ofrecer la mejor atención posible a los pacientes con esta patología.

## 2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### Pregunta primaria

- ¿Cuáles son las características demográficas, endocrinológicas, oftalmológicas y radiológicas de los pacientes mayores de 18 años, tratados en el instituto para GPA por un EEA y cuales es su relación con los resultados clínicos y quirúrgicos obtenidos después de la intervención?

### Preguntas secundarias

- ¿Estará relacionado alguno de los factores analizados en la población de estudio con los resultados endocrinológicos de pacientes mexicanos, mayores de 18 años, con diagnóstico de GPA, intervenidos por primera vez mediante un EEA?
- ¿Estará relacionado alguno de los factores analizados en la población de estudio con los resultados oftalmológicos de pacientes mexicanos, mayores de 18 años, con diagnóstico de GPA, intervenidos por primera vez mediante un EEA?
- ¿Habrá alguna característica radiológica que se pueda asociar a algún tipo de resultado y/o incidencia de complicaciones en el tras y postquirúrgico?

### 3) HIPÓTESIS

Hipótesis general:

- Las características clínicas, endocrinológicas, oftalmológicas y radiológicas en el prequirúrgico, así como los hallazgos quirúrgicos durante la intervención por EEA para paciente con GPA se relacionarán con los resultados obtenidos y la posible incidencia de complicaciones, morbilidad o mortalidad

Hipótesis nula:

- Las características clínicas, endocrinológicas, oftalmológicas y radiológicas en el prequirúrgico, así como los hallazgos quirúrgicos durante la intervención por EEA para paciente con GPA no se relacionarán con los resultados obtenidos y la posible incidencia de complicaciones, morbilidad o mortalidad

#### 4) OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir las características demográficas, clínicas y quirúrgicas de pacientes mexicanos, con diagnóstico de GPA tratados por primera vez mediante un EEA y analizar los factores que puedan asociarse a los resultados, la presencia de complicaciones, morbilidad o mortalidad.

Objetivos específicos:

- Establecer características demográficas y sintomatología de inicio en la población mexicana con GPA.
- Establecer las características endocrinológicas prequirúrgicas encontradas en la población mexicana con GPA y los resultados endocrinológicos postquirúrgicos.
- Establecer las características oftalmológicas prequirúrgicas encontradas en la población mexicana con GPA y los resultados oftalmológicos postquirúrgicos.
- Establecer las características radiológicas prequirúrgicas encontradas en la población mexicana con GPA y los resultados de resección.
- Describir la morbilidad trans- y postquirúrgica, y la mortalidad de los pacientes de nuestra población de estudio.
- Analizar la relación entre los factores descritos y su posible impacto en los resultados oftalmológicos, endocrinológicos, así como incidencia de complicaciones, morbilidad y/o mortalidad.

## 5) JUSTIFICACIÓN

Los adenomas hipofisarios representan un porcentaje considerable de las neoplasias del sistema nervioso central, por su localización la afeción y/o invasión a estructuras vecinas es frecuente, ocasionando síntomas neurológicos severo y altamente incapacitantes, principalmente en relación con la afeción de vías visuales y endocrinológicas. La atención oportuna de esta patología permite obtener resultados satisfactorios y mantener adecuados niveles de calidad de vida para los pacientes.

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” siendo un centro de referencia nacional, se enfrenta a un alto número de pacientes con esta patología, por lo que, hemos observado que las características clínicas y radiológicas de los pacientes suelen estar asociadas a mayor déficit neurológico, oftalmológico y endocrinológico, así como grados más avanzados de la enfermedad en comparación a lo reportado en la literatura mundial. Por lo que el tratamiento de esta entidad resulta aún más complejo en nuestra población. Esto podría deberse, entre otros factores, al estado socioeconómico del país, así como la centralización de la atención médica especializada. Factores que sin duda influyen en un importante retraso en el diagnóstico, referimiento y posterior tratamiento de las patologías.

Al contar con un gran equipo multidisciplinario en el instituto, podemos realizar un abordaje integral del paciente, con evaluaciones completas por parte de oftalmología, endocrinología y radiología, lo que nos permitirá analizar a detalle las características y presentación de esta patología, así como factores que puedan influenciar en el resultado del tratamiento.

En nuestro centro se ha realizado cirugía transesfenoidal microquirúrgica y endoscópica desde 1975 y 2004 respectivamente, como se mencionó anteriormente el número de

pacientes tratados es superior al de otros centros a nivel nacional, equiparables con series publicadas a nivel mundial. Sin embargo, la publicación de nuestros resultados es escasa, por lo que la comparación con otros centros de excelencia en el tratamiento de tumores pituitarios no es del todo posible.

Para avalar nuestros protocolos de estudio, diagnóstico y tratamiento es necesario analizar las características de nuestra población y nuestros resultados y compararlos con los reportado en otras partes del mundo. De la misma forma, al realizar un análisis exhaustivo de las circunstancias y factores que rodean a esta patología podríamos identificar puntos que nos inclinen a un mejor o peor pronóstico, para así poder establecer desde un periodo prequirúrgicos las medidas necesarias para evitar complicaciones y/o mejorar los resultados clínicos esperados.

## 6) METODOLOGÍA

Diseño de estudio:

- Estudio retrospectivo observacional y analítico

Población:

- Población de estudio: Pacientes residentes de México, mayores de 18 años, con el diagnóstico de GPA confirmado por histopatología que hayan sido sometidos por primera vez a resección por EEA.
- Población accesible: Pacientes residentes de México, mayores de 18 años, con el diagnóstico de GPA confirmado por histopatología que hayan sido sometidos por primera vez a resección por EEA en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” a partir de 2004.

Muestra:

Se incluyeron pacientes residentes de México, mayores de 18 años, con diagnóstico de GPA tratados por primera vez con resección por EEA en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” entre enero 2016 y diciembre 2018.

- Criterios de selección del estudio

*Criterios de inclusión:*

- Pacientes mayores de 18 años.
- Estudio de imagen prequirúrgico confirmando GPA.
- Primer tratamiento a través de EEA entre el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018.

- Procedimiento realizado por neurocirujanos endoscopistas experimentados.
- Diagnóstico histopatológico confirmatorio para adenoma hipofisario.
- Contar con expediente clínico completo (valoración neuro-oftalmológica y endocrinológica pre y postquirúrgica, estudios de imagen pre y postquirúrgicos).

*Criterios de exclusión:*

- Adenomas hipofisarios no gigantes
- Reintervenciones
- Manejo quirúrgico por algún otro abordaje
- Diagnostico histológico distinto a adenoma hipofisario
- Expediente incompleto

Proceso de selección de la muestra:

Revisamos 5341 procedimientos quirúrgicos realizados del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018 en los registros de cirugía de nuestra Institución. Asilamos aquellas intervenciones para adenomas hipofisarios a través de EEA, encontramos 138 procedimientos, finalmente excluyendo 82 por no tratarse de GPA corroborando con estudios de imagen prequirúrgicos. Finalmente, al aplicar los criterios de exclusión la población de estudio resulto en 37 pacientes.

*1. Evaluación clínica, oftalmológica y endocrinológica preoperatoria*

Recolectamos datos demográficos y hallazgos de exploración neurológica en todos los pacientes. En el preoperatorio todos los pacientes contaban con valoración completa

por el servicio de neuro-oftalmología (agudeza visual, campimetría y exploración de movimientos oculares), así como valoración por el servicio de endocrinología. Esta última incluía perfil hormonal completo, cuantificando; cortisol, prolactina (diluida 1:100 ante la sospecha de prolactina), hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina (T4), T4 libre, triyodotironina (T3), T3 libre, adrenocorticotropina (ACTH) y hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH). Ante hallazgos clínicos sugestivos de acromegalia o alguna sospecha de adenoma productor de hormona de crecimiento (GH), se cuantificaba GH, factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1) y se realizaba prueba de supresión de GH (carga de 75 gr de glucosa vía oral, con registro basal de GH sérica, medidas subsecuentes cada 30 minutos por 2 horas). En casos sugerentes de enfermedad de Cushing, se realizó prueba de supresión con dexametasona (administración de 1 gr de dexametasona por la noche y se realiza medición sérica de cortisol por la mañana en ayuno, así como cortisol urinario y en casos especiales cortisol en saliva o muestreo de senos petrosos).

En caso de detectarse un déficit hormonal (hipocortisolismo  $<5\text{mg/dl}$  y/o hipotiroidismo [valores de T4L por debajo de rangos de referencia), se estableció el tratamiento sustitutivo pertinente durante 3 a 4 semanas (prednisona 5 - 7.5 mg/día y/o levotiroxina de forma personalizada), continuando seguimiento en consulta externa hasta obtener resultados de perfil hormonal sustentando adecuados niveles hormonales en sangre, posterior a lo cual se continuaba con programación quirúrgica del paciente.

Tanto la valoración oftalmológica como endocrinológica se realizaban con la mayor cercanía a la intervención quirúrgica. Oftalmología realizaba valoración del paciente en días previos a cirugía y si la valoración por endocrinología excedía 3 meses, se repetía el proceso mencionado previamente para asegurar adecuados niveles hormonales previo a intervención.

Todos los pacientes fueron evaluados en la consulta externa de neurocirugía por un neurocirujano subespecialista en cirugía de base de cráneo y endoneurocirugía, donde se establecía la necesidad de cirugía.

