



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

---

---

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

**"EXPERIENCIA CON EL ABORDAJE TRANSNASAL ENDOSCOPICO EN EL MANEJO DE LOS  
ADENOMAS DE HIPOFISIS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA  
MANUEL VELASCO SUAREZ"**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN:

**NEUROCIRUGIA**

PRESENTA:

**DR. JUAN SEBASTIAN LOPEZ CUESTA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: **DR. SERGIO GOMEZ LLATA ANDRADE**

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

ASESOR DE TESIS: **DR. SERGIO MORENO JIMENEZ**

COAUTORES: **DR. ALFREDO VEGA ALARCON**

**DR. JUAN BARGES COLL**

**DR. SAMUEL ROMERO VARGAS**



MÉXICO, D. F.

JULIO, 2009



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.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"  
SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA

DR. RICARDO COLIN PIANA.  
Director de Enseñanza

DR. SERGIO GOMEZ LLATA ANDRADE.  
Profesor titular de curso de Neurocirugía

DR. JUAN LUIS GOMEZ AMADOR.  
Tutor de la investigación

DR. SEBASTIAN LOPEZ CUESTA  
Residente del curso de Neurocirugía

## ÍNDICE

---

|                          |    |
|--------------------------|----|
| Resumen.....             | 3  |
| Abstract.....            | 5  |
| Antecedentes .....       | 6  |
| Objetivos .....          | 42 |
| Material y Métodos ..... | 43 |
| Resultados .....         | 46 |
| Discusión.....           | 54 |
| Conclusiones.....        | 57 |
| Bibliografía .....       | 58 |

### RESUMEN

#### OBJETIVO:

El objetivo de este estudio fue reportar los resultados de una serie de pacientes sometidos

a cirugía utilizando un abordaje transnasal endoscópico puro para el tratamiento de los adenomas de hipófisis, enfatizando los resultados de la función visual, endocrina y complicaciones.

#### **PACIENTES Y METODOS:**

Se revisaron pacientes que se sometieron a un abordaje transnasal endoscópico para el manejo de sus lesiones desde la implementación de la técnica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se realizó un estudio observacional descriptivo de reporte de casos para describir los resultados de los hallazgos clínicos, el grado de resección del tumor y las complicaciones relacionadas.

#### **RESULTADOS:**

Se incluyeron 57 pacientes que cumplieron los criterios de selección, 31 mujeres y 26 hombres. La edad entre 23 a 72 años (media de 44.5). Fueron 48 adenomas no funcionales y 9 funcionales (7 con acromegalia y 2 prolactinomas). La alteración de la agudeza visual y de los campos visuales se reportó en un 80.21% y 75.43% de los pacientes respectivamente. En el momento de ingreso hospitalario el 28.07% de los enfermos tenían ceguera legal. Algún tipo de alteración hormonal se presentó en 30 pacientes. El 36.84% de los pacientes mejoraron su función visual después de la cirugía. 71.42% y 50% de los enfermos con acromegalia y prolactinomas respectivamente, evidenciaron curación bioquímica en la valoración endocrinológica de seguimiento. Solo 13 pacientes no tuvieron compromiso del seno cavernoso, por lo que la exéresis total se logró en el 15.78%. 14.03% tuvieron algún tipo de sangrado posterior; 9 pacientes desarrollaron fístula transnasal de LCR, de los cuáles 5 requirieron una segunda intervención para su reparación. La mortalidad fue del 1.75%.

#### **CONCLUSIONES:**

El manejo de las lesiones sillaes en el INNN mediante la vía transnasal endoscópica es una buena alternativa para su tratamiento. Los resultados de las funciones visual y

endocrinológica son similares a los reportados en otras series, así como en el porcentaje de sus complicaciones. Es necesario un periodo de seguimiento mayor para establecer si los grados de remisión son equiparables a los de la cirugía estándar y una vez superada la curva de aprendizaje poder concluir si este abordaje debe ser considerado de primera elección.

**PALABRAS CLAVE:**

Abordaje transnasal endoscópico, adenoma de hipófisis, función visual, resultados.

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to report the results of a series of patients undergoing surgery using a pure endoscopic endonasal approach for the pituitary adenomas treatment, with emphasis in the outcomes of visual and endocrine functions and complications.

**PATIENTS AND METHODS:** We reviewed patients who underwent transnasal endoscopic resection of their lesions from technique establish at National Institute of Neurology and Neurosurgery. We made a descriptive observational study of case reports to describe the results of clinic findings, degree of gross removal and related complications.

**RESULTS:** There were 57 patients with the inclusion criteria, 31 females and 26 males; 48 non functioning adenomas, 7 growth hormone secreting and 2 prolactin secreting. Among 46 patients with visual deficit before surgery, 36.84% had improvement and 47.37% remain equal. Endocrinological cure was 71.42% and 50% for growth secreting and prolactin secreting tumors respectively. Due to 44 patients had cavernous sinus involvement the degree of gross total removal was 15.78%. The morbidity and mortality rates were 8.33% and 1.75% respectively.

**CONCLUSION:** The management of pituitary lesions at National Institute of Neurology and Neurosurgery by transnasal endoscopic approach is a good option of treatment. The visual and endocrine functions and complications are similar to the previous series. Long term follow up is necessary to establish if this approach is equivalent to the standard technique. The advantage of the endoscopic approach will make this technique the favored for future treatment of pituitary adenomas.

**KEY WORDS:** transnasal endoscopic approach, pituitary adenoma, visual function, outcomes.

## **ANTECEDENTES**

### **Anatomía de la región silla:**

La hipófisis es una glándula pequeña situada en la base del cráneo, en una pequeña cavidad del esfenoides, la silla turca. La silla turca está formada por un fondo y dos

vertientes. En la vertiente de la fosa hipofisaria se encuentra el surco del seno intercavernoso. Este surco transversal está limitado posteriormente por un saliente, también transversal, que es el vestigio de la soldadura de dos huesos: el basipreesfenoides y el basipostesfenoides, que representan el origen del cuerpo del esfenoides. Esta cresta de soldadura o sinostótica termina a cada lado en dos salientes más o menos aparentes según los sujetos, las apófisis clinoides medias. La vertiente posterior de la silla turca está formada por el dorso de la silla (lámina cuadrilátera). La cara posterior de esta lámina es una superficie rugosa, plana, inclinada inferior y posteriormente y que comunica con el clivus del occipital. El borde superior del dorso de la silla forma el reborde posterior de la silla turca y se prolonga a cada lado por un saliente llamado apófisis clinoide posterior. Sus bordes laterales presentan cada uno dos escotaduras, una superior, en relación con el nervio oculomotor, otra inferior, en relación con el seno petroso inferior (1).

La cara anterior del esfenoides forma parte del techo de la cavidades nasales y presenta: a) superiormente, el borde anterior de una lámina delgada, horizontal, el proceso etmoidal, que se articula con la lámina cribosa del etmoides. El proceso etmoidal rebasa el resto de la cara anterior y representa el tercio o la mitad anterior del yugo esfenoidal; b) una cresta media vertical, la cresta esfenoidal, que se une al borde posterior de la lámina perpendicular del etmoides; c) a cada lado de la cresta esfenoidal, un canal vertical cóncavo anteriormente, en el cual se ubica el orificio de entrada del seno esfenoidal, y d) una superficie anfractuosa lateral, excavada por hemiceldillas esfenoidales que se articulan con la cara posterior del laberinto etmoidal del etmoides y con la superficie esfenoidal de la apófisis orbitaria del palatino.

La cara inferior del esfenoides constituye la parte más posterior del techo de las cavidades nasales. Esta cara presenta en la línea media la cresta esfenoidal inferior. Su extremidad anterior, muy saliente, llamada pico del esfenoides, tiene continuidad con la cresta esfenoidal (1,2). La cresta esfenoidal inferior se articula con el canal comprendido



entre las alas del borde superior del vómer, pero la adaptación de ambas superficies no es perfecta entre los dos huesos y queda así entre ellos, en la línea media, un conducto esfenovomeriano medio comprendido entre el fondo del canal vomeriano y la arista de la cresta esfenoidal inferior. A cada lado de la cresta media se encuentra una superficie triangular, lisa, de base anterior, formada por la concha esfenoidal. Esta superficie triangular está limitada lateral y posteriormente por un saliente de la raíz de la lámina media de la apófisis pterigoides.

La hipófisis es un órgano pequeño: medio centímetro de altura, un centímetro de longitud y un centímetro y medio de anchura. Por los lados y por arriba, la hipófisis está en contacto con la duramadre. De esta manera, la hipófisis está separada de todas las formaciones que la rodean, excepto del hipotálamo, es decir, la parte del sistema nervioso que está encima de ella y con el que se encuentra en comunicación directa mediante un pedúnculo, llamado tallo hipofisario. A los lados de la hipófisis se encuentran los dos senos cavernosos, derecho e izquierdo, pequeños lagos de sangre venosa, aislados de la duramadre, que contienen formaciones anatómicas importantísimas: la arteria carótida interna y los nervios craneales oculomotor (III), troclear (IV), abducens (VI) y la raíces oftálmica y maxilar del nervio trigémino (V) (1,2).

La hipófisis está formada por dos partes completamente distintas una de otra: el lóbulo anterior y el lóbulo posterior. Entre ambos hay otro pequeño lóbulo, el medio. El lóbulo posterior es más pequeño que el anterior y se continúa hacia arriba para formar el infundíbulo, la parte de tallo hipofisario que comunica directamente con el hipotálamo. El infundíbulo está constituido por las prolongaciones de las células nerviosas que forman algunos de los núcleos hipotalámicos. El lóbulo posterior es propiamente tejido nervioso, por lo que también se le denomina neurohipófisis. El lóbulo anterior, de origen epitelial, tiene una estructura típicamente glandular: se le llama adenohipófisis (hipófisis glandular). El lóbulo anterior continúa también hacia arriba por su parte infundibular, constituyendo el

tallo hipofisario. El tallo hipofisario se une a la parte anterior del tuber cinereum, que es una porción prominente de la sustancia gris situada por delante de los cuerpos mamilares y por detrás de la comisura óptica.

La sangre arterial llega a la hipófisis a través de algunas pequeñas arterias que parten de las dos carótidas internas, que corren en el interior de los senos cavernosos, situados a los dos lados de la hipófisis. De la porción intracavernosa de las carótidas, salen una a cada lado, las arterias hipofisarias inferiores, que riegan predominantemente la neurohipófisis. Una vez que han salido de los senos cavernosos, poco antes del final de su recorrido, las arterias carótidas internas envían a la hipófisis otros vasos arteriales: las arterias hipofisarias superiores, tres o cuatro a cada lado. Estas riegan la hipófisis anterior y el tallo hipofisario. En el extremo superior de éste hay un rico plexo capilar que se origina tanto de las arterias hipofisarias superiores como de las arterias comunicantes posteriores. Esta red sanguínea se continúa hacia abajo, a lo largo del tallo hipofisario, en un sistema de pequeñas venas, llamado sistema portal hipotálamohipofisario que, al llegar a la hipófisis anterior, se abre en un nuevo conjunto de capilares. El sistema portal, con las dos redes de capilares, es de importancia fundamental en la fisiología de la hipófisis, al ser el puente de unión entre el hipotálamo y esta glándula y, a través de él, los llamados “factores de liberación” producidos por los núcleos hipotalámicos, alcanzan la hipófisis, estimulándola o frenándola en su secreción de hormonas.

La hipófisis posterior está formada por células fusiformes, los pituicitos, que constituyen el andamiaje de sostén del tejido nervioso y procesos neuronales y tiene tres componentes: el lóbulo neural (pars nervosa, infundíbulo) que queda por detrás de la silla turca, el tallo hipofisario o del infundíbulo que se extiende hacia el hipotálamo y la eminencia media o infundíbulo que es una estructura en forma de embudo del hipotálamo. La hipófisis posterior está formada por axones de células del núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo que terminan en la parte posterior de la glándula, adyacentes

a la red capilar. Estas terminaciones son el origen de las hormonas neuropeptídicas arginina-vasopresina (hormona antidiurética) y oxitocina que se almacenan en vesículas secretoras especiales (3).

La hipófisis anterior o adenohipófisis está recorrida por una fina red de capilares que trae la sangre desde el hipotálamo. Esta sangre contiene una serie de hormonas estimulantes o inhibitorias que controlan la secreción de las células neuroendocrinas de la adenohipófisis. Se pueden distinguir tres componentes: el lóbulo distal (pars distalis) que constituye la mayor porción de la glándula; el lóbulo intermedio y el lóbulo tuberal constituido por una capa de células que se extienden por el tallo hipofisiario.

La adenohipófisis contiene 5 tipos distintos de células, que segregan diferentes tipos de hormona:

- células somatotróficas, que producen la hormona del crecimiento
- células lactotróficas, que excretan prolactina
- células corticotróficas que excretan la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), la b-lipotrofina (b-LPH), la hormona  $\alpha$ -estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH) y la b-endorfina
- células tirotróficas que producen la hormona estimulante del tiroides (TSH)
- células gonadotróficas que excretan las hormonas gonadotróficas, la hormona estimulante del folículo, la hormona luteinizante

La hormona estimulante de los melanocitos (MSH) también es producida por las células situadas en la zona intermedia, entre la hipófisis anterior y posterior (3).

### **ADENOMAS DE HIPOFISIS:**

#### **Epidemiología:**

Los adenomas de hipófisis son tumores que surgen principalmente de la adenohipófisis (hipófisis anterior) y representan aproximadamente el 15% de las todas las neoplasias intracraneales, aunque su incidencia aumenta a un 27% si se consideran reportes de autopsia. Los tumores son clínicamente evidentes en 18 de cada 100000 habitantes. (4). Las lesiones silentes o clínicamente no funcionantes representan un tercio de todos los adenomas de hipófisis, siendo la mayoría de estos adenomas gonadotrofos. Son más comunes durante la tercera y cuarta décadas de la vida y afectan los dos sexos por igual (4).

### **Clasificación:**

Pueden ser clasificados de varias formas, así por su tamaño en microadenomas, aquellos que miden menos de 1 cm de diámetro y macroadenomas los que tienen más de 1 cm de diámetro; por su función endócrina como funcionantes o secretores y no funcionantes o inactivos; por su apariencia en el microscopio de luz como cromóforos, acidófilos y basófilos, aunque esta última clasificación es de uso limitado (5,6).