## *2. Estudios de imagen preoperatorios:*

Todos los pacientes contaban con estudios en el periodo prequirúrgico de tomografía computarizada (CT) y resonancia magnética nuclear (MRI) (secuencias: T1, T1 + gadolinio [Gad], T2, T2 FLAIR [fluid attenuation inversion-recovery]) para establecer las características de la neoplasia, su relación con estructuras vasculares, anatomía de la cavidad nasal, seno esfenoidal y silla turca y poder establecer clasificación de las lesiones con los sistemas de Hardy-Wilson y Knosp. Un solo neurocirujano realizó el análisis volumétrico de las lesiones, utilizando el software BrainLAB (BrainLAB Software, Feldkirchen, Germany) disponible en la institución y con ello se estableció el diagnóstico de GPA en las lesiones que excedieran 10 cc de volumen total.

## *3. Técnica Quirúrgica*

Con paciente en el quirófano, en decúbito dorsal, previo protocolo anestésico por parte del servicio de neuro-anestesiología, se colocaba cabeza con rotación de 10° hacia el lado del cirujano, utilizando fijación esquelética en los casos donde se utilizaría neuronavegación, de no ser así, se utilizaba cabezal en herradura. Todas las intervenciones se realizaron con una técnica de dos cirujanos y cuatro manos. Se realizaba asepsia de cara y cavidades nasales, seguido de preparación de narinas colocando cotonoides con oximetazolina 0.5 mg/ml para obtener vasoconstricción en mucosas. Posteriormente se iniciaba intervención llevando a cabo fractura y desplazamiento a lateral de cornetes medios en ambas fosas, continuando con incisión en parte posterior del septum preservando pedículo vascular de la mucosa septal, seguido de etmoidectomía posterior para establecer comunicación entre fosas nasales.

Dependiendo del requerimiento individualizado, obteníamos colgajo de mucosa nasoseptal pediculado desde el inicio de la intervención o al final de esta para realizar reconstrucción y prevenir incidencia de fistula de LCR.

Continuábamos intervención realizando fresado de rostrum esfenoidal, obteniendo acceso a seno esfenoidal, en caso de septos dentro del seno, estos se removieron utilizando fresado de alta velocidad. Posteriormente se retiraba cualquier hueso encontrado de la silla turca, permitiendo exposición ventral completa de la neoplasia. Ampliaciones transtubeculares, transplano, transcaverosa o transclival del abordaje fueron utilizadas según lo requerido. De forma seguida se realizaba durotomía y posterior resección microquirúrgica de la lesión, iniciando por parte más ventral y permitiendo descenso de esta para realizar resección de porciones laterales, dorsales y anteriores. En caso de resultar necesario, se realizaba apertura de pared medial del seno cavernosos, para mejorar porcentaje de resección. Se realizaba inspección minuciosa de la región utilizando el endoscopio, para asegurar resección máxima segura. Todos los casos contaron con muestra de tejido para estudio histopatológico.

Se realizó la hemostasia con irrigación con solución salina caliente al 0.9% y con compresión gentil con celulosa oxidada y/o esponja de gelatina. De evidenciar fístula de LCR, se llevaba a cabo una reconstrucción vascularizada (sustituto dural inlay + colgajo nasoseptal pediculado) o una reconstrucción vascularizada multicapa (sustituto dural inlay + fascia lata + colgajo nasoseptal), dependiendo de la preferencia del cirujano. En casos donde no se identificó fístula de LCR la reconstrucción fue no vascularizada (duragen o gelfoam o sellante de fibrina, sin colgajo nasoseptal). Cuando se utilizó colgajo nasoseptal, se colocaron fragmentos de celulosa oxidada en la periferia y se aplicó una capa de sellante de fibrina, posteriormente colocábamos el globo de una sonda de Foley de 12 Fr insuflado con agua por 4-5 días para mantener el colgajo en su sitio, finalizando el procedimiento quirúrgico.

Durante el postquirúrgico inmediato, los pacientes permanecieron en un área de cuidados intermedios y en todos los casos se realizó tomografía de cráneo simple. Pacientes con adecuada evolución, fueron trasladados 12 horas posterior a la intervención a piso de neurocirugía para continuar vigilancia.

En el 4to o 5to día postquirúrgico, se retiró el taponamiento nasal para valorar presencia de LCR.

#### *4. Evaluación clínica, oftalmológica, endocrinológica y seguimiento postoperatorio*

Posterior a egreso hospitalario, se realizó evaluación oftalmológica completa cada 6 a 12 meses en seguimiento por consulta externa. Se compararon los datos de la evaluación prequirúrgica basal y de la valoración más reciente sobre agudeza visual, campos visuales y movilidad ocular, los resultados se categorizaron como mejoría, sin cambio o empeoramiento. Estas categorías fueron dicotomizadas posteriormente en resultado favorable (mejoría o sin cambio) y resultado desfavorable (empeoramiento) para el análisis estadístico.

Durante la hospitalización se valoró la incidencia de DI o SIADH. Se clasifica como DI transitoria si el paciente requirió administración de desmopresina, pero posteriormente fue suspendida. Por otra parte, si el requerimiento de desmopresina continuaba hasta la última cita de control, se categorizó al paciente como DI permanente.

Se realizó perfil hormonal (mismas características al descrito en prequirúrgico) durante hospitalización posterior a la cirugía y cada 3 a 6 meses posterior a egreso para guiar terapia de sustitución hormonal y seguimiento bioquímico en casos de neoplasia funcionante. Definimos panhipopituitarismo en pacientes con dos o más ejes hormonales de adenohipófisis afectados y DI permanente.

Realizamos revisión de expedientes clínicos para identificar cualquier morbilidad relacionada a la cirugía, así como la incidencia de complicaciones menores (aquellas

que no ponen en riesgo la vida o resultan en secuela incapacitante) o complicaciones mayores (riesgo de muerte o secuela incapacitante). Cualquier mortalidad fue evaluada de forma minuciosa.

Todos los pacientes tuvieron seguimiento por consulta externa de neurocirugía cada 6 a 12 meses. En caso de presentar lesión residual pequeña en un adenoma no funcionante, sin evidencia de crecimiento en estudios de imagen, únicamente se mantuvo a paciente en observación. Por otro lado, en caso de tumor residual de adenoma funcionante (seguimiento con perfiles hormonales [prolactina, GH, cortisol]) o cualquier caso donde se evidenciará crecimiento de la lesión en dos estudios de MRI consecutivos, los pacientes recibieron terapia coadyuvante (radioterapia o manejo medico [cabergolina]). En caso de paciente no candidato a terapia coadyuvante que presentara nuevo déficit clínico, se propuso reintervención quirúrgica.

##### *5. Evaluación radiológica postoperatoria*

En cuanto al seguimiento postquirúrgico por imagen, todos los pacientes contaban con CT simple postoperatoria inmediata, así como MRI contrastada entre el 3er y 6to mes postquirúrgico, continuando con estudios por MRI cada 6 a 12 meses durante el seguimiento en consulta externa. Se utilizó el último estudio disponible de MRI para realizar análisis volumétrico postquirúrgico utilizando el mismo software de BrainLAB por el mismo neurocirujano que llevo a cabo volumetrías prequirúrgicas. Se utilizaron estos datos para el cálculo de la extensión de resección (EOR [%]) y categorizamos a los pacientes en resección completa (GTR [100%]), resección subtotal (STR [ $\geq 90\%$ ]) o resección parcial (PR [ $< 90\%$ ]) (**Figuras 2,3 y 4**)

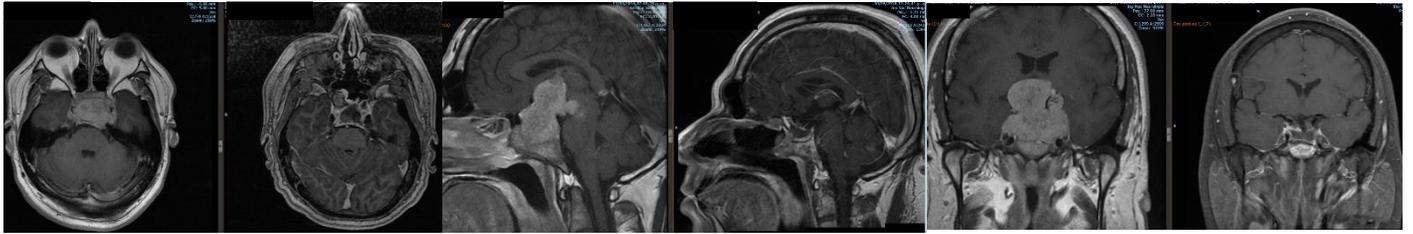


Figura 2: Estudios pre y postquirúrgicos de paciente con adenoma hipofisario gigante, volumen prequirúrgico calculado de 44.5 cc, postquirúrgico sin lesión residual, clasificando como GTR (100%)

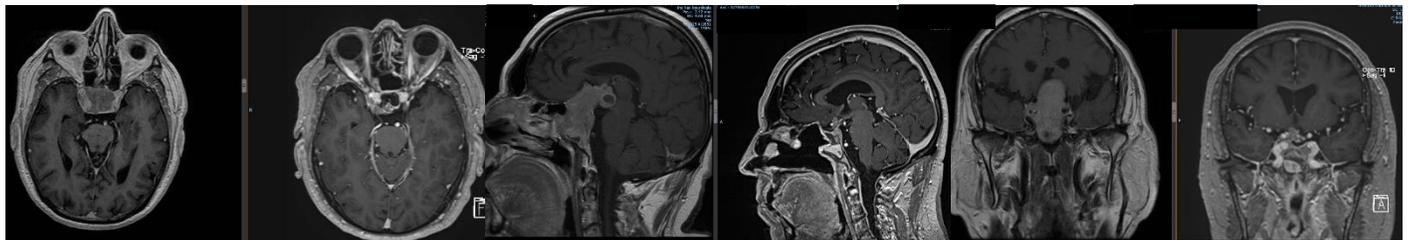


Figura 3: Estudios pre y postquirúrgicos de paciente con adenoma hipofisario gigante, volumen prequirúrgico calculado de 41.1 cc, postquirúrgico 3.47 cc, clasificando como STR (91%)