### **Presentación clínica:**

Los efectos más comunes de una masa silla son la pérdida visual (macroadenomas) y cefalea (macroadenomas o microadenomas). Aunque la cefalea es de presentación común y generalmente la razón que lleva a la realización de un estudio de imagen como la resonancia magnética, existe la falsa percepción de que una lesión pequeña no puede causar cefalea. El espacio silla es muy pequeño y cualquier tamaño de lesión puede causar o exacerbar la cefalea. Desafortunadamente no existen características específicas de la cefalea que nos indiquen una lesión hipofisaria; los pacientes pueden reportar dolor frontal, temporal, occipital o retroocular.

Adicionalmente a la evaluación por efecto de masa, hallazgos históricos comunes de las lesiones hipofisarias incluyen disminución de la libido y/o disfunción eréctil en los

hombres, menstruación irregular o amenorrea en mujeres en el periodo premenopáusicas, y fatiga (por deficiencia hormonas tiroideas, cortisol u hormona de crecimiento) (7).

Crisis convulsivas son raramente atribuidas a un adenoma de hipófisis y un número pequeño de pacientes se presenta con apoplejía pituitaria y más raramente los tumores invasores se presentan con rinorrea de LCR. Los adenomas no funcionantes representan un tercio de todos los adenomas y la mayoría de estos son adenomas gonadotrofos que no causan síntomas endócrinos y se manifiestan por efecto de masa cuando han alcanzado un tamaño considerable para provocar déficit neurológico. Mientras que los tumores funcionantes suelen dar síntomas tempranos causados por el efecto fisiológico de exceso de hormonas que ellos secretan. (5,8). Los prolactinomas representan el 30% de todos los tumores pituitarios; los tumores secretores de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y los secretores de hormona de crecimiento (GH) el 15 y 20% respectivamente, y los secretores de hormona tirotrófina (TSH) el 1% (9-11).

Entre el 70 y 90% de los pacientes con macroadenomas hipofisarios tienen deficiencias en una o más hormonas en el tiempo de presentación. La frecuencia es mucho más baja en el caso de los microadenomas. La deficiencia más común involucra GH y gonadotropinas, pero clínicamente importantes son las deficiencias de ACTH y TSH que también ocurren (12).

Los pacientes con acromegalia experimentan síntomas de la enfermedad aproximadamente 7 años antes del diagnóstico; su historia incluye agrandamiento de las manos, pies y huesos faciales, dolor de las articulaciones, apnea del sueño, sudoración excesiva y marcas en la piel. Estos cambios son graduales y por eso no son notados por el paciente o miembros de su familia o son atribuidos al envejecimiento (7).

Pacientes con síndrome de Cushing usualmente se presentan con ganancia de peso (excepto unos pocos pacientes que realizan ejercicio vigoroso y pueden no tener ganancia de peso), fatiga, dificultad para conciliar el sueño, irritabilidad, depresión, pérdida de la

memoria, déficit de concentración, debilidad muscular, fracturas óseas u osteoporosis. Desarrollo o empeoramiento de diabetes en pacientes controlados, desarrollo o empeoramiento de la hipertensión arterial en pacientes previamente tratados son hallazgos comunes en el síndrome de Cushing.

Diabetes insípida es rara en un paciente con adenoma de hipófisis (2%), sin embargo puede ocurrir en pacientes con craneofaringiomas, quistes de la bolsa de Rathke o enfermedades infiltrativas (hipofisitis linfocitaria, sarcoidosis, linfoma o tumor metastásico), a causa de que estos desórdenes frecuentemente involucran el tallo hipofisario y/o el hipotálamo, el sitio de producción de la hormona antidiurética (vasopresina). Historia de diuresis frecuentes, particularmente nicturia (cada 1 a 2 horas) en un paciente con lesión silla es clínicamente diagnóstica. Ocasionalmente está indicada una prueba formal de deprivación de agua con administración de vasopresina, siendo aconsejable realizarla con el paciente hospitalizado por seguridad del mismo (7,10).

Cuando causan efecto de masa, generalmente se da con los tumores no funcionantes. De los adenomas funcionantes los prolactinomas son los más probables de crecer lo suficiente como para provocar efecto de masa. Los pacientes se presentan con cefaleas, síntomas y signos producidos por la compresión de estructuras cercanas, así hemianopsia bitemporal por compresión al quiasma óptico, puede también haber disminución de la agudeza visual. El compromiso de la glándula hipófisis resulta en grados variables de hipopituitarismo como hipotiroidismo, hipoadrenalismo, hipogonadismo, diabetes insípida o hiperprolactinemia. La compresión al seno cavernoso da alteraciones de los nervios en él contenidos (III, IV, V1, V2 y VI); la oclusión del seno produce proptosis y quemosis y el encasillamiento de la arteria carótida puede dar estrechamiento discreto aunque la oclusión completa es rara. Alrededor del 5% de los adenomas hipofisarios son invasores, su curso clínico es variable, crecen a tamaños gigantes (más de 4 cm) y tienen un comportamiento más agresivo. Generalmente se presentan por compresión del aparato óptico dando

hemianopsia y pérdida visual progresiva, déficit de los músculos extraoculares por invasión al seno cavernoso, la extensión suprasillar puede obstruir el agujero de Monro y producir hidrocefalia, la invasión a la base de cráneo puede provocar obstrucción nasal o fístula de LCR; exoftalmus por invasión orbitaria y compromiso del drenaje venoso (7).

Varios pacientes con lesiones sillaes pueden presentarse íntegros en la examinación física. Excepciones incluyen pacientes con acromegalia, síndrome de Cushing u hombres con hipogonadismo. Hallazgos clínicos de acromegalia incluyen rasgos faciales toscos como nariz, labios, lengua y mandíbula (prognatismo) agrandados, aumento del espacio entre los dientes, manos y pies agrandados y palmas sudorosas. En pacientes con síndrome de Cushing los signos incluyen plétora facial, redistribución de la grasa supraclavicular, grasa cervical posterior, acantosis nigricans, acné, hirsutismo, adelgazamiento de la piel, equimosis y estrías violáceas en la piel, sin embargo este último solo se presenta en el 50% de los pacientes y su ausencia no excluye el diagnóstico. En pacientes con Cushing avanzado, es evidente la debilidad muscular de los brazos y piernas, dificultando al paciente subir escaleras. Hombres con hipogonadismo pueden tener testículos pequeños y blandos, disminución del pelo del cuerpo y la barba indicando déficit de testosterona de largo tiempo. Arrugas finas de la piel de la cara son características y es más común con deficiencias de testosterona y hormona de crecimiento. Galactorrea a la expresión puede ser un signo de elevación de los niveles séricos de prolactina, pero su ausencia no excluye la presencia de hiperprolactinemia (7).

Los adenomas funcionantes secretan una de las siguientes hormonas:

1. prolactina (PRL): prolactinomas, que secretan prolactina y causan el síndrome amenorrea-galactorrea (Forbes-Albright) en mujeres, impotencia en hombres e infertilidad en ambos.
2. hormona adrenocorticotropa (ACTH), que puede causar enfermedad de Cushing o síndrome de Nelson.

3. hormona de crecimiento (GH): causa acromegalia en los adultos y en el periodo prepuberal (antes del cierre epifisiario) produce gigantismo.
4. tirotrófina (TSH): produce tirotoxicosis,
5. gonadotropinas (LH o FSH): no producen síndrome clínico.

Numerosos sistemas de clasificación anatómica de los adenomas han sido utilizados, basados en los estudios de imagen, pero las más útiles son la de Hardy-Vezina y la de Knosp.

Clasificación de Hardy-Vezina para adenomas hipofisarios (13):

| <b>Grado</b>    | <b>Descripción</b>  |
|-----------------|---|
| I               | Tumores menores de 10 mm con silla turca normal o focalmente erosionada.      |
| II              | Tumores mayores de 10 mm con silla turca agrandada                            |
| III             | Perforación focal del piso de la silla turca                                  |
| IV              | Perforación difusa del piso de la silla turca                                 |
| V               | Diseminación por vía del líquido cefaloraquídeo y/o hematógena                |
| <b>Estadios</b> | <b>Descripción</b>  |
| 0               | Sin extensión suprasillar   |
| A               | Extensión suprasillar sin deformidad del III ventrículo                       |
| B               | Extensión suprasillar con obliteración del receso anterior del III ventrículo |
| C               | Extensión suprasillar con elevación del piso de III ventrículo                |
| D               | Extensión intracraneal a la fosa anterior, media o posterior                  |
| E               | Invasión al seno cavernoso  |

Clasificación de Knosp (14) para adenomas que invaden el seno cavernoso:

| <b>Grado</b> | <b>Descripción</b>   |
|--------------|--|
| 1            | Espacio del seno cavernoso respetado   |
| 2            | La lesión sobrepasa la línea tangencial intercarotídea medial del seno cavernoso                                     |
| 3            | Se extiende más allá de la línea intercarotídea medial, pero no sobrepasa la línea intercarotídea tangencial externa |
| 4            | Sobrepasa la línea intercarotídea tangencial externa   |
| 5            | Totalmente encasillada la arteria carótida interna   |

### **Evaluación:**

La evaluación de un paciente con adenoma de hipófisis incluye una historia clínica y examen físicos detallados, poniendo especial atención en signos y síntomas de hiperfunción o hipofunción endocrina, déficit de campos visuales y déficit de nervios craneales. Es indispensable una valoración oftalmológica y endocrina completas con test



endocrinos especiales si lo amerita, evaluación radiográfica con tomografía computada (TAC) o resonancia magnética (IRM), esta última es más útil en describir las características anatómicas de la lesión y cuando se evalúa por recurrencia. Radiografías simples de cráneo también pueden ayudar a definir la anatomía de la silla turca y del seno esfenoidal, sobre todo cuando se planea una cirugía transepto esfenoidal. Angiografía cerebral es en ocasiones utilizada para la valoración de las arterias carótidas paraselares (7).

### **Consideraciones Anatómicas por IRM:**

Los hallazgos de las imágenes por resonancia magnética (IRM) frecuentemente proveen un indicio para el tipo de lesión, pero la confirmación de su origen puede ser únicamente confirmados bioquímicamente o por examinación histopatológica del tejido con inmunohistoquímica apropiada. Una lesión hipointensa en la IRM sin contraste que demuestra menos realce que el tejido hipofisario normal tras la administración de gadolinio incrementa la sospecha de un adenoma de hipófisis. Si además se observa el tamaño de los senos paranasales aumentado y un diploe engrosado, este hallazgo es sugestivo de acromegalia. Una glándula difusamente agrandada, realzando homogéneamente con el contraste que involucra el tallo hipofisario es frecuentemente visto en pacientes con enfermedad infiltrativa como hipofisitis linfocitaria, sarcoidosis o carcinoma metastásico. Aunque adenomas hipofisarios grandes pueden invadir el seno cavernoso y encasillar la arteria carótida interna, ellos usualmente no afectan el tamaño de la arteria. Antes, un estrechamiento de la arteria carótida puede ocurrir con tumores como los meningiomas o metástasis u ocasionalmente un cordoma. Infiltración extensa del clivus sugiere un cordoma del clivus. Lesiones exclusivamente quísticas son encontradas en pacientes con quistes de la bolsa de Rathke o un quiste aracnoideo. Los adenomas de hipófisis y los craneofaringiomas pueden tener tanto componente sólido y quístico, sin embargo quistes múltiples en particular en la región suprasillar son más sugestivos de un craneofaringioma.

Un vacío de señal en la silla puede corresponder a un aneurisma carótido-cavernoso, y una angiografía es necesaria para su confirmación.

### **Consideraciones endocrinas:**

La evaluación de la hipersecreción hormonal debe ser obligatoria y puede ser realizada ambulatoriamente. Con excepción de la enfermedad de Cushing, el diagnóstico puede ser hecho usando test en sangre. Usualmente se miden los niveles de prolactina, cortisol, ACTH, GH, IGF-1, TSH, T4, FSH, LH y testosterona, que son adecuados para medir tanto hiper o hipoproducción.

### **Hiperprolactinemia:**

Los prolactinomas representan el 30% de los adenomas hipofisarios y el 50 a 60% de los tumores funcionantes (15). Pueden causar disfunción reproductiva y sexual y efecto de masa local resultando en compromiso visual e hipopituitarismo (16).

En un paciente con un macroadenoma (10 mm) y un nivel sérico de PRL elevado, es necesario determinar si la hiperprolactinemia es secundaria al fenómeno causado por la interferencia con el transporte de dopamina, un inhibidor de la secreción de prolactina, a través del tallo hipofisario, o si el tumor está produciendo PRL. En un paciente con un macroprolactinoma verdadero el nivel sérico de prolactina es usualmente 200 ng/ml o mayor. Un problema con la evaluación de la prolactina es cuando la detección está en el límite superior, usualmente entre 180 a 200 ng/ml. Si la muestra no está diluida, el valor puede ser mal interpretado y reportado como 200 ng/ml, cuando en realidad con una dilución adecuada el nivel real es 2000 ng/ml o mucho mayor, resultando en un diagnóstico equivocado de adenoma no funcionante con hiperprolactinemia secundaria.

Cuando el tumor ha invadido el seno cavernoso, el nivel sérico de PRL puede ser de varios miles de nano gramos por mililitro. Un nivel sérico de PRL falsamente bajo (25-150 ng/ml) en el contexto de un prolactinoma gigante e invasivo es conocido como “efecto anzuelo” y se requiere de un alto índice de sospecha (17, 18,19).

Debido a que la primera línea de tratamiento para un prolactinoma es la terapia médica con agonistas de la dopamina, un mal diagnóstico y cirugía inapropiada pueden luego convertirse en un problema.

**Enfermedad de Cushing:** representa el 80% de todos los casos de síndrome de Cushing. Varios órganos son afectados y la tasa de mortalidad si no son tratados es 50% a 5 años (20).