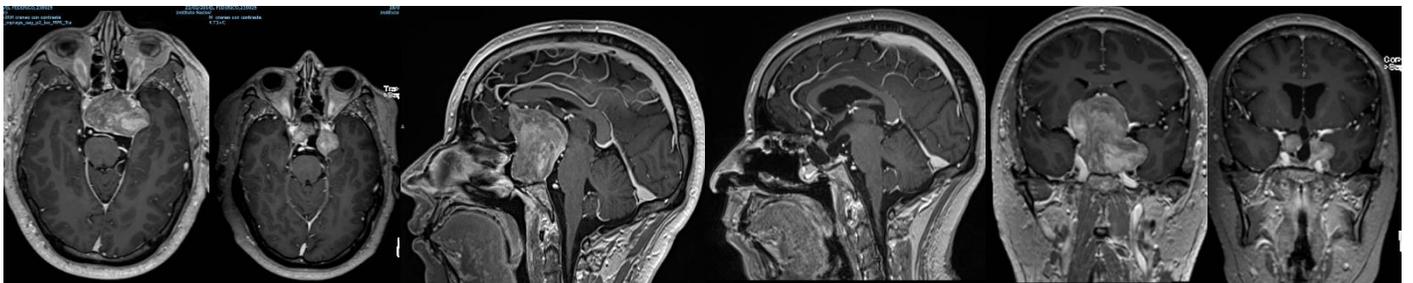


Figura 4: Estudios pre y postquirúrgicos de paciente con adenoma hipofisario gigante, volumen prequirúrgico calculado de 61.7 cc, postquirúrgico 10.7 cc, clasificando como PR (82%)

## 7) ANALISIS ESTADÍSTICO

Presentamos los resultados de las variables continuas con distribución normal utilizando media y desviación estándar (SD), en el caso de las variables continuas con distribución no-normal se utilizó mediana y rango intercuartil (IQR). Para variables categóricas se utilizó frecuencia y porcentajes.

Llevamos a cabo análisis de variables individualmente utilizando la prueba de Chi-cuadrada para establecer relación entre variables independientes y los resultados clínicos y quirúrgicos. En situación de menos de 5 casos por evento, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Posteriormente realizamos regresión logística binaria y se introdujeron variables con plausibilidad biológica al análisis multivariado a través de razón de verosimilitud.

Coefficientes beta, razón de momios (OR) e intervalos de confianza 95% (CI) fueron calculados. Todo resultado se consideró estadísticamente significativo con un valor de  $p < 0.05$ .

El análisis estadístico se realizó en el software SPSS v.25 (IBM Corp. NY)

## **8) CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Todos los pacientes enrolados en el estudio contaban con consentimientos informados firmados durante su hospitalización o seguimiento por consulta externa, para todo tipo de tratamiento o procedimiento diagnóstico a los que pudieron haber sido sometidos

Siendo un estudio retrospectivo, no se requiere consentimiento informado adicional, ya que estos estudios forman parte de las herramientas diagnosticas y de seguimiento utilizadas de forma rutinaria en estos pacientes.

El protocolo de investigación fue entregado, evaluado y aceptado por la Dirección de Investigación Clínica.

## 9) **CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

No se contó con algún tipo de aporte financiero. Los recursos utilizados fueron expedientes clínicos (clínicas de neuro-endocrinología, neuro-oftalmología y neurocirugía), reportes e imágenes de MRI interpretados por el servicio de neuro-radiología, laboratorios clínicos, todo dentro del presupuesto anual definido para nuestra institución.

No se solicitaron recursos y el desarrollo de este estudio no significó costo adicional al paciente.

## 10) RESULTADOS

### 1. *Resultados demográficos, clínica y hallazgos de imagen preoperatorios*

Contamos con treinta y siete pacientes, 23 masculinos (62.2%) y 14 femeninos (37.8%), con edad media de 48 años  $\pm$  12.6 años fueron analizados. El principal síntoma de presentación fueron alteraciones visuales (97.3%), cefalea (59.5%) y diplopía (18.9%). Se identificó síndrome de hipertensión intracraneal en 10.8% de los casos y 13.5% presento algún tipo de deterioro agudo de la agudeza visual previo a la cirugía, considerando esto como evidencia indirecta de apoplejía pituitaria, posteriormente corroborada por estudios de imagen (estos pacientes requirieron intervención quirúrgica de forma urgente) (**Tabla 1**).

Veintiocho pacientes (75.5%) requirieron algún tipo de remplazo hormonal de forma prequirúrgica, secundario a hipotiroidismo (67.6%), hipocortisolismo (48.6%) e hipogonadismo (10.8%). Cinco casos (13.5%) presentaron PA funcional (2 productores de GH y 3 prolactinomas) el restante 86.5% de los pacientes presentaban lesiones no funcionantes (**Tabla 1**).

El volumen preoperatorio medio encontrado fue de 32  $\pm$ 27.4cc. La mayoría de los tumores se clasificaron con el sistema de Hardy-Wilson como estadio C (56.8%) y D (43.2%) y grado III (35.1%) y IV (62.2%). Encontramos invasión al CS, definido como grado en clasificación de Knosp  $>2$ , en 50.5% de los casos en el lado derecho y 51.3% en lado izquierdo. Invasión bilateral del CS se presentó en 32.4% (**Tabla 1**).

**Table 1.** Demographic and preoperative clinical and neuroimaging findings.

<b>Demographic information</b>			
Men / Women	23 (62.2%) / 14 (37.8%)		
Mean age $\pm$ SD	48.1 $\pm$ 12.6		
<b>Symptoms and signs at presentation</b>			
Headache	22 (59.5%)		
Intracranial hypertension*	4 (10.8%)		
Focal neurologic deficit <sup>†</sup>	5 (13.5%)		
Endocrinopathy <sup>‡</sup>	6 (16.2%)		
<b>Ophthalmologic findings</b>			
Visual acuity and/or visual field defect	36 (97.3%)		
Acute exacerbation of visual deficit during follow-up <sup>§</sup>	5 (13.5%)		
Ocular motility deficit <sup>¶</sup>	7 (18.9%)		
<b>Endocrinologic findings</b>			
Functioning- pituitary adenoma	5 (13.5%)		
Number of hormonal axes with hypofunction			
0	9 (24.3%)		
1	11 (29.7%)		
2	15 (40.5%)		
3	2 (5.4%)		
Required hormone replacement therapy <sup>‡</sup>	28 (75.7%)		
Corticotropin deficit	25 (67.6%)		
Thyrotropin deficit	18 (48.6%)		
Gonadotropin deficit	4 (10.8%)		
<b>Neuroimaging findings</b>			
Tumor volume in cc $\pm$ SD**	32 $\pm$ 27.4		
Hardy-Wilson classification			
Stage**			
C	21 (56.8%)		
D	16 (43.2%)		
Grade			
2	1 (2.7%)		
3	13 (35.1%)		
4	23 (62.2%)		
Knosp classification	<b>Right side</b>	<b>Left side</b>	<b>Highest</b>
0	2 (5.4%)	1 (2.7%)	0
1	7 (18.9%)	10 (27%)	4 (10.8%)
2	9 (24.3%)	7 (18.9%)	6 (16.2%)
3a	10 (27%)	11 (29.7%)	14 (37.8%)
3b	4 (10.8%)	2 (5.4%)	4 (10.8%)
4	5 (13.5%)	6 (16.2%)	9 (24.3%)
Bilateral CS invasion	12 (32.4%)		

\*Presence of headache + emesis.

<sup>†</sup>Facial or corporal hemiparesis, cognitive deficit, altered mood or vertigo.

<sup>‡</sup>Amenorrhea, decreased libido, signs of acromegaly or galactorrhea.

<sup>§</sup>Deterioration from baseline ophthalmologic evaluation while awaiting surgery.

<sup>¶</sup>Diplopia, ptosis or ophthalmoplegia.

<sup>‡</sup>Levothyroxine for thyrotropin deficit, prednisone for corticotropin deficit, and oral contraceptives (childbearing age) or testosterone (active sexual life) for gonadotropin deficit.

\*\*Stage E was not used since it denoted cavernous sinus extension regardless of the tumor shape as it occurs in stage C (central, symmetric, and oval-shaped lesion) or stage D (multilobulated and asymmetric lesion). cc, cubic centimeters; CS, cavernous sinus; SD, standard deviation.

## 2. *Morbilidad quirúrgica perioperatoria*

Se identificó fistula de LCR transoperatoria en 7 casos (18.9%), incluyendo dos casos con fistula de alto flujo (5.4%). Utilizamos los métodos de reconstrucción vascularizado (48.6%) y multi capa vascularizado (10.8%) para prevenir incidencia de fistula de LCR en el postquirúrgico. Esta complicación, se presentó en 4 casos (10.8%) presentaron, de los cuales dos resolvieron con aplicación de drenaje subaracnoideo lumbar, mientras que los dos restantes desarrollaron meningitis. De estos, un caso se resolvió posterior a reintervención endoscópica para reparación de la fistula y antibióticos intravenosos. El ultimo caso requirió la colocación de una ventriculostomía por hidrocefalia, de forma desafortunada posteriormente desarrollo sepsis y falleció (**Tabla 2**). La incidencia de fistula transoperatoria de alto flujo se asoció a incremento en la incidencia de fistula de LCR en el postoperatorio (OR=17.460; 95% CI, 1.113-273.885; p=0.042) (**Tabla 4**)

El sangrado medio suscitado en las cirugías fue de 500 cc (IQR:200-975). Un sangrado arterial significativo se presento en 5 casos, secundario a lesión de la arteria cerebral anterior (ACA) en dos casos, de arterias hipofisarias en 2 casos y de un origen no determinado en 1 caso. En los dos casos con lesión de ACA, la perdida sanguínea reportada fue de 3,000 y 4,000 cc. Sin embargo, no se presentó ningún déficit neurológico postquirúrgico en estos casos (**Tabla 2**). Encontramos que el realizar amplia disección aracnoidea con fistula de LCR de alto flujo secundaria, se asoció a un riesgo aumentado de lesión vascular (OR=73.734; 95% CI, 1.029-5282.018; p=0.048) (**Tabla 4**).

**Table 2.** Intraoperative findings, surgical morbidity, and mortality.

<b>Intraoperative finding</b>	
Intraoperative CSF leak	
No	30 (81.1%)
Low-flow	5 (13.5%)
High-flow*	2 (5.4%)
Reconstruction technique <sup>†</sup>	
Non-vascularized	15 (40.5%)
Vascularized	18 (48.6%)
Multi-layer vascularized	4 (10.8%)
Arterial vascular injury <sup>‡</sup>	5 (13.5%)
Median blood loss in ml (Q25-Q75)	500 (200-975)
<b>Morbidity</b>	
Postoperative CSF leak	4 (10.8%)
Minor complications	3 (8.1%)
Major complications	5 (13.5%)
Second surgical intervention	
No	32 (86.5%)
Due to tumor recurrence	1 (2.7%)
Due to complications in same hospitalization <sup>§</sup>	4 (10.8%)
Due to complications in distinct hospitalization <sup>**</sup>	1 (2.7%)
<b>Mortality</b>	2 (5.4%)

\*Defined as cistern dissection in at least 2 cisterns and/or exposure of the ventricular system.

<sup>†</sup>Reconstruction types. Non-vascularized: without nasoseptal flap; vascularized: inlay dural substitute + nasoseptal flap; multi-layer vascularized: inlay dural substitute + fascia lata/gasket + nasoseptal flap.

<sup>‡</sup>Bleeding originated in 2 cases from anterior cerebral arteries, 2 cases from hypophyseal arteries and 1 case from unspecified origin.

<sup>§</sup>Includes endoscopic drainage of a hematoma in the surgical site, shunt placement due to hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage, endoscopic repair and delayed ventriculostomy due to meningitis.

\*\*Nasal obstruction secondary to postoperative synechiae.

CSF: cerebrospinal fluid; Q: quartile.

Durante el postquirúrgico inmediato y mediato, se presentaron complicaciones menores en 8.1% de los casos, incluyendo 1 paciente con oclusión intestinal; obstrucción nasal en 1 paciente, quien requirió de reintervención electiva meses posteriores a egreso hospitalario, y epistaxis en 1 paciente, secundaria a tumor residual, en este caso se realizó una segunda resección EEA. Además de los dos pacientes que desarrollaron meningitis previamente mencionados, otras complicaciones mayores se presentaron en 3 pacientes (13.5%); un hematoma postquirúrgico que requirió drenaje

endoscópico; un caso de choque hipovolémico secundario a lesión de ACA y posterior desarrollo de hidrocefalia, requiriendo derivación ventrículo-peritoneal, agregándose neumonía postoperatoria la cual ocasionó choque séptico y el fallecimiento del paciente (**Tabla 2**). El análisis univariado asoció la incidencia de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) ( $p=0.009$ ) con riesgo de muerte, sin embargo, no se confirmó esta relación en el análisis multivariado (**Tabla 4**).

### 3. *Resultados clínicos y hallazgos de imagen postoperatorios*

Los resultados oftalmológicos para agudeza y campos visuales fueron favorables en 75% y 82.9% y desfavorables en 25% (9 casos) y 17.1% (6 casos) respectivamente (**Tabla 3**). La invasión bilateral del CS (OR=10; 95% CI, 1.480-67.554;  $p=0.018$ ) y la incidencia de fistula de LCR (OR=20; 95% CI, 1.209-330.952;  $p=0.036$ ) se asociaron a pronóstico desfavorable para agudeza visual. Así mismo, el requerir radioterapia o radiocirugía como terapia adyuvante se asoció a pronóstico desfavorable para campos visuales (OR=16; 95% CI, 1.216-210.587;  $p=0.035$ ) (**Tabla 5**). De los 7 pacientes con alteraciones en movilidad ocular, 85.7% presentaron un resultado favorable, mientras que 5 pacientes (17.9%) desarrollaron un déficit de novo en movimientos oculares (**Tabla 3**). De estos 5 pacientes, 3 tenían una lesión mayor a 30 cc de volumen total, 2 presentaban invasión bilateral al CS, 2 presentaron una lesión vascular trans-quirúrgica, 3 tuvieron sangrados >1500 cc y 2 presentaron fistula de LCR en el postquirúrgico, lo que refleja la complejidad quirúrgica de estos casos. El análisis univariado confirmó la asociación entre nuevo déficit en movilidad ocular y lesión vascular ( $p=0.006$ ), lo cual se confirmó en el análisis multivariado (OR=19.873; 95% CI, 1.451-272.095;  $p=0.025$ ) (**Tabla 5**).

En general, 34 pacientes (91.9%) requirió sustitución hormonal posterior a la cirugía. Al comparar este resultado con la incidencia de déficit hormonal en el prequirúrgico (75.5%), únicamente 6 pacientes (16.2%) presentaron un nuevo déficit hormonal. En cuanto a la neurohipófisis, 10.8% de los pacientes desarrollo SIADH y 70.2% de los pacientes presento DI transitoria. De estos últimos, en 13 casos (35.1%) el déficit fue permanente. Se detectó panhipopituitarismo en 32.4% de los casos (**Tabla 3**). El análisis multivariado sugiere una asociación entre el deterioro agudo de agudeza visual (posible apoplejía pituitaria) y la incidencia de DI permanente (OR=11.5; 95% CI, 1.114-118.707; p=0.040) (**Tabla 5**).

Se alcanzó un GTR en 40.5%, STR 24.3% y PR 35.1% (**Tabla 3**). La media calculada de tumor residual fue de 3.9 cc, resultando en una EOR promedio de 88.9%. En ningún PA funcional se alcanzó un GTR. En el análisis estadístico uni y multivariado encontramos que la presencia de invasión al CS afectaba la posibilidad de alcanzar GTR (univariate, p=0.020; multivariate OR=5.893; 95% CI, 1.377-25.226; p=0.017) (**Tabla 4**).

El seguimiento promedio fue de  $23.8 \pm 11.4$  meses. Veinticuatro pacientes (70.3%) presento enfermedad estable, incluyendo 1 caso de remisión biológica con acromegalia, por lo que no requirieron otro tipo de intervención médica durante el seguimiento. Seis pacientes con PA no funcional fueron enviados a radioterapia, 4 recibieron radioterapia fraccionada (54 Gy en 28 sesiones) y 2 radioterapia hipo-fraccionada (24-25 Gy en 5 sesiones), posterior a lo cual se clasificaron dentro de enfermedad estable. Un caso de paciente con acromegalia alcanzó mismos resultados posterior a radiocirugía (24 Gy en 1 sesión), sin embargo, permaneció con niveles de GH limítrofes (GH 1.25 ng/ml; criterio de remisión biológica  $\leq 1$  ng/ml). A tres pacientes con prolactinomas (8.1%) se les mantuvo con manejo médico utilizando cabergolina hasta

ultima cita de seguimiento. En un único caso, se detectó recurrencia tardía y el paciente fue enviado a radioterapia, sin embargo, aún no recibía este tratamiento.

**Table 3.** Postoperative clinical and neuroimaging findings.

<b>Ophthalmologic outcomes</b>		
Visual acuity		
Improvement		20/36 (55.6%)
No change		7/36 (19.4%)
Deterioration		9/36 (25%)
Visual field		
Improvement		19/35 (54.3%)
No change		10/35 (28.6%)
Deterioration		6/35 (17.1%)
Preoperative ocular motility deficit*		
Improvement		5/7 (71.4%)
No change		1/7 (14.3%)
Deterioration		1/7 (14.3%)
New ocular motility deficit†		5/28 (17.9%)
<b>Endocrinologic outcomes</b>		
Hormonal axes with hypofunction		
0		3 (8.1%)
1		6 (16.2%)
2		20 (54.1%)
3		8 (21.6%)
Panhypopituitarism‡		12 (32.4%)
Required hormone replacement therapy		34 (91.8%)
Corticotropin deficit		27 (73%)
Thyrotropin deficit		32 (86.5%)
Gonadotropin deficiency		11 (29.7%)
Diabetes insipidus		26 (70.2%)
Transient†		13 (35.1%)
Permanent		13 (35.1%)
SIADH‡		4 (10.8%)
<b>Neuroimaging outcomes</b>		
Tumor volume in cc ± SD		3.9 ± 6.5
EOR** ± SD		88.9 ± 14.6
GTR (100%)		15 (40.5%)
STR (90-100%)		9 (24.3%)
PR (<90%)		13 (35.1%)

\*Patients with preoperative ocular motility deficit (n=7).