El diagnóstico de síndrome de Cushing es hecho por la medición de nivel de cortisol urinario libre en 24 horas o nivel de cortisol salival elevado en la noche. Un nivel sérico de cortisol tomado aleatoriamente, aún si está elevado no es adecuado para evaluar la producción de cortisol promedio debido a que el nivel de cortisol sérico elevado puede ser resultado del estrés de la punción venosa. Niveles de cortisol urinario elevados en conjunción con un nivel sérico elevado o no suprimido de ACTH requieren una evaluación para determinar el origen de ACTH, un tumor hipofisiario o un tumor neuroendocrino ectópico, que más comúnmente provienen del pulmón o páncreas. Tradicionalmente el test de supresión con altas dosis de dexametasona ha sido usado para discriminar entre un síndrome de Cushing dependiente de la hipófisis o por tumor ectópico. Desafortunadamente, este test produce una gran cantidad de falsos positivos y falsos negativos. El test más confiable para distinguir entre las entidades citadas es una muestra sanguínea tomada del seno petroso inferior con administración de hormona liberadora de corticotropina. La precisión de este test se aproxima al 100%, pero tiene el inconveniente de que se requiere de un radiólogo intervencionista experimentado, ya que la canulación del seno petroso inferior puede ser difícil.

La remisión de la enfermedad es definida por un nivel de cortisol libre en orina de 24 horas normal, un nivel sérico de cortisol en la mañana normal o subnormal, la regresión de los hallazgos clínicos y el cese del crecimiento del tumor (21).

**Acromegalia:** es causada por una secreción excesiva de hormona de crecimiento. La incidencia anual promedio de acromegalia es aproximadamente 3.3 por millón y la prevalencia es aproximadamente 60 por millón (22). Los adenomas que secretan GH representan el 20% de todos los adenomas y aproximadamente 75% de los adenomas productores de GH son macroadenomas. La mortalidad de la acromegalia no tratada es dos a tres veces mayor que la población general, pero con la reducción apropiada de la hiperproducción de GH, ésta se normaliza (22).

Un nivel sérico elevado de IGF-1 es adecuado para diagnosticar un adenoma productor de hormona de crecimiento (GH), lo que resulta en acromegalia. La IGF-1 es producida primariamente por el hígado en respuesta a la GH y es un indicador promedio de la producción de GH. Un nivel de GH único puede aparecer “normal” debido a que la hormona es liberada en pulsos, lo cual varía considerablemente minuto a minuto. Un nivel de GH normal no excluye el diagnóstico de acromegalia. Aproximadamente 20% de los pacientes con acromegalia tienen concomitantemente hipersecreción de PRL. Se debe obtener un nivel sérico de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) en todo paciente con hiperprolactinemia, debido a que los tratamientos de elección de estos dos desórdenes difieren: la terapia médica es la primera elección para un prolactinoma mientras que la cirugía es la primera opción de tratamiento para la acromegalia. Aunque la mayoría de pacientes con acromegalia tienen hallazgos clínicos obvios de producción excesiva de GH, en pacientes en quienes del inicio de la enfermedad es reciente, pueden aparecer saludables y estar asintomáticos, por lo que se enfatiza la importancia de la medición de IGF-1. La prueba definitiva para la acromegalia es un test de glucosa oral (OGTT) en el cual la glucosa sanguínea y los niveles de GH son medidos cada 30 minutos por 2 horas. La falta de disminución del nivel de GH a menos de 1 ng/ml es diagnóstico de acromegalia. Este test es también de gran valor cuando se realiza en periodo postoperatorio para evaluar si la resección fue completa y si hay necesidad de terapia adicional.

**Adenomas no funcionantes:** representan el 30% de los tumores hipofisarios (23). La mayoría de estos tumores no causan hipersecreción hormonal clínica (24). Típicamente son muy grandes y causan hipopituitarismo o pérdida visual por la compresión regional. Al contrario de los adenomas secretores, no hay terapia médica disponible para estos tumores. El crecimiento de los adenomas no funcionantes causa pérdida visual bitemporal e hipopituitarismo y ocasionalmente se presentan súbitamente secundarios a hemorragia o infarto (apoplejía) (25).

La evaluación de la función endócrina es requerida para determinar la pérdida de la función hormonal.

En la examinación histológica la mayoría de los adenomas no funcionantes son clasificados como tumores gonadotrópicos. Sin embargo solo una minoría de pacientes tiene elevaciones de las hormonas gonadotrópicas LH y FSH y su subunidad. Niveles séricos de LH, FSH y su subunidad pueden ser un marcador tumoral verdadero en la situación de que una o más de estas hormonas estén elevadas. Si el nivel de una o más de estas hormonas está elevado preoperatoriamente, estas deben ser medidas luego de la exéresis de la lesión para evaluar el resultado de la cirugía y también deber durante el periodo de seguimiento para determinar recurrencia.

**Adenomas productores de Hormona Estimulante de la Tiroides:** es el tipo más raro de adenoma de hipófisis, el cual causa hipertiroidismo. Manifestaciones clínicas de hipertiroidismo incluyen palpitaciones, temblor, pérdida de peso, dificultades para dormir, diarrea y sudoración. Las pruebas diagnósticas son el nivel sérico de T4 libre elevado en el cuadro de un nivel de TSH aumentado o no suprimido. Este diagnóstico es particularmente importante debido a las complicaciones quirúrgicas potenciales, sobre todo arritmias si el paciente no tratado adecuadamente antes de la cirugía (7).

**Hipopituitarismo:** el diagnóstico de deficiencia hipofisaria puede frecuentemente ser hecho al realizar un examen de sangre simple y por evaluación clínica para diabetes insípida. Los

adenomas de hipófisis, quistes de la bolsa de Rathke, craneofaringiomas y lesiones infiltrativas, frecuentemente causan hipogonadismo, especialmente si la lesión es grande. Una historia menstrual en una mujer premenopáusicas es suficiente para evaluar la función gonadal. Los hombres frecuentemente se reportan con libido disminuida y/o disfunción eréctil. Un nivel sérico de testosterona disminuido junto con un nivel de LH bajo o normal es diagnóstico de hipogonadismo secundario. Un nivel sérico de cortisol matutino bajo es indicativo de insuficiencia adrenal secundaria y la necesidad de reemplazo con esteroides. La evaluación de las reservas de ACTH requiere una prueba de estimulación. Prácticamente ésta es realizada luego de la cirugía, pero el paciente debe recibir un régimen de un glucocorticoide durante y luego de la cirugía con evolución completa en una fecha posterior. Un nivel sérico de T4 libre bajo es diagnóstico de hipotiroidismo secundario (el nivel de TSH generalmente es normal). Si el nivel de T4 libre es bajo, entonces está indicado el reemplazo de hormona tiroidea (4,7).

#### **Tratamiento:**

Existen varias opciones de tratamiento para los adenomas de hipófisis:

- Tratamiento médico: los medicamentos usados incluyen agonistas de la dopamina como bromocriptina, pergolide y cabergolide, los cuales están recomendados en la mayoría de casos de prolactinomas; análogos de la somatostatina como el ocreótide para el manejo de la acromegalia; antagonistas de la serotonina, entre estos la ciproheptadina para el tratamiento de la enfermedad de Cushing; inhibidores de la producción de cortisol como ketoconazol y mitotane; medicación antiinflamatoria como dexametasona.
- Radiación: sus indicaciones incluyen pacientes con co-morbilidades, edad avanzada, recurrencia, compromiso de estructuras neurovasculares. Generalmente no es el tratamiento preferido para los adenomas no funcionantes, acromegalia o

enfermedad de Cushing. Sus modalidades son la radioterapia convencional, radioterapia estereotáctica fraccionada y la radiocirugía.

- Tratamiento quirúrgico: indicado en los siguientes casos:
  1. prolactinomas con:
    - A. niveles de prolactina de menos de 500 ng/ml
    - B. prolactina de más de 500 ng/ml con falla del tratamiento médico
  2. enfermedad de Cushing primaria
  3. acromegalia: la cirugía es el tratamiento inicial recomendado.
  4. macroadenomas:
    - A. prolactinomas
    - B. adenomas no funcionantes que causan síntomas por efecto de masa por su gran tamaño.
    - C. adenomas que elevan el quiasma en ausencia de alteraciones visuales o endocrinas debido a la posibilidad del daño del aparato óptico.
  5. deterioro de neurológico o visual agudo y rápido: puede presentarse por isquemia del quiasma, hemorragia o infarto del tumor (apoplejía pituitaria) (26,27).
  6. para obtener tejido para diagnóstico histopatológico.

#### **Generalidades del Tratamiento Quirúrgico:**

El objetivo de la cirugía es remover el tumor, aliviar el efecto de masa, mejorar las anormalidades visuales, reducir la hipersecreción hormonal a niveles normales y preservar la función hipofisaria normal. La remoción de una lesión hipofisaria por un neurocirujano experimentado ofrece la mejor posibilidad de lograr estos objetivos, lo cual es mucho más factible con lesiones pequeñas. En realidad la cirugía es muy efectiva en aliviar el efecto de masa; sin embargo la mayoría de pacientes que alojan lesiones grandes requerirán

tratamientos adicionales para producir remisión hormonal y prevenir el recrecimiento del tumor residual. La mayoría requerirán terapia de reemplazo hormonal para restablecer el balance hormonal normal (7).

### **Terapia de Radiación:**

El objetivo de la terapia es la resolución de la endocrinopatía y eliminar el crecimiento posterior de la lesión. Ya se citaron las indicaciones de cada modalidad terapéutica de acuerdo al tipo de adenoma. La recurrencia tumoral (8-40% a 10 años) o un nuevo crecimiento del tejido residual ocurren principalmente cuando el tumor se extiende hacia el seno cavernoso o la región suprasillar. La terapia de radiación es usada en estos casos de recurrencia o puede ser usada profilácticamente luego de la resección si en el estudio de neuroimagen postoperatorio existe evidencia de tumor residual. Leksell fue el primero en describir en 1951 la radiocirugía estereotáctica (SRS) como una herramienta para realizar *“una destrucción a cráneo cerrado de un blanco intracraneal usando radiación ionizante”* (28).

En 1968 Leksell fue el primero en usar el Gamma Knife en el tratamiento de un paciente con adenoma de hipófisis. Tradicionalmente, la radioterapia ha sido dada en una manera fraccionada, con una dosis estándar de 1.8 a 2 Gy por fracción diariamente. En contraste, la SRS es un nuevo método, ahora más comúnmente usado en el cual dosis menores o una dosis única de radiación es entregada con niveles más altos de conformidad y selectividad.

### Técnicas Radioquirúrgicas:

Diferentes técnicas e instrumentos han sido desarrollados para entregar radiación ionizante a regiones intracraneales específicas mientras se evita el tejido cerebral sano vecino. Al aplicar radiación a los tumores hipofisarios, el reto más grande es destruir el tejido neoplásico mientras se preserva el aparato óptico y el tejido hipofisario sano. Se han usado el Gamma Knife, acelerador lineal y la radiocirugía de protones, todos con buenos



resultados. La localización del blanco intracraneal es realizada usando tanto resonancia magnética o tomografía computada. Esto permite la planeación precisa de los isocentros, dosis de radiación, fraccionamiento, regiones a proteger y dosis de distribución (29).

### **Tratamientos específicos:**

#### **Adenomas hipofisarios no funcionantes:**

Contrario a los adenomas funcionantes, no hay terapia médica efectiva disponible para estos tumores. El agrandamiento de un adenoma no funcionante causa déficit visual bitemporal e hipopituitarismo, y ocasionalmente adenomas grandes pueden presentarse súbitamente secundarios a apoplejía (25).

El tratamiento de primera elección por lo tanto es la cirugía transesfenoidal (5, 24, 30). Luego de la cirugía hay una mejoría de la visión en un 80% de los pacientes. Si hay mejoría aún con tumor residual en los estudios de imagen, es mejor mantener al paciente en observación antes de considerar la radioterapia.

La radioterapia es aplicada como un tratamiento adyuvante debido a la tendencia de recrecimiento tumoral luego de la resección. Greenman y colegas (31) demostraron que la presencia de extensión tumoral preoperatoriamente hacia el seno cavernoso y extensión suprasillar postoperatoriamente fueron predictores independientes de recrecimiento. La radiación es dada comúnmente cuando hay un remanente grande de tumor o si el residual está pegado al quiasma óptico y el recrecimiento podría causar compromiso visual. La radioterapia fraccionada convencional, logra tasas de control local tumoral sobre el 90% por lo que permanece siendo una buena opción (32). Recientemente las técnicas estereotácticas han sido usadas para permitir una entrega más precisa de una dosis alta de radiación a un blanco, en una dosis única (SRS) o en dosis múltiples fraccionadas (SRT), con resultados satisfactorios, logrando una supervivencia libre de progresión a 5 años cerrada al 90% (32, 33, 34, 35, 36,37).

El seguimiento se realiza con estudios de imagen, tomografía computada o resonancia magnética y con controles endocrinológicos para valorar la función hormonal.

### **Acromegalia:**

El tratamiento está encaminado a normalizar la secreción de GH, erradicar el tumor, preservar la función hipofisaria normal y manejar las complicaciones asociadas. Los tratamientos incluyen cirugía transesfenoidal o craneotomía, farmacoterapia, radiación o una combinación de terapias.

### Criterio de curación:

Pacientes que están controlados tienen un valor de GH  $< 1 \mu\text{g/L}$  durante la prueba de tolerancia con glucosa oral, IGF-1 normalizados para la edad y sexo e inactividad clínica (38). Pacientes inadecuadamente controlados tienen un nadir de GH  $< 1 \mu\text{g/L}$  durante la prueba o IGF-1 incrementado e inactivos clínicamente. Pacientes pobremente controlados tienen un nadir de GH  $> 1 \mu\text{g/L}$  durante la prueba o IGF-1 aumentada y tienen enfermedad activa clínicamente (38).

### Cirugía:

La adenomectomía transesfenoidal por un neurocirujano experimentado es un procedimiento seguro y representa el tratamiento de primera elección para la mayoría de pacientes con acromegalia (39,40). Un abordaje transcraneal es a veces requerido para pacientes con tumores grandes y extensión suprasillar o parasillar importante. Los tumores sillaes o suprasillares pueden ser removidos transesfenoidalmente por un abordaje sublabial, transeptal o endonasal directo usando endoscopio o microscopio. Procedimientos guiados con un arco en C, tomografía computada o resonancia magnética pueden ser usados para orientar al cirujano durante la resección. Algunos cirujanos colocan un drenaje lumbar e instilan solución salina para ayudar a manipular la extensión suprasillar. Se requiere de anestesia general y se utilizan las posiciones supina o semisedente.

La reducción de las concentraciones plasmáticas de GH puede ser lograda dentro de las primeras horas después de la operación (36,39). IGF-1 plasmático es reducido o normalizado varios días o semanas después, acompañado de una reducción en las cefaleas, edema de los tejidos blandos y los niveles de glucosa sanguínea (39). Series quirúrgicas que usan los nuevos criterios para remisión bioquímica son pocos. En un estudio de 103 pacientes, con un periodo de seguimiento de 1 a 30 años luego de la cirugía transesfenoidal, 54% lograron remisión bioquímica a largo plazo (> de 10 años) usando los criterios antiguos de una muestra de GH al azar de  $< 2.5 \mu\text{g /L}$  o nadir de GH luego de OGTT  $< 2.5 \mu\text{g /L}$  e IGF-1 normal (41). Microadenomas representan solamente el 20 a 25% de todos los casos de acromegalia, y debido a que el 75 a 80% de los tumores son macroadenomas con tasas de curación de aproximadamente el 60%, el 40% restante de los pacientes requerirán tratamiento adicional. La eficacia y seguridad a corto y largo plazo de una segunda cirugía transesfenoidal para la recurrencia no ha mostrado tasas de éxito elevadas y al contrario altas tasas de complicaciones, por lo que este procedimiento debe ser reservado para pacientes que no responden a otras formas de terapia o con compromiso visual progresivo a pesar de la terapia médica (46).

#### Terapia Médica:

Debido a que en el momento del diagnóstico el 60% de los pacientes con acromegalia tienen macroadenomas, haciendo por lo tanto la resección quirúrgica completa casi imposible, varios neuroendocrinólogos sugieren el tratamiento médico la primera elección en pacientes que no tienen deterioro visual (7), sobre todo para curar o controlar las complicaciones de la acromegalia como son la falla cardíaca, el síndrome de apnea del sueño y la diabetes mellitus. Esta opinión es controversial con la de varios otros neuroendocrinólogos que mantienen la postura de la exéresis quirúrgica como primera línea y manejo médico y radioterapia como tratamientos complementarios. Autores de estudios pequeños no controlados aseguran que la terapia médica preoperatoria con análogos de la

somatostatina pueden mejorar los resultados quirúrgicos, sin embargo no han sido evaluados rigurosamente en estudios prospectivos (7).

Hay 3 clases de fármacos usados para tratar la acromegalia: agonistas de la dopamina, análogos de la somatostatina y bloqueadores de los receptores de GH. Ninguno de estos medicamentos destruye el tumor, sino que controlan el problema.

Recientes avances en el tratamiento médico de la acromegalia incluyen antagonistas de los receptores de GH e inyecciones de depósito de liberación lenta de análogos de la somatostatina (octreotide y lanreotide) (43).

#### *Análogos de la somatostatina:*

La somatostatina es producida en el cerebro y en varios tejidos periféricos y es un inhibidor de la proliferación celular y secreción de GH (44). Los análogos de primera generación tienen una vida media de 2 horas, mayor que la hormona natural pero requieren la administración subcutánea de al menos tres veces al día. Estos reducen los niveles de GH e IGF-1 en un 50 a 70% de los pacientes y normalizan el IGF-1 en aproximadamente el 30% de los pacientes luego de la cirugía fallida (45). La supresión máxima de GH es lograda en 2 horas y usualmente tarda 6 horas. Una disminución en el tamaño del tumor (25-50%) ocurre en 20 al 47% de los pacientes con acromegalia en la terapia con octreotide a largo plazo. El tratamiento preoperatorio por 8 a 12 semanas encoge los macroadenomas en un 40% aproximadamente, pero si esto afecta el resultado quirúrgico es controversial. Por el contrario, el riesgo quirúrgico en pacientes con complicaciones cardíacas y metabólicas es mejorado luego de la administración de octreotide a corto plazo. Nuevas formulaciones de análogos de la somatostatina han extendido la duración de su acción, éstos administrados en una inyección intramuscular única (10-40 mgs cada 28 días), con una eficacia similar y mejor tolerabilidad (45). Estas preparaciones son caras y requieren una técnica de reconstitución meticulosa antes de la inyección. El alivio de los síntomas es observado inmediatamente luego de empezar con las inyecciones y antes de que los

niveles séricos de GH hayan disminuido. Los efectos adversos relacionados con la administración a largo plazo de octreotide son relativamente menores e incluyen dolor en el sitio de inyección, calambres abdominales y esteatorrea media. Esto puede ser por una alteración de la tolerancia a la glucosa y lodo biliar.

Los análogos de la somatostatina están indicados en pacientes con macroadenomas quienes tienen enfermedad persistente luego de la cirugía transesfenoidal, como tratamiento interino en pacientes que están esperando los efectos totales de la radiación y como tratamiento preoperatorio para mejorar la condición médica del paciente. También pueden ser tratamiento de primera línea en pacientes que rehúsan a la cirugía o aquellos con problemas médicos severos que contraindica la cirugía o quienes no fueron curados por la operación (46). Pacientes con bajo riesgo pueden reconsiderados para cirugía si su condición médica mejora luego de 3 a 6 meses de tratamiento con octreotide.

#### *Agonistas de los receptores de Dopamina:*

Agonistas de la dopamina como bromocriptina están indicados en tumores mixtos que secretan GH y PRL, lo cual ocurre en 30 a 40% de los pacientes con acromegalia. Estos tumores tienen gran sensibilidad a la bromocriptina que los adenomas productores de GH puros. Pueden presentarse efectos adversos como náusea, vértigo e hipotensión. La bromocriptina ha sido efectiva en reducir los niveles de GH e IGF-1 en solamente el 20% de los pacientes, con una normalización de solamente el 10%. Los agonistas de la dopamina de nueva generación de larga acción como el cabergolide y quinagolide son más efectivos y mejor tolerados (7).

#### *Antagonistas de los receptores de GH:*

La dimerización del receptor de la GH es un prerrequisito para la generación de la acción de la GH. Pegvisomant es una proteína antagonista del receptor de GH mutante que se une al receptor y bloquea la dimerización. Es altamente efectivo antagonizando la acción de GH y es un inhibido potente de la producción de IGF-1. Los antagonistas de GH no

actúan en el tumor hipofisario y tienen el riesgo potencial del incrementar la secreción de GH y el posible crecimiento tumoral debido a la pérdida de la retroalimentación negativa de IGF-1 circulante. Los resultados tempranos, sin embargo sugieren que no incremento significativo en los niveles de GH o la aceleración del crecimiento del tumor a un año de seguimiento (43).

#### Radioterapia:

Actualmente, el rol de la SRS en acromegalia es para tratamiento de pacientes en quienes la cirugía falló o como tratamiento de primera línea en pacientes renuentes a operarse o aquellos con contraindicación médica para la cirugía transesfenoidal. El mayor riesgo de la SRS es el daño por radiación a las vías visuales. Esto puede ser obviado limitando la dosis de radiación al quiasma óptico a <10 Gy. En contraste las estructuras neuronales y vasculares en el seno cavernoso son menos radiosensibles, permitiendo una entrega de una dosis ablativa al tumor con invasión al seno cavernoso. La SRS induce remisión más rápidamente que la radioterapia fraccionada (47,48). La radioterapia convencional generalmente es entregada en dosis de 1.6 a 1.8 Gy en cada fracción, 4 a 5 veces por semana, por 5 a 6 semanas, a un total de 45 a 59 Gy. Hay una rápida disminución de los niveles de GH en los 2 primeros años, seguido por una tasa más lenta de disminución subsecuentemente. Concentraciones de GH menores de 5 µg /L son logradas en el 80% de los pacientes, pero solamente después de 10 a 15 años y unos pocos pacientes son curados aún luego de este largo de tiempo si se aplican los criterios actuales. Estudios con Gamma Knife demuestran la normalización de los niveles de GH en el 40% de los pacientes a un año de seguimiento y en 96% de los casos observados a 24 meses (48).

#### Monitorización Postoperatoria y Manejo:

Luego de la cirugía los niveles de GH e IGF-1 deberían ser evaluados, si son normales, el paciente puede ser seguido anualmente. Pacientes con enfermedad persistente deben ser tratados con análogos de la somatostatina con monitorización de los niveles hasta que la dosis sea optimizada y con seguimiento cada 6 meses. Si los niveles de GH permanecen incrementados a pesar de dosis máxima de octreotide, entonces se puede intentar terapia combinada con agonistas de la dopamina. La radioterapia debe ser considerada cuando la terapia médica falla en lograr remisión bioquímica. Una colonoscopia es recomendada en todos los pacientes en el momento del diagnóstico y luego cada 3 a 5 años si se encuentran pólipos.

### **Prolactinomas:**

El objetivo del tratamiento de un prolactinoma es normalizar los niveles séricos de PRL y remover el tumor. Los agonistas de la dopamina son el tratamiento de elección, logrando este objetivo en más del 90% de los pacientes. La cirugía está reservada cuando la terapia médica falla o si ésta no es tolerada (49).

### Tratamiento Médico:

Los agonistas de la dopamina bromocriptina y cabergolide son muy efectivos en normalizar los niveles séricos de PRL, encoger el tumor y restaurar la función gonadal. El cabergolide es más costoso que la bromocriptina, pero es más efectivo y mejor tolerado por el paciente. Se debe realizar valoración de la función visual, endócrina y por imagen a las 6 semanas de iniciado el tratamiento y una vez que los niveles se normalicen se debe realizar monitorización anual (7, 50,51).

### Cirugía:

La efectividad y seguridad del tratamiento médico ha limitado la necesidad de cirugía. En general el abordaje transesfenoidal es útil y con morbi-mortalidad bajas. Se debe considerar un abordaje transesfenoidal extendido cuando el tumor se extiende más allá de los confines de la silla turca, o la craneotomía cuando la extensión supratentorial es

importante. Los niveles de PRL y el tamaño tumoral predicen el resultado de la cirugía, siendo los porcentajes de cura menores cuando el tumor es grande y los niveles de PRL son superiores a 200 ng/mL (52,53). La cirugía raramente es curativa para este tipo de tumores y es reservada para pacientes que no toleran la terapia médica, cuando ésta es inefectiva o en pacientes que no desean tratamiento médico por largo tiempo (54). El tratamiento médico preoperatorio altera la consistencia del tumor, haciendo la exéresis más complicada (55), sin embargo la cito reducción puede realzar la eficacia del tratamiento médico o disminuir el tamaño del blanco cuando se considera tratamiento radioquirúrgico (29,53).

#### Radioterapia:

Es una opción para pacientes en quienes fallaron tanto la terapia médica como la cirugía y puede ser la primera opción en pacientes que se rehúsan al tratamiento médico a largo plazo o la cirugía (56,57). Existe el riesgo de hipopituitarismo y puede haber un efecto radio protector de la terapia con agonistas dopaminérgicos, por lo esta terapia debe ser suspendida temporalmente durante el tratamiento radioquirúrgico (55). La cura luego del tratamiento es lograda en 52% de los pacientes y mejoría es observada en 28% (57).

#### **Enfermedad de Cushing:**

Las opciones terapéuticas incluyen la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Sin embargo la resección microquirúrgica es la mejor opción debido a su alta probabilidad de cura luego de la cirugía y la baja incidencia de complicaciones.

#### Cirugía:

La cirugía transesfenoidal es la terapia de elección, logrando una tasa de cura del 70 al 80%, con una recurrencia del 13 al 25% (58,59). La remisión es lograda en 70 a 94% de los pacientes con microadenomas y 45 a 58 % con macroadenomas. La recuperación clínica luego de la remisión toma al menos 6 meses y a veces un año o más. Se debe



realizar la exploración completa de la glándula desde un seno cavernoso al otro y desde el tubérculo sillar hacia el clivus.

En ocasiones puede ser difícil de encontrar el tumor, por lo que se requiere de exploración usando incisiones horizontales o verticales en la glándula e incluso explorar la hipófisis posterior. Dado que ningún paciente con Cushing requiere de la administración de corticoesteroides, los resultados de la cirugía pueden ser evaluados inmediatamente después de la misma midiendo los niveles de cortisol plasmático y cortisol libre urinario en orina de 24 horas.

Si no se logra la remisión, se deben reconsiderar el diagnóstico y si no hay duda de que la causa tiene su origen en la hipófisis, entonces está indicada la reexploración inmediata. Alternativamente algunos consideran que la reexploración puede ser diferida y recomendar la radiocirugía o la radioterapia estereotáctica. El síndrome de Nelson post adrenalectomía puede ocurrir, terapia de radiación a la hipófisis debe también ser realizada (60).

Factores de pronóstico negativo incluyen enfermedad de Cushing severa, rápidamente progresiva, tumores invasivos y macroadenomas.

#### Radioterapia:

Como con los otros tipos de adenomas funcionantes, debe ser considerada como un tratamiento adyuvante. Varios tipos de radioterapia han sido usados. Estrada y cols. (61) reportaron una tasa de remisión del 83% con radioterapia convencional. En una revisión del uso de SRS para adenomas hipofisarios, Laws y cols. (62) examinaron 22 estudios para enfermedad de Cushing y encontraron 10 pacientes con al menos 2 años de seguimiento, la cura endocrinológica fue del 17 al 83%. Catinetti y cols. (63) reportó una tasa de remisión del 40% con Gamma Knife, con un seguimiento promedio de 54 meses.

### Terapia Médica:

A la fecha ningún medicamento ha probado efectividad en el manejo de la enfermedad de Cushing y la quimioterapia se utiliza como tratamiento adyuvante en casos de enfermedad resistente. Los agentes farmacológicos trabajan mediante 3 mecanismos generales de acción:

#### *Compuestos Neuromoduladores:*

Modulan la liberación de corticotropina desde un tumor hipofisario, en general no son muy efectivos en controlar la enfermedad de Cushing, entre estos están la bromocriptina, ciproheptadina, somatostatina y ácido valproico (64).

#### *Inhibidores de la esteroidogénesis:*

Reducen los niveles de cortisol por actividad adrenolítica o inhibición enzimática directa. Incluyen mitotane, metirapone, ketoconazol y aminoglutatimida. En general el ketoconazol es el mejor tolerado de estos medicamentos y es efectivo como monoterapia en aproximadamente el 70% de los pacientes (65,66).

#### *Antagonistas de los glucocorticoides:*

Bloquean la acción del cortisol en su receptor. Su uso es limitado a estudios de investigación en pacientes con secreción de ACTH ectópica y en un paciente con enfermedad de Cushing (67).