†Percentage calculated from total patients who did not present preoperative eye motility disturbance (30 patients without preoperative deficit, 28 patients analyzed, 2 patients without available information).

‡Defined as simultaneous impairment of ≥2 anterior pituitary axes and neurohypophysis (permanent diabetes insipidus).

\*No distinction was made between iatrogenic or secondary to the underlying pathology.

\*\*Calculated as postoperative tumor volume / preoperative tumor volume x 100.

Cc: cubic centimeters; EOR, extent of resection; GTR, gross-total resection; PR, partial resection; SD, standard deviation; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; STR, subtotal resection.

**Table 4.** Univariate and multivariate analysis for predicting factors associated with surgical outcomes.

Predicting factors associated with surgical outcome.	Univariate, $\chi^2$		p-value*	Multivariate, † B	p-value*	Odds Ratio	CI 95	
EOR	GTR, n	No GTR, n						
Functioning-PA No/Yes	15/0	17/5	3.942	0.067	-			
Knosp $\leq 2$ / $>2$	11/4	7/15	6.153	<b>0.020</b>	1.744	<b>0.017</b>	5.893	1.377-25.226
Bilateral CS invasion‡ No/Yes	13/2	12/10	4.199	0.073	-			
CSF leak	No, n	Yes, n						
Age $\leq 45$ / $>45$	15/18	3/1	1.247	0.340	-1.884	0.250	0.152	0.006-3.772
Vascular injury No/Yes	30/3	2/2	5.109	0.080	1.740	0.229	5.695	0.334-97.103
Transop. CSF leak No/Yes	29/4	1/3	9.195	<b>0.016</b>	2.860	<b>0.042</b>	17.460	1.113-273.885
Vascular injury	No, n	Yes, n						
Age Years§	-	-	3.550	0.060	-0.174	0.082	0.841	0.691-1.022
Preop. tumor volume cc§	-	-	7.406	<b>0.007</b>	0.028	0.164	1.028	0.989-1.070
Transop. CSF leak No/Yes	28/4	2/3	6.360	<b>0.037</b>	4.300	<b>0.048</b>	73.734	1.029-5282.018
Mortality	No, n	Yes, n						
Preop. hormone replacement No/Yes	7/28	2/0	6.578	0.054	-			
Transop. CSF leak. No(ref) /Low-flow(1) /High-flow(2)	29/5/1	1/0/1	8.316	0.122	-			
Vascular injury No/Yes	31/4	1/1	2.408	0.255	-			
SIADH No/Yes	33/2	0/2	17.443	<b>0.009</b>	-			
CSF leak No/Yes	32/3	1/1	3.368	0.207	-			

\*Statistically significant when p-value  $<0.05$ .

†Binary logistic regression with forward likelihood ratio method. Non-statistically significant variables were not included in the multivariate model.

‡Considered when a bilateral Knosp  $>2$  was present.

§Continuous variables. Wald statistic value was used instead of  $\chi^2$  for univariate analysis.

Cc: cubic centimeters; CI: confidence intervals; CS: cavernous sinus; CSF: cerebrospinal fluid; EOR: extent of resection; GTR: gross-total resection; PA: pituitary adenoma; SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

**Table 5.** Univariate and multivariate analysis for predicting factors associated with clinical outcomes.

Predicting factors associated with clinical outcome.			Univariate, $\chi^2$	p-value*	Multivariate, $\dagger$ B	p-value*	Odds Ratio	CI 95
Visual Acuity	Favorable, n	Unfavorable, n						
Intracr. hypertension No/Yes	25/2	7/2	1.500	0.553		-		
Apoplexy <sup>‡</sup> No/Yes	23/3	7/2	0.623	0.586		-		
Bilateral CS invasion <sup>§</sup> No/Yes	21/6	4/5	3.535	0.096	2.303	<b>0.018</b>	10	1.480- 67.554
EOR PR (ref) /STR (1) /GTR (2)	9/7/11	4/1/4	0.920	0.710		-		
CSF leak No/Yes	25/2	7/2	1.500	0.553	2.996	<b>0.036</b>	20	1.209- 330.952
Visual Fields	Favorable, n	Unfavorable, n						
Knosp $\leq 2 / > 2$	17/12	1/5	3.503	0.088		-		
Permanent DI No/Yes	17/12	6/0	3.778	0.074	-20.897	0.998	0	-
Radiation therapy No/Yes	25/4	3/3	4.073	0.079	2.773	<b>0.035</b>	16	1.216- 210.587
Ocular motility	Favorable, n	Unfavorable, n						
Age $\leq 45 / > 45$	11/18	5/1	4.130	0.073		-		
Tumor volume $< 30 / \geq 30$ cc	22/7	2/4	4.172	0.063	2.219	0.068	9.196	0.846- 99.941
Hardy-Wilson C/D	18/11	1/5	4.130	0.073		-		
CSF leak No/Yes	28/1	4/2	5.666	0.070		-		
Vascular injury No/Yes	27/2	3/3	7.543	<b>0.026</b>	2.989	<b>0.025</b>	19.873	1.451- 272.095
Panhypopituitarism <sup>†</sup>	No, n (%)	Yes, n (%)						
Functioning-PA No/Yes	20/5	12/0	2.775	0.152		-		
Blood loss cc*	-	-	2.581	0.108		-		
EOR %*	-	-	2.138	0.144		-		
Permanent DI	No, n (%)	Yes, n (%)						
Apoplexy <sup>‡</sup> No/Yes	23/1	8/4	5.690	<b>0.034</b>	2.442	<b>0.040</b>	11.5	1.114- 118.707
Functioning-PA No/Yes	19/5	13/0	3.132	0.140		-		
EOR %*	-	-	2.314	0.128		-		

---

\*Statistically significant when p-value <0.05.

†Binary logistic regression with forward likelihood ratio method. Non-statistically significant variables were not included in the multivariate model.

‡Defined as simultaneous impairment of  $\geq 2$  hormonal deficits of adenohypophysis and neurohypophysis (permanent diabetes insipidus).

¶Continuous variables. Wald statistic value was used instead of  $\chi^2$ .

Cc: cubic centimeters; CI: confidence intervals; CS: cavernous sinus; CSF: cerebrospinal fluid; EOR: extent of resection; GTR: gross-total resection; PA: pituitary adenoma; PR: partial resection; SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; STR: subtotal resection.

## 11) DISCUSIÓN

Desde el inicio de su aplicación y a través de la amplia evolución que ha presentado, el EEA ha demostrado su seguridad y eficacia para el tratamiento de PA<sup>37-40</sup>. Sin embargo, tomo muchos años para que se pudiera considerar una vía quirúrgica útil en el tratamiento de GPA, principalmente por limitaciones tecnológicas, curvas de aprendizaje y altas tasas de complicaciones en muchos casos secundarias a técnicas de reconstrucción insuficiente.<sup>20,24,40</sup> Desde el reporte inicial por Komotar et al., quien describió mayor GTR (47.1% vs 9.6%,  $p < 0.003$ ) y mejores resultados visuales (91.1% vs 45.7%,  $p < 0.003$ ) comparando EEA con abordaje transcraneal para el tratamiento de GPA, múltiples series de casos han sido reportadas (**Tabla 6**). Resulta interesante que, a pesar de esto, en múltiples centros, particularmente en países de bajos recursos, no se ha aceptado o no se utiliza el EEA de forma rutinaria. En nuestra institución, generalmente atendemos paciente de bajos recursos, quienes no tienen acceso sencillo a atención médica pública o privada y debido a carencias del sistema de salud, sufren retrasos importantes en su referimiento a centros especializados. Por lo anterior, se presentan con patología muy avanzada.

La prevalencia de déficit visual encontrada fue de 97.3%, resultado alto en comparación a otras series (40 - 83.3%).<sup>15,23,25,26</sup> Posiblemente secundario al largo tiempo de esperar

para obtener un tratamiento, traduciendo en compresión crónica del nervio óptico, lo que a su vez, puede disminuir la obtención de resultados visuales favorables, particularmente en relación a campos visuales.<sup>41</sup>

De forma similar, la presencia de déficit en movilidad ocular, secundaria a invasión de CS se presentó en 18.9% de nuestros pacientes, lo que corresponde a límites altos al comparar con lo reportado en otros sitios (5.5 - 20%).<sup>14,15,17,19,24</sup> La alteración en movimientos oculares podría presentarse posterior a casos de apoplejía pituitaria, sin embargo esta información no pudo ser corroborada en los expedientes clínicos. Sin embargo, reportamos 5 casos (13.5%) con deterioro agudo de agudeza visual previo a la cirugía, consistente con los rangos reportados de apoplejía pituitaria en GPA (6 - 17.5%).<sup>14,15,18</sup>

En nuestro estudio, 28 pacientes (75.7%) presentaban algún grado de hipopituitarismo y requirieron terapia de remplazo hormonal, entre ellos, 40.5% tenían deficiencias en T4/T3 y cortisol. Esta prevalencia de hipopituitarismo es mayor a lo reportado previamente (51.8 - 66.7%), sin embargo, es comparable con el reporte de De Paiva-Neto et al. de 80%.<sup>23</sup> En comparación a otras series que reportan el principal déficit hormonal como hipogonadismo, presente entre 35.4 al 69% de los pacientes<sup>6,15,18,23</sup>, en nuestro estudio se detectó únicamente en el 10.8% de los casos. Este resultado menor, puede estar sujeto a un sesgo ya que los pacientes, principalmente masculinos y/o de edad avanzada suele omitir el reportar disfunción sexual o reducción de la libido. Durante el estudio, se consideró a un paciente con hipogonadismo si se encontraba recibiendo testosterona o anticonceptivos orales como métodos de sustitución, en lugar de tomar en cuenta déficit de hormonas sexuales séricas.