#### *Rosiglitazona:*

Reduce la secreción de cortisol, disminuye la ACTH plasmática y normaliza los niveles de cortisol urinario libre en 30 a 60 días luego de su administración en pacientes con enfermedad de Cushing, por lo que puede ser efectivo como tratamiento crónico, aunque necesita más investigación (68).

## TRATAMIENTO QUIRURGICO

Aunque los adenomas de hipófisis son efectivamente tratados a través de una ruta extracraneal mínimamente invasiva, como es el caso del abordaje transesfenoidal y sus variaciones, las indicaciones para esta cirugía han cambiado con el tiempo y el refinamiento de las técnicas quirúrgicas, así como de acuerdo a la evaluación de resultados y experiencias. Gracias a los avances tecnológicos que llevaron al refinamiento de la técnica transesfenoidal y el advenimiento de la ruta endonasal mínimamente invasiva tanto con el uso del microscopio (69,70) o el endoscopio (71, 72,73), este abordaje es usado en 98% de los casos de adenomas hipofisarios. Por otro lado, el progreso paralelo en la biología molecular, radiobiología y el mejor entendimiento de la fisiología y la neuropsicofarmacología llevaron al advenimiento de tratamientos complementarios.

Hoy se conoce que tumores hipofisarios invasivos son muy difíciles de curar sin importar el tipo de abordaje empleado, debido a que la remoción de cada fragmento de tumor es frecuente imposible. En caso de tumores extensos, alternativas válidas a la ruta transcraneal son el abordaje transesfenoidal extendido o el abordaje transesfenoidal en dos tiempos (74). El compromiso visual no indica la necesidad de una operación transcraneal como pensó Cushing en algún momento (75).

El tratamiento quirúrgico se ha centrado en alcanzar los siguientes objetivos:

1. normalizar el exceso de secreción hormonal
2. preservación o restauración de la función hipofisaria normal
3. eliminar el efecto de masa
4. preservación o restauración de la función neurológica normal
5. prevenir la recurrencia tumoral
6. lograr un diagnóstico histológico completo
7. obtener tejido para estudios científicos

La cirugía transcraneal para adenomas de hipófisis actualmente tiene muy pocas indicaciones y solo está reservada para: 1) tumores con invasión intracraneal extensa; 2) tumores con desarrollo suprasillar asimétrico, particularmente si están involucrados vasos mayores; 3) adenomas en forma de reloj de arena; 4) tumores suprasillares que no pueden ser removidos a través de una ruta transesfenoidal; 5) resonancia magnética preoperatoria que muestra una consistencia firme del adenoma ; 6) la falta de neumatización del seno esfenoidal (tipo conchal) y 7) presencia de patología tumoral o vascular coexistente (76,77,78,79,80,81,82).

### **Cirugía Keyhole en el tratamiento de los tumores sillaes:**

Innovaciones en los abordajes y técnicas cerebrovasculares y de base de cráneo, el desarrollo de la terapia endovascular, la neurocirugía estereotáctica y funcional, el avance en la cirugía espinal y el amplio uso del endoscopio en un sinnúmero de procedimientos son pocos de los ejemplos que demuestran cómo el repertorio neuroquirúrgico ha crecido en los últimos años. Dentro del campo de la región silla, el siglo XX vio el desarrollo y difusión de las técnicas transesfenoidales en preferencia sobre los abordajes transcraneales y el siglo XXI es testigo del auge de las técnicas endonasales directas mínimamente invasivas sobre los abordajes sublabial o transeptal (70, 83, 84, 85, 86, 87).

Razonablemente los abordajes transesfenoidales para el tratamiento de las lesiones de la región silla pueden ser considerados una cirugía keyhole: una ruta extracraneal a través de una cavidad natural llena de aire (seno esfenoidal) y una apertura relativamente pequeña en la base de cráneo (craneotomía en el piso silla) permiten al cirujano alcanzar segura y efectivamente las lesiones en esta región. El progreso en las técnicas diagnósticas de imagen, sistemas de neuronavegación intraoperatorias y el uso tanto del microscopio o el endoscopio para visualizar el campo quirúrgico a través de la ruta endonasal ha permitido hacer de este procedimiento menos invasivo. Sin embargo aún hay varios horizontes a

explorar en este campo y los abordajes transesfenoidales extendidos se usan cada vez con mayor frecuencia para patologías que antes eran tratadas por una ruta transcraneal (84, 85,86, 87,88).

De igual manera estos avances tecnológicos han permitido el refinamiento de las técnicas transcraneales, desde el tiempo de las craneotomías fronto-temporales o abordajes subfrontales bilaterales (generalmente inadecuados para la remoción del componente intrasillar), al uso de la craneotomías pterional, supraorbital o transglabellar integradas al uso del endoscopio (microcirugía asistida por endoscopía) o con el endoscopio como única herramienta para explorar el campo quirúrgico (89). Durante los últimos 40 años, hemos asistido a la reducción progresiva en el tamaño de las incisiones de la piel y las craneotomías, hasta el advenimiento de la cirugía keyhole, para evitar manipulaciones innecesarias y exuberantes, que es un concepto fundamental en la microneurocirugía moderna, llevándonos hacia craneotomías cada vez más pequeñas (90) y a abordajes transesfenoidales cada vez más extendidos.

En contraparte está el concepto de cirugía keyhole usado por Yasargil (1967), el mismo que no está en relación al tamaño de la apertura ósea, sino en el contexto de las microtécnicas que son usadas para efectuar manipulaciones quirúrgicas en espacios pequeños a lo largo de las vías de líquido cefaloraquídeo (LCR). Por lo tanto el tamaño de la craneotomía es decidido de acuerdo a la necesidad: *“tan pequeña como sea posible, tan grande como sea necesaria, pero cosméticamente óptima”* (91).

### **Abordaje Transesfenoidal:**

Representa el procedimiento más común para tratar lesiones intrasillares, particularmente adenomas de hipófisis (92). Fue inicialmente descrito por Schloffer en 1907 usando un acceso superolateral, nasoetmoidal y modificado luego por Harvey Cushing (93)

quien diseñó la ruta sublabial; más tarde abandonó este procedimiento a favor de la cirugía transcraneal. En la década de los 60', Gerald Guiot y Jules Hardy refinaron la operación usando un microscopio quirúrgico y guía fluoroscópica, mejorando grandemente los resultados.

El éxito del abordaje transesfenoidal como un abordaje altamente versátil está sólidamente basado en lo siguiente: 1) es la ruta menos traumática a la silla turca; 2) evita la retracción cerebral y no crea cicatrices visibles; 3) provee una excelente visualización de la glándula hipófisis y patología relacionada; 4) ofrece menor morbilidad y mortalidad comparadas con el procedimiento transcraneal y 5) acorta la estancia hospitalaria.

Las guías clásicas han cambiado profundamente por varias razones: 1) mejor visualización y definición preoperatoria de la lesión (IRM); 2) mejor orientación para el cirujano durante el procedimiento transesfenoidal (sistemas de neuronavegación); 3) control intraoperatorio del campo quirúrgico durante la remoción de la lesión (IRM intraoperatoria); 4) visión más amplia del campo quirúrgico y alrededor de la silla (endoscopio) y 5) eficacia de las terapias adyuvantes (terapia médica y radiocirugía).

Los abordajes transesfenoidales extendidos representan procedimientos estándar en varios centros y efectuados con microscopio asistidos por endoscopio con el endoscopio solo, incluyen: al plano esfenoidal para lesiones en la línea media suprasillar (tales como craneofaringiomas, quistes de la bolsa de Rathke y meningiomas del tubérculo silla) y fístula de LCR de la base craneal anterior (86,88,94,95,96,97,98,99); a la región clival para cordomas y tumores epidermoides prepontinos y al compartimento parasillar (86,100) para adenomas de hipófisis invasivos, cordomas, etc.

### **Cirugía Transesfenoidal Endoscópica**

La neuroendoscopía fue implementada un siglo atrás para la cirugía de los plexos

coroides en pacientes con hidrocefalia; su evolución fue discreta con reportes esporádicos en la literatura. Con el advenimiento de los sistemas de derivación ventrículo peritoneales, el entusiasmo general por la endoscopia declinó. En años recientes son pocos los neurocirujanos que continúan expandiendo su uso. Los avances en la cirugía endoscópica fueron acompañados por el desarrollo concomitante de los lentes del endoscopio, los sistemas de imagen, los accesorios para aplicaciones neuroquirúrgicas y los instrumentos compatibles con los sistemas de estereotaxia o de guía por medio de imagen computada.

Aunque Guiot y colegas fueron los primeros en reportar el uso de un endoscopio en una cirugía sublabial transesfenoidal en 1963, su uso común se da con el desarrollo del equipamiento neuroendoscópico disponible comercialmente en los últimos años. El uso inicial del endoscopio en cirugía sinusal se dio en Europa tres décadas atrás y en Estados Unidos hace dos décadas. Rápidamente reemplazó a la cirugía sinusal convencional por ser más funcional (101), incorporándose al abordaje transesfenoidal, en un inicio para biopsias simples de lesiones en la región selar, hasta su utilidad como asistencia a la técnica quirúrgica microscópica y como cirugía endoscópica sola, ya que facilita el uso de una ruta endonasal en cirugía hipofisaria. El abordaje endonasal fue reportado por primera vez por Hirsch en 1909, quien efectuó su primera cirugía en Viena al alcanzar la región silla en varios tiempos (102). Luego convirtió la cirugía endonasal a la transeptal submucosa, debido al miedo sobre todo de infección. Posteriormente la vía endonasal fue retomada en 1987 por Griffith y Veerapen, quienes insertaron un retractor transesfenoidal a través de la vía nasal natural hasta el rostrum esfenoidal para una cirugía hipofisaria microscópica más tarde surgieron reportes avalando esta ruta con una tasa baja de complicaciones (103).

La cirugía transnasal endoscópica utiliza una ruta endonasal hacia el rostrum esfenoidal y una esfenoidotomía anterior de 1 a 1.5 cm de tamaño; la naturaleza física del

endoscopio permite el fácil acceso a la silla, con una visión panorámica amplia y visión hacia ángulos ocultos para el microscopio, además del mecanismo de acercamiento. Esta técnica puede ser aplicada a cualquier lesión dentro de 2 cm aproximadamente de la línea media de la base de cráneo, desde la crista galli anteriormente hasta el foramen magno posteriormente (70, 71, 72, 73, 83,86, 102, 104, 105, 106,107).

La evaluación preoperatoria es igual a la que se realiza para todo las lesiones sillaes, incluyendo valoración de la anatomía pertinente mediante los estudios de imagen y estudio oftalmológico, otorrinolaringológico y endocrinológicos completos.

Las indicaciones quirúrgicas son similares a las de la cirugía transesfenoidal microscópica convencional, y de ser necesario también se puede realizar un abordaje extendido para la remoción de porciones suprasillares extensas del tumor (85, 86,94). De igual manera las reoperaciones por esta ruta son relativamente fáciles de realizar.

### **Ventajas ópticas de un endoscopio (102):**

#### *Vista panorámica amplia:*

Mientras el microscopio provee una visión amplificada de una porción pequeña de la silla a través de un corredor estrecho limitado por el retractor transesfenoidal, un endoscopio puede entrar físicamente dentro del seno esfenoidal y proveer una visión panorámica amplia con capacidad de acercamiento. El microscopio brinda una visión tubular paralela, en tanto que el endoscopio muestra una visión angulada amplia y divergente. Esta visión panorámica es especialmente útil en las cirugías de tumores hipofisarios ya que permite una visualización anatómica excelente de la pared posterior del seno esfenoidal, por lo que el uso del fluoroscopio no es necesario en la gran mayoría de los casos. Sin embargo es necesario reconocer que la visión endoscópica da un efecto de “ojo de pez” con la máxima magnificación en el centro y una relativa contracción en la



periferia.

#### Visión con lentes angulados:

Los lentes del endoscopio permiten una visualización hacia las esquinas de la región suprasillar, así como hacia el seno cavernoso. Esto requiere de instrumentos quirúrgicos especialmente diseñados, así como destreza operatoria para los lentes de 0, 30 y especialmente para el de 70 grados. Los endoscopios angulados visualizan las esquinas de silla turca, la región suprasillar y los lados desde un seno cavernoso al otro; un endoscopio de fibra óptica puede ser utilizado a veces para rutas curvadas.

#### Acercamiento interno:

Cuando se realiza la resección de tumor silla, se puede realizar un acercamiento hacia las áreas silla y suprasillar quedando más próximos al blanco quirúrgico, incluso llegando a la cavidad tumoral, lo que realiza la magnificación.

#### **Ventajas físicas de un endoscopio:**

Los endoscopios pueden ser divididos en dos categorías: flexibles de fibra óptica y rígidos de lentes. El número de fibras en los endoscopios de fibra óptica va desde 10000 hasta 50000 en los nuevos modelos en desarrollo. Por esto la calidad de la imagen es inadecuada para cirugía hipofisaria. Los endoscopios de lentes (3 y 4 mm) brindan una imagen de gran calidad con lentes de 0, 30 y 70 grados. La configuración de los lentes en el tope del endoscopio, permite la navegación a través de espacios anatómicos estrechos y elimina la necesidad de retraer traumáticamente un corredor tubular recto. La incisión quirúrgica, disección septal submucosa y la remoción del septo nasal son innecesarias por lo que tampoco se requiere el taponamiento postoperatorio; la descarga sanguínea es mínima y por lo tanto mayor confort del paciente en el periodo postquirúrgico.

El procedimiento al igual que con los demás abordajes, requiere del conocimiento anatómico riguroso, del empleo de instrumental quirúrgico especialmente diseñado para endoscopia y destreza adquirida en técnicas endoscópicas.

El manejo postoperatorio es similar al de la técnica convencional, con la ventaja de mayor confort del paciente y de no requerir taponamiento nasal, por lo que la estancia hospitalaria se acorta.

#### Resultados quirúrgicos:

Los resultados operatorios en las diversas series son igual de buenos, comparados con las técnicas convencionales. De un estudio de 200 pacientes sometidos a cirugía endoscópica (102), 160 tuvieron adenomas de hipófisis, 37 siendo microadenomas y 123 macroadenomas. De los 90 pacientes que tuvieron adenomas no funcionales, en el 79% se logró una exéresis completa. De 38 pacientes con prolactinomas, el 66% normalizaron sus niveles de prolactina en el postoperatorio. 72% de 18 pacientes con enfermedad de Cushing, normalizaron sus niveles de cortisol luego de la cirugía. 85% de los pacientes con acromegalia normalizaron sus niveles de IGF-1. En esta serie el largo de estancia hospitalaria fue menor a 1 día en el 75% de los pacientes.

#### Complicaciones:

La complicación más común con el abordaje transnasal endoscópico es la fístula de líquido cefaloraquídeo, la cual puede ocurrir intraoperatoriamente o en forma retardada postoperatoriamente. Si durante la cirugía hay evidencia de fístula, se debe colocar un injerto de grasa abdominal y la pared anterior de la silla es reconstruida con hueso autólogo o una malla de titanio. Generalmente las fístulas se presentan en forma tardía, y si estas no paran en forma espontánea o son abundantes de inicio se debe realizar una reparación inmediata endoscópicamente sin demora para prevenir procesos infecciosos. El uso de un

drenaje lumbar también es una medida para tratar la fístula de LCR.

Diabetes insípida es otra complicación que puede prolongar la estancia hospitalaria, sin embargo la mayoría de veces es transitoria y no amerita manejo. Otra complicación es el hipocortisolismo en pacientes con Cushing, por lo que la terapia con corticoides debe ser estrechamente monitorizada. La hiponatremia es otra complicación se observa de manera tardía, la misma se debe tratar con el paciente hospitalizado, pues puede llegar a ser sintomática con náusea, vómito o incluso alteración del estado de alerta.

Epistaxis masiva también puede ocurrir pocos días a 2 semanas postoperatorias; la causa más común es una lesión de la arteria septal posterior. Este puede ser fácilmente reparado con electrocoagulación. El daño a la arteria carótida puede presentarse con cualquier abordaje transesfenoidal, si esto se produce se requiere de taponamiento seguido de intervención endovascular.

*Ventajas de la técnica endonasal endoscópica:*

- Menor discomfort para el paciente o dolor ya que se obvia la necesidad de taponamiento nasal.
- No requiere incisiones sublabiales ni de transfixión nasal.
- Se minimiza la posibilidad de complicaciones dentales, gingivales o sinusales.
- Se conserva la anatomía fisiológica sinusal normal por ser una técnica mínimamente traumática.
- En adición a las ventajas ópticas ya descritas, puede mejorar los resultados promedio de la cirugía.
- Con el uso del abordaje transnasal endoscópico extendido el cirujano devasculariza el tumor desde su polo inferior, evitando maniobras de disección o tracción de las estructuras neurovasculares que se encuentran rechazadas superiormente por el

tumor.

- El endoscopio permite al cirujano ver más allá de la vista microscópica.

Desventajas de la técnica endoscópica:

- Calidad menor de las imágenes generadas por el monitor en 2 dimensiones.
- Desarrollo inadecuado de los instrumentos quirúrgicos disponibles comercialmente.
- Falta de un entrenamiento endoscópico formal a los neurocirujanos en formación.

Conclusiones:

La cirugía transnasal endoscópica es útil para el tratamiento de los adenomas de hipófisis y en general para varias lesiones en la línea media de la base de cráneo.

Es necesario que la técnica endoscópica sea parte del armamentario del neurocirujano.

Aunque los tumores en esta localización son altamente vascularizados, y la preocupación surge por tener sangrados en un espacio tan reducido de trabajo, la mayoría son de origen venoso y son fáciles de controlar.

Inicialmente el tiempo operatorio puede ser mayor, sin embargo este se irá reduciendo conforme avance la curva de aprendizaje.

## **OBJETIVOS**

### **a) Objetivo Principal:**

- Describir los resultados de la cirugía transnasal endoscópica en el tratamiento de los adenomas de hipófisis en los pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

## **b) Objetivos Secundarios:**

- Describir los resultados de la función visual tras la exéresis de los adenomas de hipófisis mediante el abordaje transnasal endoscópico.
- Describir los resultados endócrinos luego de la resección de los adenomas de hipófisis mediante el abordaje transnasal endoscópico.
- Describir las complicaciones más frecuentes observadas en los pacientes sometidos a resección transnasal endoscópica de los adenomas de hipófisis.

## **METODOLOGIA**

### **a) DISEÑO:**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de reporte de casos.

### **b) POBLACION Y MUESTRA:**

La población y muestra la constituyeron 57 pacientes con diagnóstico de adenoma de hipófisis que fueron operados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía mediante abordaje transnasal endoscópico y que cumplieron los criterios de selección.

### **c) MATERIALES Y METODOS:**

Los números de registro de los pacientes fueron identificados del libro de diagnósticos de egreso obtenidos en el departamento de epidemiología. Posteriormente se obtuvieron los expedientes en el departamento de Archivo Clínico y se revisaron los mismos. Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos realizada en el programa Microsoft Office Excel 2007 recopilándose las siguientes variables: edad, sexo, cirugía previa (transcraneal o transepto esfenoidal estándar), días de estancia intrahospitalaria, agudeza visual y campos visuales preoperatorios y

postoperatorios en cada ojo, estatus hormonal pre y postoperatorio, clasificación del tumor de acuerdo a las escalas de Hardy-Vezina y Knosp, dimensiones del adenoma en IRM, grado de exéresis como total o parcial, complicaciones postoperatorias como sangrado, fístula de LCR, diabetes insípida, neuroinfección, en caso de presentarse, manejo de la fístula de LCR, modalidad de tratamiento complementario y por último la intensidad del tumor en la secuencia de T1 de la IRM.

Finalmente los resultados se transcribieron al software SPSS versión 16 para el análisis estadístico. Los pacientes que fueron operados mediante abordaje transnasal endoscópico que no contaron con todos los parámetros de valoración no fueron considerados en este estudio.

**d) CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO:**

• **Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico de adenoma de hipófisis que fueron operados por vía transnasal endoscópica.
2. Pacientes con estudios prequirúrgicos completos: resonancia magnética de cráneo simple y con contraste, tomografía axial computada de senos paranasales, valoración oftalmológica que incluya medición de la agudeza visual con la cartilla de Snellen en la escala 20/20 y de los campos visuales (Goldman); consulta otorrinolaringológica que no contraindique el procedimiento y valoración endocrinológica completa en base al perfil hormonal.
3. Pacientes con valoración postoperatoria durante el seguimiento en la consulta externa, que cuenten con resonancia magnética de cráneo con enfoque en la región

sillar con contraste, medición de agudeza visual y campos visuales por Neurooftalmología, perfil hormonal completo y consulta por Endocrinología.

- **Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes sin el estudio pre quirúrgico completo.
2. Pacientes sin la valoración postoperatoria completa.

## **PARAMETROS DEL ESTUDIO**

### **1.- CLINICOS**

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

### **2.- NEURORADIOLOGICOS**

- Tomografía computada de senos paranasales.
- Imagen por Resonancia Magnética de cráneo.
- Tomografía axial computada de cráneo.

### **3.- LABORATORIO**

- Perfil Hormonal.
- Electrolitos séricos.
- Citoquímico y cultivo de LCR.

## RESULTADOS

Se incluyeron 57 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión operados por vía transnasal endoscópica pura para la resección de sus adenomas de hipófisis, de los cuáles 26 (45.6%) fueron hombres y 31 (54.4%) mujeres (**Gráfico 1**). Las edades oscilaron entre los 23 y 72 años con una media de 44.52 años (**Gráfico 2**). Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Gráfico 1

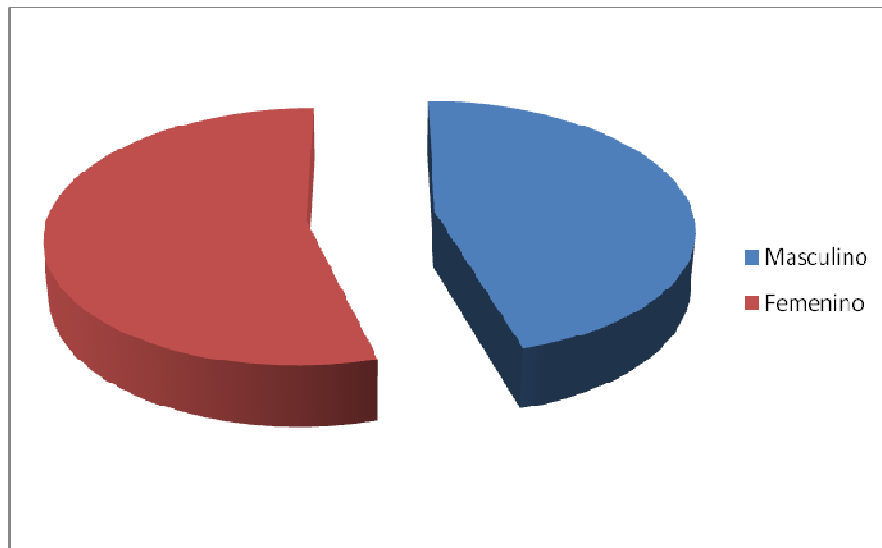


Gráfico 2

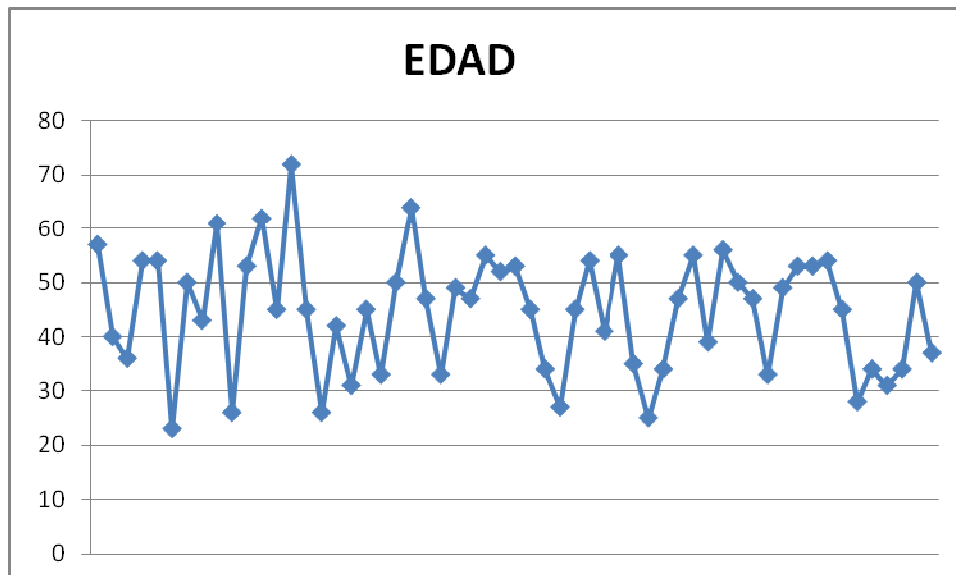




Tabla 1

| Hallazgo                         | N° Pacientes   |
|----------------------------------|----------------|
| N° total de pacientes            | 57             |
| Sexo: femenino/masculino (radio) | 31/26 (1.19/1) |
| Cirugía Previa                   | 10             |
| Transcraneal                     | 4              |
| TSE                              | 6              |
| Adenomas no funcionantes         | 48             |
| Adenomas funcionantes            | 9              |
| Adenomas secretores GH           | 7              |
| Adenomas secretores PRL          | 2              |
| Tumores sin compromiso del SC    | 13             |

El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 17.7 días, con un rango de 4 a 90 días. Estancias intrahospitalarias mayores se registraron en pacientes que tuvieron complicaciones graves, como el caso del paciente con 90 días quien tuvo hemorragia subaracnoidea difusa y un hematoma en el tallo cerebral, por lo que requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos.

Los pacientes se presentaron principalmente con compromiso de la función visual; el 80.21% de los enfermos tuvieron alguna alteración de la agudeza visual y el 75.43% en los campos visuales. En el momento del ingreso al hospital el 28.07% (16 pacientes) tenían ceguera legal, definida como una agudeza visual de 20/400 o peor en las cartillas de Snellen en la escala 20/20 (**Gráfico 3**). Se registraron los resultados de la agudeza visual y los campos visuales en cada ojo. La comparación de la valoración pre y postoperatoria demostró una mejoría del 36.84% y 35.08% para el ojo derecho y el izquierdo respectivamente; la agudeza permaneció sin cambios en el 47.37% en el ojo derecho y en 49.13% en el ojo izquierdo. Hubo empeoramiento en el 15.79% para los dos ojos (**Gráficos 4,5**).