De forma esperada para GPA, encontramos invasión bilateral de CS en 32.4% de los casos, resultado casi del doble a lo reportado por Elshazly et al. (16%).<sup>23</sup> Todos estos casos tratándose de grados de Kosp 3a, 3b o 4, lo que corrobora con invasión confirmada de forma transquirúrgica en 26.5, 70.6 y 100% de los casos respectivamente de acuerdo con Micko et al.<sup>33</sup>.

A diferencia de la gran mayoría de las series, quienes solo reportan diámetro máximo dentro de la lesión para establecer el diagnóstico de GPA (**Tabla 6**), en este estudio realizamos calculo volumétrico con un software especializado en todos los casos, el volumen medio encontrado fue de 32cc, similar a otro reporte con análisis volumétrico (32.8 cc).<sup>15</sup> Sin embargo, este se realizó utilizando una formula elipsoidal. A pesar del reporte en una revisión sistemática de resultados equiparables para establecer el volumen de una lesión con estos dos métodos, consideramos que el uso del software otorga una mayor precisión en la medida, principalmente en tumores multilobulados o con amplia extensión lateral, en donde el resultado puede ser sobre o infraestimado utilizando formula elipsoidal<sup>42</sup>, esto podría inferir en la amplia variedad de EOR reportada en la literatura.<sup>6,19,23,24</sup>

En cuanto a los resultados postquirúrgicos, se obtuvo un resultado favorable (mejoría o sin cambios) para agudeza visual en 75% de los pacientes y en 82.9% para campos visuales. Cabe resaltar, que únicamente el 55.6% mostro mejoría en sintomatología de agudeza visual y 54.3% mostraron mejoría en campos visuales. Al comparar estas ultimas dos cifras con los reportes previos, encontramos un resultado inferior en cuanto a la mejoría de síntomas visuales, usualmente reportados hasta en el 70% de los casos (**Tabla 6**)<sup>2</sup>. El análisis estadístico confirmó que la presencia de invasión bilateral al CS (OR=10; 95% CI, 1.480-67.554; p=0.018) y la incidencia de fistula de LCR postquirúrgica (OR=20; 95% CI, 1.209-330.952; p=0.036) se asociaron a un resultado

desfavorable para agudeza visual. Shen et al. previamente reportaron que la invasión tumoral del espacio subaracnoideo, definiéndolo cuando el tumor englobaba el tallo pituitario o alguna arteria intracraneal, fue un factor independiente que afectaba la mejoría de síntomas visuales en resecciones transcraneales de grandes y GPA (OR=0.163; 95% CI, 0.027-0.983; p=0.048). En nuestro estudio la resección endoscópica de GPA frecuentemente requirió amplia apertura aracnoidea, ocasionando fistula de LCR de forma transoperatoria, lo que por su parte se asoció a incidencia de fistula de LCR en postquirúrgico (OR=17.460; 95% CI, 1.113-273.885; p=0.042) y riesgo de lesión vascular (OR=73.734; 95% CI, 1.029-5282.019; p=0.048). Analizando los casos donde se presentó lesión vascular, en dos de ellos la lesión fue en arteria hipofisiaria superior. Por lo que se podría inferir que la manipulación extensa subaracnoidea, podría comprometer la irrigación de nervios ópticos, quiasma y/u otras partes de las vías visuales, explicando su asociación con resultados desfavorables para agudeza visual. En cuanto a los resultados en campos visuales, el requerir radioterapia, se asoció con un pronóstico desfavorable (OR=16; 95% CI, 1.216-210.587; p=0.035). Este último punto, concuerda con lo reportado por Astradsson et al. quienes encontraron que el 13% de los pacientes con PA residual tratados con radioterapia desarrollaron neuropatía óptica inducida por radiación, particularmente los pacientes con afección de campos visuales previo al tratamiento (p=0.016)<sup>44</sup>.

Para movimientos oculares, se obtuvo un resultado favorable en 85.7% de los casos, comparable con los reportes en otras series<sup>14,15</sup> y en un metaanálisis evaluando resultados clínicos de PA operados por un EEA transcavernoso (92-100%) (**Tabla 6**)<sup>45</sup>. Durante el análisis multivariado, encontramos que la incidencia de lesión vascular se asocia a resultado desfavorable (nuevo déficit o empeoramiento de déficit prequirúrgico) en movimientos oculares (OR=19.873; 95% CI, 1.451-272.095; p=0.025). No existen reportes previos de esta asociación en la literatura, por lo que sugerimos que puede

deberse a las maniobras realizadas durante la cirugía para detener el sangrado (empaquetamiento del CS y/o coagulación bipolar) o la instauración de un hematoma en lecho quirúrgico que ocasionara compresión de los componentes del CS.

Al analizar los resultados endocrinológicos, encontramos mayor panhipopituitarismo (32.4%) y DI permanente (35.1%) en comparación a lo reportado en la literatura (6 - 15% y 3 - 26% respectivamente)<sup>5</sup>. No se encontró ningún factor asociado a panhipopituitarismo, por lo que creemos que esta discrepancia puede deberse a la variabilidad en la definición de esta entidad entre estudios y la falta de su reporte en muchas series. Por otro lado, encontramos que la incidencia de apoplejía pituitaria fue un factor predictor de DI permanente (OR=11.5; 95% CI, 1.114-118.707; p=0.040). Hallazgos similares fueron reportados por Sorba et al. quienes mencionaba una asociación débil entre apoplejía pituitaria y DI (OR=2.69; 95% CI, 0.53-10.65; p=0.184)<sup>49</sup>.

En este estudio se logró una GTR en el 40.5% de los pacientes, resultado mayor a la media reportada de 34% (rango: 14-66%) en otras series<sup>5</sup>. Al realizar inspección cuidadosa de otras series, encontramos algunos sesgos en los estudios con GTR reportada en los valores mas altos (no se incluyeron PA funcionantes<sup>26</sup>, se reportó una combinación de GPA y PA grandes<sup>24</sup> o no se utilizo la definición de GPA únicamente se consideraba la forma tumoral<sup>50</sup>). Encontramos que la invasión al CS (score de Knosp >2) fue un factor predictivo asociado a STR y PR (OR=5.583; 95% CI, 1.377-25.226; p=0.017), hallazgo ampliamente reconocido en la literatura, por la complejidad de lograr resección de lesión en el CS.

La incidencia de fistula de LCR en este estudio fue de 10.3%, resultado concordante con otros reportes (0 - 18%) (**Tabla 6**)<sup>5</sup>. La mitad de estos casos resolvió con

tratamiento conservados, sin embargo, dos desarrollaron meningitis (5.4%). Esta compilación se ha descrito en 0 – 5.9% de los casos<sup>6,7,14,15,21,23</sup>. Durante el análisis de estos casos, encontramos que, en un caso, no se utilizó técnica de reconstrucción con colgajo vascularizado. Tomando en cuenta que la presencia de fistula transquirúrgica de LCR es un factor predictivo para desarrollar fistula postquirúrgica, la reconstrucción utilizando colgajo vascularizado siempre se debe intentar. Los otros 3 casos si contaban con reconstrucción vascularizada, sin embargo, sospechamos que la irrigación del colgajo nasoseptal pudo estar comprometida o disminuida y que esto haya contribuido a la falla de cierre.

Al comparar con la literatura, nuestra tasa de lesión vascular (13.5%) fue mayor a lo reportado en otras series (3 – 5 %), no obstante, los rangos publicados refieren a lesión a la arteria carótida interna, entidad que no se suscitó en nuestro estudio (**Tabla 6**). Todos nuestros casos presentaron lesión a alguna otra arteria intracraneal, por lo que la comparación no resulta del todo certera. Cabe mencionar que de los casos donde se presentó lesión vascular, el volumen tumoral en tres de ellos era de 24, 61.7 y 176cc, nuevamente tumores de tamaño muy avanzado, lo que confiere mayor dificultad para su resección y por ende aumenta el riesgo de complicaciones, como se mencionó previamente el tamaño tumoral ( $p=0.007$ ) y la presencia de fistula de LCR transquirúrgica (amplia disección aracnoidea) ( $OR=73.734$ ; 95% CI, 1.029-5282.019;  $p=0.048$ ) fueron factores estadísticamente significativos para lesión vascular.

La mortalidad en el estudio fue en 5.4% (2 casos), resultado alto en comparación a otras series, por lo que cabe resaltar, que solo un caso fue directamente asociado a la intervención quirúrgica (meningitis secundaria a fistula de LCR). El otro caso fue secundario a neumonía nosocomial.

## 12) CONCLUSIONES

A pesar de los grandes avances tecnológicos y el amplio desarrollo de las técnicas endoscópicas, el tratamiento de GPA continúa siendo un reto quirúrgico para el neurocirujano. El diagnóstico temprano de lesiones originadas en la hipófisis es de suma importancia para tratar de evitar daño secundario a compresión crónica como neuropatía óptica y posibles casos de apoplejía pituitaria, buscando mejorar los resultados postquirúrgicos sin agregar morbilidad endocrinológica significativa. Los tumores grandes con invasión significativa del CS pueden comprometer los resultados oftalmológicos y la posibilidad de alcanza GTR. La remoción de estos tumores de forma cuidadosa con técnica microquirúrgica y el utilizar reconstrucciones con colgajos de mucosa nasoseptal vascularizada, puede prevenir la incidencia de morbilidad perioperatoria, particularmente en casos donde se requiera amplia disección aracnoidea, así como manipulación extracapsular y subaracnoidea. Los resultados de este estudio demuestran que el EEA es una opción segura y efectiva para el tratamiento de GPA.

Resulta importante mejorar el tiempo que transcurre desde que un paciente inicia con sintomatología sugestiva de lesión en región selar, hasta que se establece un diagnóstico y referencia a un centro especializado para su tratamiento, ya que todos los factores encontrados para resultados desfavorables y/o complicaciones postquirúrgicas están relacionados con el amplio tamaño e invasión de estos tumores, por lo que, la mejor manera de tratarlos será evitar llegar a estadios tan avanzados de la enfermedad, estableciendo diagnósticos y tratamientos oportunos.

**Table 6.** Summary of published case series results of giant pituitary adenoma resection.

Study, year	n	Functional tumors	Preop Vol.	Max. Dimension	EOR (%)	GTR STR PR (%)	Visual improvement (VA/VF) n (%)	New hormone deficits n (%)	New permanent DI n(%)	Panhypopituitarism	CSF fistula n (%)	CN palsy improvement n (%)/new deficit or worsening n(%)	Vascular injury n (%)	Mortality n (%)
Cusimano et al, 2012	29	3 GH-s 1 PRL-s	MEAN 19.95 ±15.69 cc (Software + ABC/2)	40.4 ± 7.5 mm	91	21	24(92)	9(31)	2(7)	NS	1(3)	NS/NS	0(0)	0(0)
Koutourousiou et al, 2013	54	1 GH-s 12 PRL-s	AVG 32.88 (ABC/2)	50 mm (range 40 - 90 mm)	NS	20 66 14	36(80)	9 (17)	5(10)	NS	9(17)	7(44)/6(11) transients	0(0)	3(5)
Gondim et al, 2014	50	3 GH-s 3 PRL-s	NS	54 mm (range 40 - 70 cm)	NS	38 18 44	38(76)	18(47)	5(10)	NS	4(8)	NS/NS	0(0)	2(4)
Juraschka et al, 2014	73	3 GH-s 1 PRL-s 6 ACTH-s	AVG 18.44 cc (Software )	40.9 mm (range 30 - 79 mm)	82.9	24 17 59	34(62)	4(6)	NS	4(5.5)	7(10)	5(71)/1(1) worsening	0(0)	0
Chabot et al, 2015*	39 (6 GPA)	1 GH-s 3 PRL-s 2 ACTH-s	NS	NS	NS	57 28 15	15(79)	5(13)	3(8)	1(2.5)	4(10)	NS/0(0)	0(0)	0(0)

Landeiro et al, 2015	35	1 S-GH 5 S-ACTH 2 S-TSH 1 PHr	NS	NS	NS	NS	17(63)	0(0)	0(0)	NS	1(3)	NS/NS	1(3) ICA	0
Constantino et al, 2016	28	1 GH-s 1 PRL-s	NS	AVG 46 mm (range, 39 -97 mm)	NS	14 11 75	9(32)	10(36)	1(4)	NS	5(18)	NS/1(4)	1(4) ICA	2(7)
Kuo et al, 2016	38	1 GH-s 7 PRL-s 2 ACTH-s 9 PHr	MEAN 29.7 ±17.1 cc	NS	89.2	21 RT:7 9	27(71)	10(26)	1(3)	0(0)	0(0)	NS/1(3) permanent, 1(3) transient	1(3) ICA	0(0)
Yildirim et al, 2016 † (20 GPA)	160	0	NS	NS	NS	70 30	NS	NS	2(10)	3(15)	0(0)	4(66)/NS	1(5)	0(0)
Yano et al, 2017	34	3 GH-s 1 GH/PRL-s 1 PRL-s 1 ACTH-s	NS	AVG 45.5 mm	69.8	0 47 53	23(92)	4(12)	7(20)	NS	2(6)	1(100)/1(3)	2(6) Perf.	0(0)
Nishioka et al, 2017	128	27 S-ACTH 9 Pit-I-lineage*	NS	48.1 mm (range 40.1 - 83)	NS	30 69 1	87(79)	14(18)	18(14)	NS	4(3)	NS/1(1)	NS	1(1)
Elshazly et al, 2018	55	2 GH-s 1 PRL-s 1 ACTH-s	NS	51 mm (range 40 - 80 mm)	NS	44 47 9	32(66)	8(17)	4(7)	NS	1(2)	3(100)/NS	NS	1(2)

Lekgwara et al, 2019 <sup>‡</sup>	62	NS	MEAN 29.5 cc	MEAN 44.35 mm (range 24 - 57 mm)	NS	50 0 50	(91)	NS	3(5)	NS	4(6)	NS/NS	NS	6(10)
Fallah et al, 2019*	80 35 GPA	8 GH-s 1 GH/PRL-s 11 PRL-s	NS	40.60 ±10.23 mm (range, 30 - 75 mm)	NS	82 13 5	43(74)	17(21)	6(7.5)	NS	4(5)	3(100)/1(3) transient	0(0)	3(4)
Current Study	37	2 GH-s 3 PRL-s	32±27.4 cc (Software )		88.9	41 24 35	20(56)	6(16)	13(35)	12(32)	4(11)	6(86)/5(13)	2(5) ACA 2(5) HypA	2(5)

¶ Percentage calculated from patients with preoperative ophthalmoplegia.

‡Mixed series: only non-functional adenomas were included. They defined panhypopituitarism when there was complete adenohypophysis insufficiency without diabetes insipidus.

\*Mixed series: Included both large and giant pituitary adenomas.

†Pi-I-lineage: Reported as immunopositive for GH,  $\beta$ -thyroid stimulating hormone, and/or prolactin.

‡Preop Vol and Max diameter calculated from mean height, width and AP measurements reported.

ACA: anterior cerebral artery, ACTH-s: Adrenocorticotrophic hormone secreting adenoma, AVG: Average, CSF: Cerebrospinal Fluid, DI: diabetes insipidus, CN: cranial nerve, EOR: Extent of Resection, GH-s: Growth hormone secreting adenoma, GTR: Gross Total Resection, HypA: Hypophyseal artery, ICA: Internal Carotid Artery, NS: Not Specified, NTR: Near Total Resection, PHr: Plurihormonal adenoma, PR: Partial Resection, PRL-s: Prolactin hormone secreting adenoma, RT: Residual Tumor, VA/VF: Visual Acuity/Visual Fields.

### 13) REFERENCIAS

1. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):257-266. doi:10.1038/nrendo.2011.40
2. Theodros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettgowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS Oncol.* 2015;4(6):411-429. doi:10.2217/cns.15.21
3. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA.* 2017;317(5):516-524. doi:10.1001/jama.2016.19699
4. Agrawal A, Cincu R, Goel A. Current concepts and controversies in the management of non-functioning giant pituitary macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(8):645-650. doi:10.1016/j.clineuro.2007.06.007
5. Marigil Sanchez M, Karekezi C, Almeida JP, et al. Management of Giant Pituitary Adenomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(4):433-444. doi:10.1016/j.nec.2019.05.004
6. Gondim JA, Almeida JPC, Albuquerque LAF, Gomes EF, Schops M. Giant Pituitary Adenomas: Surgical Outcomes of 50 Cases Operated on by the Endonasal Endoscopic Approach. *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):e281-e290. doi:10.1016/j.wneu.2013.08.028
7. Kuo C-H, Yen Y-S, Wu J-C, et al. Primary Endoscopic Transnasal Transsphenoidal Surgery for Giant Pituitary Adenoma. *World Neurosurg.* 2016;91:121-128. doi:10.1016/j.wneu.2016.03.092
8. Komotar RJ, Starke RM, Raper DMS, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas. *Pituitary.* 2012;15(2):150-159. doi:10.1007/s11102-011-0359-3

9. On behalf of The Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors, Casanueva FF, Barkan AL, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 2017;20(5):489-498. doi:10.1007/s11102-017-0838-2
10. Goel A, Nadkarni T, Muzumdar D, Desai K, Phalke U, Sharma P. Giant pituitary tumors: a study based on surgical treatment of 118 cases. *Surg Neurol*. 2004;61(5):436-445. doi:10.1016/j.surneu.2003.08.036
11. Jeffrey RV. The Surgical Treatment of Large Pituitary Adenomas. *Br J Neurosurg*. 1989;3(2):147-152. doi:10.3109/02688698909002789
12. Van Lindert EJ, Grotenhuis JA, Meijer E. Results of follow-up after removal of non-functioning pituitary adenomas by transcranial surgery. *Br J Neurosurg*. 1991;5(2):129-133. doi:10.3109/02688699108998458
13. Mortini P, Barzaghi R, Losa M, Boari N, Giovanelli M. SURGICAL TREATMENT OF GIANT PITUITARY ADENOMAS. *Neurosurgery*. 2007;60(6):993-1004. doi:10.1227/01.NEU.0000255459.14764.BA
14. Juraschka K, Khan OH, Godoy BL, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection. *J Neurosurg*. 2014;121(1):75-83. doi:10.3171/2014.3.JNS131679
15. Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Paluzzi A, Wang EW, Snyderman CH. Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: advantages and limitations. *J Neurosurg*. 2013;118(3):621-631. doi:10.3171/2012.11.JNS121190
16. Azab WA, Nasim K, Abdelnabi EA, et al. Endoscopic Endonasal Excision of Large and Giant Pituitary Adenomas: Radiological and Intraoperative Correlates of the Extent of Resection. *World Neurosurg*. 2019;126:e793-e802. doi:10.1016/j.wneu.2019.02.151