Gráfico 3:

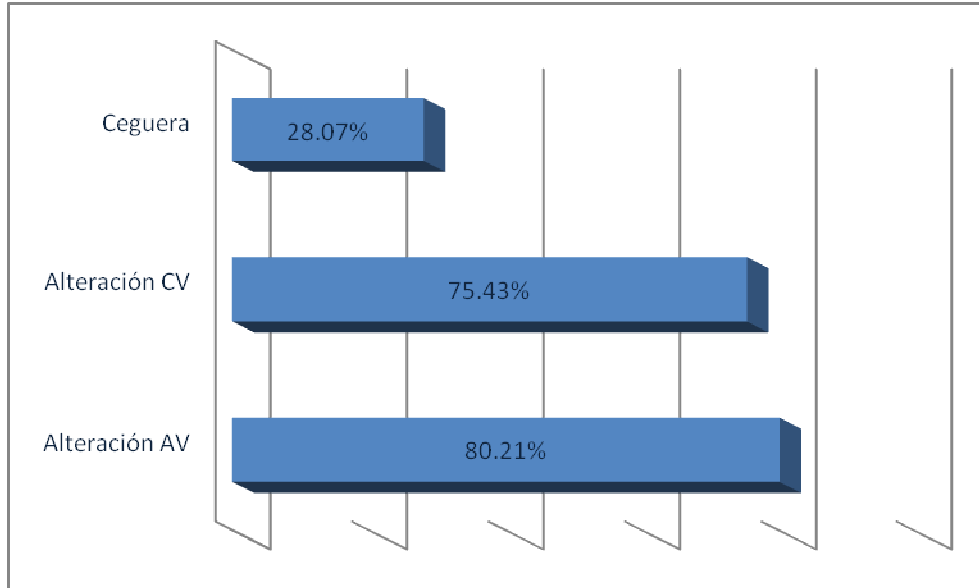


Gráfico 4: Resultados AV ojo derecho

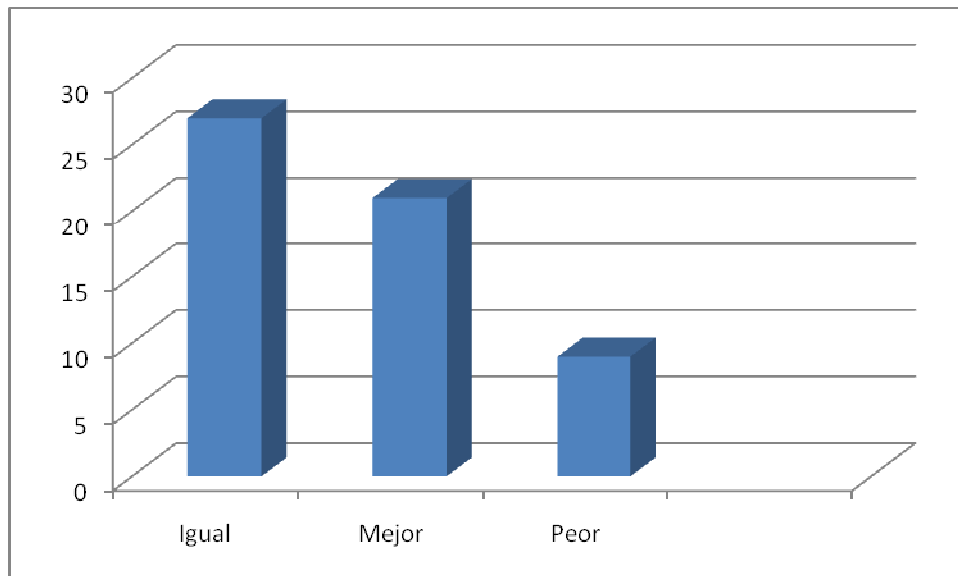
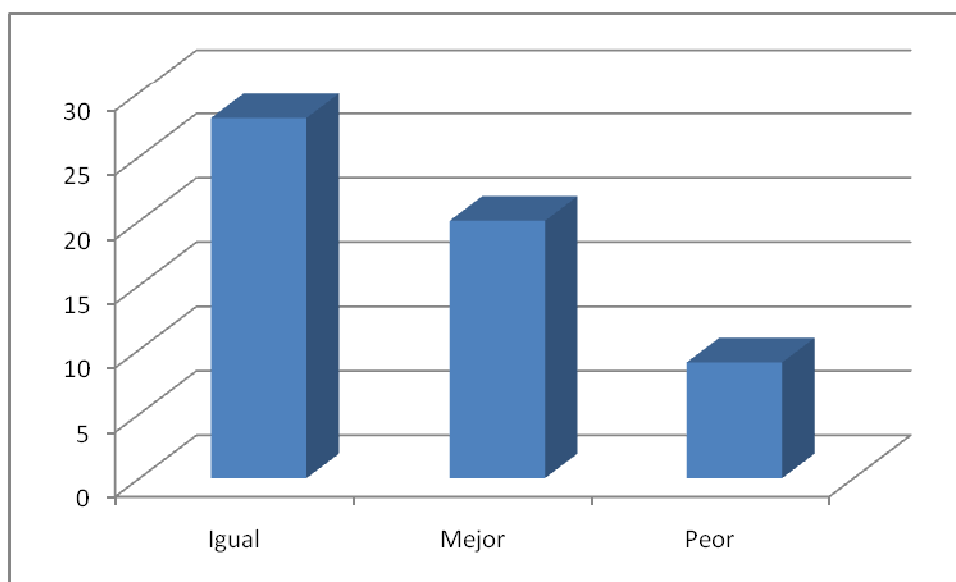


Gráfico 5: Resultados AV ojo izquierdo



En cuanto a los campos visuales, la afección principal fue la hemianopsia temporal, 26 en el lado derecho y 27 en el izquierdo (**Tabla 2**). Posterior a la cirugía 18 pacientes mejoraron sus campos visuales y 34 se mantuvieron igual, lo que representa el 91.2% de los enfermos. Solo 6 empeoraron.

Tabla 2: Alteración preoperatoria de los campos visuales.

| Campos Visuales  | Ojo Derecho | Ojo Izquierdo |
|------------------|-------------|---------------|
| Normal           | 14          | 16            |
| Escotoma central | 3           | 4             |
| Cuadrantanopsia  | 3           | 1             |
| Hemianopsia      | <b>26</b>   | <b>27</b>     |
| Isla nasal       | 8           | 4             |
| Amaurosis        | 3           | 5             |

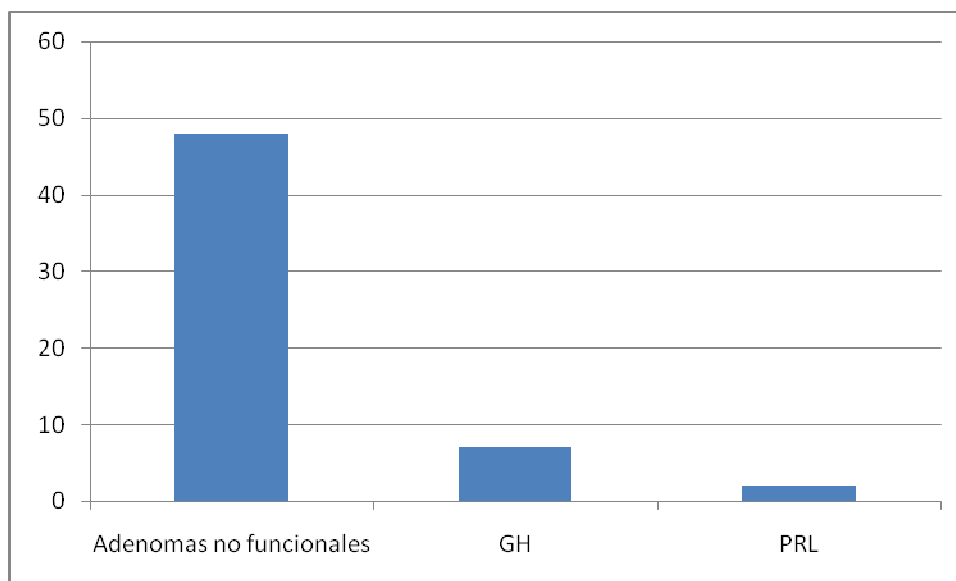
El 52.63% (30 pacientes) tuvieron algún tipo de alteración en el perfil hormonal preoperatoriamente (**Tabla 3**), sin embargo solo 9 fueron funcionales, de los cuáles 7 fueron productores de hormona de crecimiento y 2 de prolactina. 5 pacientes tuvieron aumento de la prolactina por compresión. Los 48 restantes alojaron adenomas no funcionales (**Gráfico**

6). En el postoperatorio 22 enfermos continuaron con alguna alteración del perfil hormonal, siendo lo más frecuente el hipotiroidismo que requirió sustitución hormonal.

Tabla 3: Estatus hormonal preoperatorio.

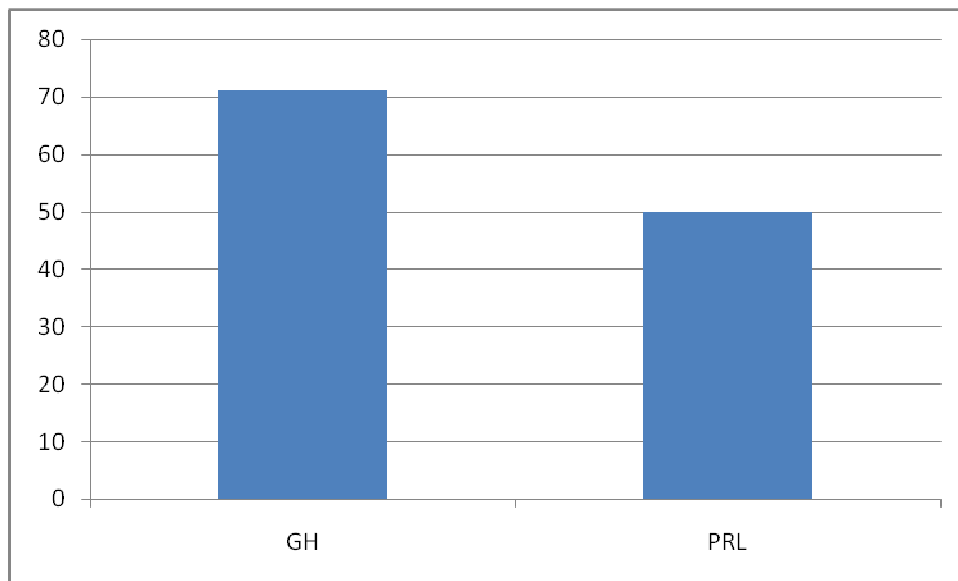
| Estatus hormonal    | Número |
|---------------------|--------|
| Normal              | 27     |
| Panhipopituitarismo | 4      |
| Hipotiroidismo      | 8      |
| Hiperproducción     | 14     |
| Otra alteración     | 4      |

Gráfico 6:



Considerando los adenomas funcionales, tuvieron curación bioquímica 5 (71.42%) de los 7 pacientes con acromegalia y el 50% de los enfermos con prolactinomas (**Gráfico 7**); el paciente con prolactinoma que no se curó tenía un adenoma invasor gigante y debutó con apoplejía pituitaria, el objetivo en este caso fue la descompresión del aparato óptico pues hubo deterioro de la función visual y no la curación química, debido a que el tamaño y extensión del tumor hicieron que la exéresis completa no sea factible.

Gráfico 7: Porcentaje de adenomas funcionales curados.



Se reportaron las clasificaciones de Hardy-Vezina y la de Knosp (**Tablas 4,5**) para establecer la extensión e invasión tumoral. Predominaron los adenomas IIC para la primera y 2 para la segunda respectivamente. Solamente 13 pacientes tuvieron el espacio del seno cavernoso respetado, por lo que la exéresis total se logró en el 15.78% de los pacientes, pero llega a 70% si se consideran únicamente los adenomas sin invasión al seno cavernoso.

Tabla 4: Resultados Clasificación de Hardy-Vezina

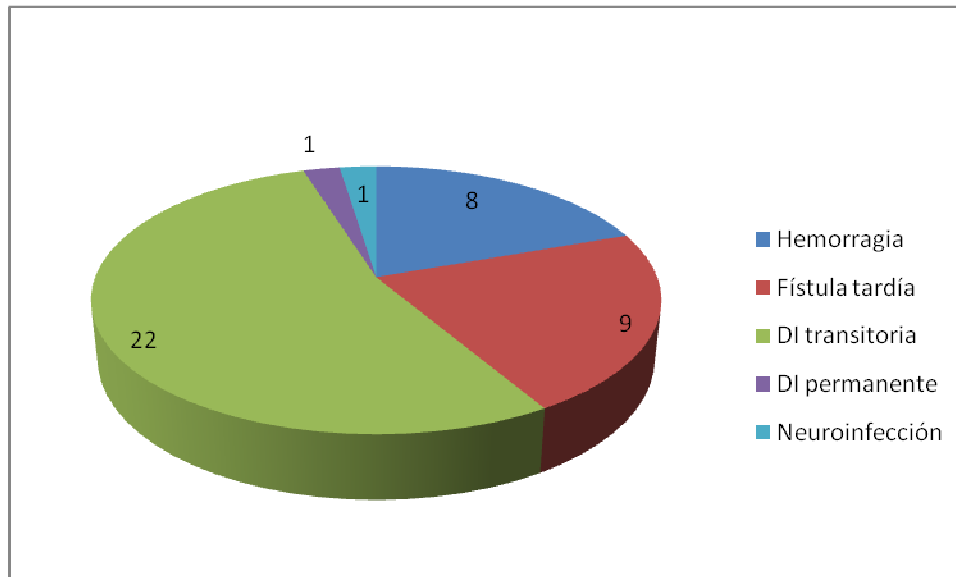
| Grado   | Número |
|---------|--------|
| I       | 2      |
| II      | 9      |
| III     | 24     |
| IV      | 22     |
| V       | 0      |
| Estadio | Número |
| 0       | 2      |
| A       | 3      |
| B       | 9      |
| C       | 31     |
| D       | 8      |
| E       | 4      |

Tabla 5: Resultados Clasificación de Knosp para invasión del seno cavernoso

| Grado | Número |
|-------|--------|
| 1     | 13     |
| 2     | 22     |
| 3     | 11     |
| 4     | 10     |
| 5     | 1      |

Dentro de las complicaciones relacionadas al procedimiento quirúrgico las principales fueron: sangrado en 8 pacientes, fístula advertida de LCR durante la cirugía 15 pacientes, fístula tardía 9, diabetes insípida transitoria 22, diabetes insípida tardía 1 y neuroinfección 1 (**Gráfico 8**).

Gráfico 8. Distribución según complicaciones.



De los pacientes con sangrado, 2 tenían hematoma en el lecho quirúrgico, 3 con hemorragia subaracnoidea y 3 con sangre además en el tallo cerebral o intraventricular. Los pacientes con fístula durante la cirugía se trataron con plastía del piso silla durante el mismo procedimiento y colocación de drenaje subaracnoideo lumbar, sin embargo 9 desarrollaron fístula tardía, de los cuales 5 requirieron una nueva intervención por vía transnasal endoscópica para su reparación, los 4 restantes respondieron a la terapia conservadora. El 95.45% de los enfermos que desarrollaron diabetes insípida respondieron a la terapia con reposición de líquidos y en algunos casos el uso de desmopresina por vía intravenosa. En la presente serie se registró una defunción en una paciente con obesidad grado III que desarrolló neumonía nosocomial. La morbilidad general fue del 8.33% y la mortalidad de 1.75%.

Hasta la fecha de seguimiento, 6 pacientes recibieron tratamiento complementario con la modalidad de Radioterapia estereotáctica fraccionada y 6 tienen tratamiento médico por disfunción endocrina.

## **DISCUSION:**

La cirugía transesfenoidal para el manejo de los adenomas de hipófisis ha sufrido grandes modificaciones desde su primera introducción, en parte debido a la necesidad de una mejor visión panorámica e iluminación y el alto porcentaje de recurrencias con las técnicas convencionales. La mejor visualización del endoscopio y las reducidas tasas de complicaciones ha permitido la aceptación general de esta técnica. Sin embargo existe la necesidad de realizar otros estudios con periodos de seguimiento adecuados para confirmar la superioridad sobre el abordaje microscópico convencional antes de considerarla como el abordaje de primera elección.