17. Elshazly K, Kshetry VR, Farrell CJ, Nyquist G, Rosen M, Evans JJ. Clinical Outcomes After Endoscopic Endonasal Resection of Giant Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2018;114:e447-e456. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.006
18. Fallah N, Taghvaei M, Sadaghiani S, Sadrhosseini SM, Esfahanian F, Zeinalizadeh M. Surgical Outcome of Endoscopic Endonasal Surgery of Large and Giant Pituitary Adenomas: An Institutional Experience from the Middle East. *World Neurosurg.* Published online August 2019:S1878875019321564. doi:10.1016/j.wneu.2019.08.004
19. Lekgwara P, Kelly A, Younus A. Surgical considerations in the endoscopic endonasal transphenoidal approach for giant pituitary adenomas: A single surgeons' experience over a decade. *Interdiscip Neurosurg.* 2019;17:138-142. doi:10.1016/j.inat.2019.04.013
20. Nakao N, Itakura T. Surgical outcome of the endoscopic endonasal approach for non-functioning giant pituitary adenoma. *J Clin Neurosci.* 2011;18(1):71-75. doi:10.1016/j.jocn.2010.04.049
21. Yano S, Hide T, Shinojima N. Efficacy and Complications of Endoscopic Skull Base Surgery for Giant Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2017;99:533-542. doi:10.1016/j.wneu.2016.12.068
22. Constantino ER, Leal R, Ferreira CC, Acioly MA, Landeiro JA. Surgical outcomes of the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for large and giant pituitary adenomas: institutional experience with special attention to approach-related complications. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(5):388-395. doi:10.1590/0004-282X20160042
23. de Paiva Neto MA, Vandergrift A, Fatemi N, et al. Endonasal transsphenoidal surgery and multimodality treatment for giant pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):512-519. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03665.x
24. Chabot JD, Chakraborty S, Imbarrato G, Dehdashti AR. Evaluation of Outcomes After Endoscopic Endonasal Surgery for Large and Giant Pituitary

Macroadenoma: A Retrospective Review of 39 Consecutive Patients. *World Neurosurg.* 2015;84(4):978-988. doi:10.1016/j.wneu.2015.06.007

25. Landeiro JA, Fonseca EO, Monnerat ALC, Taboada GF, Cabral GAPS, Antunes F. Nonfunctioning giant pituitary adenomas: Invasiveness and recurrence. *Surg Neurol Int.* 2015;6. doi:10.4103/2152-7806.170536

26. Yildirim AE, Sahinoglu M, Ekici I, et al. Nonfunctioning Pituitary Adenomas Are Really Clinically Nonfunctioning? Clinical and Endocrinological Symptoms and Outcomes with Endoscopic Endonasal Treatment. *World Neurosurg.* 2016;85:185-192. doi:10.1016/j.wneu.2015.08.073

27. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus.* 2011;30(4):E10. doi:10.3171/2011.1.FOCUS10317

28. D'Ambrosio AL, Syed ON, Grobelny BT, Freda PU, Wardlaw S, Bruce JN. Simultaneous above and below approach to giant pituitary adenomas: surgical strategies and long-term follow-up. *Pituitary.* 2009;12(3):217-225. doi:10.1007/s11102-009-0171-5

29. Leung GKK, Law HY, Hung KN, Fan YW, Lui WM. Combined simultaneous transcranial and transsphenoidal resection of large-to-giant pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(7):1401-1408. doi:10.1007/s00701-011-1029-y

30. Nishioka H, Hara T, Usui M, Fukuhara N, Yamada S. Simultaneous Combined Supra-Infrasellar Approach for Giant/Large Multilobulated Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2012;77(3-4):533-539. doi:10.1016/j.wneu.2011.07.013

31. Han S, Gao W, Jing Z, Wang Y, Wu A. How to deal with giant pituitary adenomas: transsphenoidal or transcranial, simultaneous or two-staged? *J Neurooncol.* 2017;132(2):313-321. doi:10.1007/s11060-017-2371-6

32. Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery. *J Neurosurg.* 1984;61(5):814-833. doi:10.3171/jns.1984.61.5.0814

33. Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg.* 2015;122(4):803-811. doi:10.3171/2014.12.JNS141083
34. Rivera-Serrano CM, Snyderman CH, Gardner P, et al. Nasoseptal “Rescue” flap: A novel modification of the nasoseptal flap technique for pituitary surgery. *The Laryngoscope.* 2011;121(5):990-993. doi:10.1002/lary.21419
35. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *The Laryngoscope.* 2006;116(10):1882-1886. doi:10.1097/01.mlg.0000234933.37779.e4
36. Garcia-Navarro V, Anand VK, Schwartz TH. Gasket seal closure for extended endonasal endoscopic skull base surgery: efficacy in a large case series. *World Neurosurg.* 2013;80(5):563-568. doi:10.1016/j.wneu.2011.08.034
37. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg MIN.* 2002;45(4):193-200. doi:10.1055/s-2002-36197
38. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2002;97(2):293-298. doi:10.3171/jns.2002.97.2.0293
39. Gondim JA, Schops M, de Almeida JPC, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary.* 2010;13(1):68-77. doi:10.1007/s11102-009-0195-x
40. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary.* 2014;17(4):307-319. doi:10.1007/s11102-013-0502-4

41. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):415-419. doi:10.1136/jnnp.2004.035576
42. Chohan MO, Levin AM, Singh R, et al. Three-dimensional volumetric measurements in defining endoscope-guided giant adenoma surgery outcomes. *Pituitary*. 2016;19(3):311-321. doi:10.1007/s11102-016-0709-2
43. Shen M, Chen Z, Shou X, et al. Surgical Outcomes and Predictors of Visual Function Alterations After Transcranial Surgery for Large-to-Giant Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. Published online April 2020:S1878875020308585. doi:10.1016/j.wneu.2020.04.151
44. Astradsson A, Wiencke AK, Munck af Rosenschold P, et al. Visual outcome after fractionated stereotactic radiation therapy of benign anterior skull base tumors. *J Neurooncol*. 2014;118(1):101-108. doi:10.1007/s11060-014-1399-0
45. Dhandapani S, Singh H, Negm HM, Cohen S, Anand VK, Schwartz TH. Cavernous Sinus Invasion in Pituitary Adenomas: Systematic Review and Pooled Data Meta-Analysis of Radiologic Criteria and Comparison of Endoscopic and Microscopic Surgery. *World Neurosurg*. 2016;96:36-46. doi:10.1016/j.wneu.2016.08.088
46. Briet C, Salenave S, Bonneville J-F, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev*. 2015;36(6):622-645. doi:10.1210/er.2015-1042
47. Nayak P, Montaser AS, Hu J, Prevedello DM, Kirschner LS, Ghalib L. Predictors of Postoperative Diabetes Insipidus Following Endoscopic Resection of Pituitary Adenomas. *J Endocr Soc*. 2018;2(9):1010-1019. doi:10.1210/js.2018-00121
48. Schreckinger M, Walker B, Knepper J, et al. Post-operative diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2013;16(4):445-451. doi:10.1007/s11102-012-0453-1

49. Sorba EL, Staartjes VE, Voglis S, et al. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuresis (SIADH) after pituitary surgery: incidence and risk factors. *Neurosurg Rev*. Published online June 24, 2020. doi:10.1007/s10143-020-01340-0
50. Sankhla SK, Jayashankar N, Khan GM. Surgical management of selected pituitary macroadenomas using extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach: early experience. *Neurol India*. 2013;61(2):122-130. doi:10.4103/0028-3886.111114
51. Hannan CJ, Almhanedi H, Al-Mahfoudh R, Bhojak M, Looby S, Javadpour M. Predicting post-operative cerebrospinal fluid (CSF) leak following endoscopic transnasal pituitary and anterior skull base surgery: a multivariate analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(6):1309-1315. doi:10.1007/s00701-020-04334-5
52. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2017;134(4):521-535. doi:10.1007/s00401-017-1769-8
53. Hussain NS, Piper M, Ludlam WG, Ludlam WH, Fuller CJ, Mayberg MR. Delayed postoperative hyponatremia after transsphenoidal surgery: prevalence and associated factors: Clinical article. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1453-1460. doi:10.3171/2013.8.JNS13411

Ciudad de México, a 02 de noviembre 2020.

**DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**  
**P R E S E N T E**

Los que suscriben aprovechamos este conducto para manifestar que el trabajo de tesis: **ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS AL RESULTADO CLÍNICO Y QUIRÚRGICO DEL ABORDAJE ENDONASAL ENDOSCÓPICO PARA EL TRATAMIENTO DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS GIGANTES** es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

**MEDICO RESIDENTE**



**JUAN PABLO CALDERÓN YRIGOYEN**

**TUTOR DE TESIS**



**DR JUAN LUIS GOMEZ AMADOR**