Los resultados obtenidos en esta serie en cuanto a las características demográficas de los pacientes concuerdan con los reportados en otras series. La edad promedio fue de 44.52 años, muy similar a la reportada por Dehdashti y cols. 49.9 años (108) en uno de los reportes más recientes y con mayor número de pacientes, al igual que una superioridad muy discreta para el sexo femenino.

Si bien, las series internacionales reportan un promedio de días de estancia intrahospitalaria menores que las técnicas microscópicas, principalmente debido a que no se utiliza taponamiento nasal y este argumento ha valido para demostrar la superioridad del endoscopio, nuestro resultado (17.7 días), es muy similar al de la técnica TSE utilizada en el Instituto (resultados no publicados) y obedece más que nada al sistema de ingreso hospitalario y no a las complicaciones, por lo que no puede ser comparado con las demás series endoscópicas.

En el momento de evaluar los resultados de la función visual, se debe considerar que en la presente serie, el 28.07% de los pacientes tuvieron ceguera legal en el preoperatorio, con atrofia óptica marcada, por lo que no se pudo esperar mejoría casi en la tercera parte de los enfermos. En el postoperatorio, el 36.84% mejoraron su agudeza visual y 47.37% permanecieron sin cambios. Hubo un 15.79% que empeoraron su agudeza visual,



sin embargo en el presente estudio los criterios fueron muy estrictos, catalogando como empeoramiento una visión menor en una línea de la cartilla de Snellen, de manera que pacientes que ingresaron con visión 20/20 y en el seguimiento reportaron 20/25 se marcó como peor. La serie de Dehdashti y cols. reporta una mejoría de la función visual del 39% y Mortini y cols. en una de las series microscópicas más grandes un 51% (108,109).

De igual manera en la evaluación de los campos visuales, el 45.61% de los pacientes tuvieron hemianopsia temporal lo que refleja el compromiso quiasmático por el tumor. El 31.57% mejoraron y 59.64% permanecieron igual en el seguimiento.

Los resultados de la función endocrinológica fueron comparables a los de las principales series. Se logró curación bioquímica en el 71.42% de los adenomas secretores de hormona de crecimiento (65-70% en la serie de Frank y cols, 67% promedio de las series microscópicas y 71% en la de Dehdashti) (108); 50% de curación de los prolactinomas, aunque en nuestra serie hubieron solo 2 prolactinomas y el paciente que logró su curación bioquímica debutó con apoplejía pituitaria y deterioro de su agudeza visual; los estudios de imagen revelaron un adenoma gigante invasor por lo que el objetivo de la cirugía fue la descompresión del aparato óptico; los reportes a nivel mundial dan un porcentaje de duración para estos tumores del 62 al 88% (108).

El grado de remoción total fue bajo en la presente serie (15.78%) si se compara con el primer reporte de Cappabianca y cols. 58.62% (83), el Frank y cols. 76.9% o el Dehdashti 88%. En este sentido cabe mencionar que la mayoría de estudios excluyen a los adenomas con compromiso del seno cavernoso cuando evalúan el grado de exéresis, es así como en el último estudio la resección fue de 0% cuando hubo invasión al seno cavernoso (108). Nosotros tuvimos solo 13 pacientes con espacio del seno cavernoso respetado y si consideramos este aspecto el grado de resección total se acerca al 70% de los casos. No reportamos grados de resección subtotal (80%), ya que aún no se ha completado el estudio volumétrico de la IRM postoperatoria.

El porcentaje de complicaciones en la presente serie fue mayor en los primeros pacientes, revelando la curva de aprendizaje de toda técnica, por lo que no es comparable con las series endoscópicas previas que reportan los resultados de grupos quirúrgicos con años de experiencia en cirugía endoscópica, sin embargo nosotros observamos tasas de complicaciones similares si consideramos los pacientes operados en el último año y además desde la implementación de los sistemas de neuronavegación asistiendo al endoscopio que serán objeto de otro reporte.

Los porcentajes generales de complicaciones, así como los publicados de otras series se resumen en la tabla 6.

Tabla 6.

| <b>Complicación</b>    | <b>TSE Ciric y cols. (110)</b> | <b>TNE Cappabianca (83)</b> | <b>TNE Dehdashti (108)</b> | <b>Presente serie</b> |
|------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Epistaxis post-op      | 0.4%                           | 1.36%                       | 1%                         | 0%                    |
| DIP                    | 7.6%                           | 3.42%                       | 1%                         | 1.75%                 |
| Deterioro de la visión | 0.8%                           | 0%                          | 0%                         | 15.79%                |
| HIC                    | 0.8%                           | 0.68%                       | 0.5%                       | 10.52%                |
| Fístula de LCR         | 1.5%                           | 2.05%                       | 3.5%                       | 15.79%                |
| Meningitis             | 0.5%                           | 0.68%                       | 1%                         | 1.75%                 |
| Muerte                 | 0.2%                           | 0.68%                       | 0%                         | 1.75%                 |

DIP: diabetes insípida permanente. HIC: hemorragia intracerebral. LCR: líquido céfalo raquídeo. TSE: transepto esfenoidal. TNE: transnasal endoscópico.

Ya se comentaron previamente los criterios para establecer deterioro de la visión, por lo que nuestros resultados no reflejan necesariamente un mal porcentaje. De los 6 pacientes que tuvieron hemorragia intracerebral 2 tuvieron una mal evolución, el primero desarrolló coagulopatía por consumo por sangrado durante el procedimiento y en el postoperatorio se evidenció un hematoma en el tallo cerebral y el segundo paciente con

hemorragia en el mesencéfalo desarrolló neumonía y falleció; los 4 restantes pacientes se recuperaron sin secuelas.

El porcentaje de fístula fue alto comparado con las demás series, todas se resolvieron, aunque 5 de los 9 pacientes requirieron una nueva cirugía endoscópica para su reparación.

### **CONCLUSIONES:**

Los resultados de este estudio confirman que una vez superada la curva de aprendizaje, el abordaje transnasal endoscópico representa una buena alternativa de tratamiento, sin embargo es necesario un periodo de seguimiento mayor para determinar las tasas de recurrencia y si es equiparable al resultado de la cirugía convencional. El uso de un sistema de neuronavegación puede mejorar los resultados y disminuir el porcentaje de complicaciones, así como el incremento de la experiencia del equipo quirúrgico y la adquisición de los instrumentos idóneos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Testut L, Latarjet A: Anatomía Humana, Vol III Glándulas de Secreción Interna. p 1026-1140
2. Rubiere Anatomía Humana. Tomo I, 41-43.
3. A. Stevens, J. Lowe: Endocrine system. En Human Histology, 2ª Ed, 1997 p. 261.274
4. Blevins LS, Jr, Shore D, Weinstein J, et al: Clinical presentation of pituitary tumors. In Krisht AE, Tindall GT (eds): Pituitary Disorders: Comprehensive Management. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999, pp 145-161.
5. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, et al: Long Term Results in Transsphenoidal Removal of Nonfunctioning Pituitary Adenomas. J Neurosurg 64:713-9, 1986.
6. Wilson CB: Endocrine-Inactive Pituitary Adenomas. Clin Neurosurg 38:10-31, 1992.
7. Lee M: Treatment of patients with a pituitary adenoma: one clinician's experience Neurosurg. Focus / Volume 16 / April, 2004
8. Nutkiewicz A., DeFeo DR., Kohout R. et al: Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea as a Presentation of Pituitary Adenoma. Neurosurgery 6: 195-197, 1980.
9. Vance ML: Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery. Endocrinol Metab Clin North Am 32: 355-365, 2003.
10. Singer PA, Sevilla LJ: Postoperative endocrine management of pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am 14: 123-138, 2003.
11. Simard MF: Pituitary tumor endocrinopathies and their endocrine evaluation. Neurosurg Clin N Am 14: 41-54, 2003.
12. Lissett CA, Shalet SM: Management of pituitary tumors: Strategy for investigation and follow-up. Horm Res 53: 65-70, 2000.
13. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In Tompson RA, Green JR (eds). Advances in Neurology: New York, Raven Press, 1976; 15:261-275.
14. 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 33: 610-638, 1993.
15. Vance ML, Thorner MO: Prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am 16:731-753, 1987.
16. Molitch ME: Diagnosis and treatment of prolactinomas. Adv Intern Med 44:117-153, 1999.
17. Comtois R, Robert F, et al.: Immunoradiometric assays may miss high prolactin levels. Ann Intern Med 119:173, 1993.
18. Frieze TW, Mong DP, et al.: "Hook effect" in prolactinomas: Case report and review of literature. Endocr Pract 8:296-303, 2002
19. St-Jean E, Blain F, et al.: High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. Clin Endocrinol 44:305-309, 1996.
20. Plotz CM, Knowlton AI, et al.: The natural history of Cushing's syndrome. Am J Med 13:597-614, 1952
21. Sheehan JM, Vance ML, et al: Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. J Neurosurg 93:738-742, 2000.
22. Melmed S, Jackson I, et al.: Current treatment guidelines for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 83:2646-2652, 1998.
23. Asa SL, Kovacs K: Clinically non-functioning human pituitary adenomas. Can J Neurol Sci 19:228-235, 1992.
24. Katznelson L, Alexander JM, et al.: Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 76:1089-1094, 1993.

25. Biousse V, Newman NJ, et al.: Precipitating factors in pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:542–545, 2001
26. Krisht AF: Giant Invasive Pituitary Adenomas. *Contemp Neurosurg* 21(1): 1-6, 1999.
27. Wilson CB: Endocrine-Inactive Pituitary Adenomas. *Clin Neurosurg* 38: 10-31, 1992.
28. Leksell L: The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102:316–319, 1951
29. Ghostine S, Ghostine M, Johnson W: Radiation therapy in the treatment of pituitary tumors *Neurosurg Focus* 24 (5):E8, 2008.
30. Greenman Y, Melmed S: Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors. *Annu Rev Med* 47:95–106, 1992.
31. Greenman Y, Ouaknine G, Veschev I, Reider-Groswasser II, Segev Y, Stern N: Postoperative surveillance of clinically nonfunctional pituitary macroadenomas: markers of tumor quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:763–769, 2003
32. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M: Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:542–548, 2005
33. Coke C, Andrews DW, Corn BW, Werner-Wasik M, Downes B, McCune C, et al: Multiple fractionated stereotactic radiotherapy of residual pituitary macroadenomas: initial experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 69:183–190, 1997
34. Colin P, Jovenin N, Delemer B, Caron J, Gullet H, Hecart AC et al: Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:333–341, 2005
35. Iwai Y, Yamanaka K, Yoshioka K: Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 56:699–705, 2005
36. Losa M, Valle M, Mortini P, Franzin A, da Passano C, Cenzato M, et al: Gamma knife surgery for the treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking. *J Neurosurg* 100:438–444, 2004
37. Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, Schlegel W, Wannemacher M: Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1279–1286, 2001
38. Giustina A, Barkan A, et al.: Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:526–529, 2000.
39. Abosch A, Tyrrell JB, et al.: Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3411–3418, 1998.
40. Tindall GT, Oyesiku NM, et al.: Transsphenoidal adenomectomy for growth hormone-secreting pituitary adenomas in acromegaly: Outcome analysis and determinants of failure. *J Neurosurg* 78:205–215, 1993.
41. Beauregard C, Truong U, et al. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 58:86–91, 2003.
42. Long H, Beauregard H, et al.: Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly. *J Neurosurg* 85:239–247, 1996.
43. Trainer PJ, Drake WM, et al.: Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 342:1171–1177, 2000.
44. Danila DC, Haidar JN, et al.: Somatostatin receptor-specific analogs: Effects on cell proliferation and growth hormone secretion in human somatotroph tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2976–2981, 2001.
45. Colao A, Ferone D, et al.: Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2779–2786, 2001.

46. Newman CB, Melmed S, et al.: Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3034–3040, 1998.
47. Powell JS, Wardlaw SL, et al.: Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2068–2071, 2000.
48. Zhang N, Pan L, et al.: Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg* 93:6–9, 2000.
49. Molitch ME: Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 5:55–65, 2002.
50. Bevan JS, Webster J, et al.: Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 13:220–240, 1992.
51. Ciccarelli E, Camanni F: Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. *Drugs* 51:954–965, 1996.
52. Liu JK, Weiss MH, et al.: Surgical approaches to pituitary tumors. *Neurosurg Clin North Am* 14:93–107, 2003.
53. Amar AP, Couldwell WT, et al.: Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 97:307–314, 2002.
54. Liuzzi A, Oppizzi G: Microprolactinomas: Why requiem for surgery? *J Endocrinol Invest* 19:196–198, 1996.
55. Landolt AM: Surgical treatment of pituitary prolactinomas: Postoperative prolactin and fertility in seventy patients. *Fertil Steril* 35:620–625, 1981.
56. Landolt AM, Lomax N: Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg* 93:14–18, 2000.
57. Pan L, Zhang N, et al.: Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg* 93:10–13, 2000.
58. Arnaldi G, Angeli A, et al.: Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5593–5602, 2003.
59. Bochicchio D, Losa M, et al.: Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: A retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3114–3120, 1995.
60. Blevins LS, Christy JH, et al.: Outcomes of therapy for Cushing's disease due to ACTH-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 83:63–67, 1998.
61. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millan I, Díez S, et al: The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 336:172–177, 1997
62. Laws ER Jr, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane JA Jr, Oskouian R: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *J Neurooncol* 69:257–272, 2004
63. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn J, Morange I, Jaquet P et al: Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 156:91–98, 2007
64. Miller JW, Crapo L: The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 14:443–458, 1993.
65. Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocr Rev* 7:409–420, 1986.
66. Santen RJ, Misbin RI: Aminoglutethimide: Review of pharmacology and clinical use. *Pharmacotherapy* 1:95–120, 1981.
67. Chu JW, Matthias DF, et al.: Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab* 86:3568–3573, 2001.

68. Heaney AP, Fernando M, et al.: Functional PPAR-g receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenoma. *Nat Med* 8:1281–1287, 2002.
69. Griffith HB, Veerapen R: A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. Technical note. *J Neurosurg* 66:140–142, 1987.
70. Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R: Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: An assessment of efficacy, safety, and patient impressions. *J Neurosurg* 98:350–358, 2003
71. Cappabianca P, de Divitiis E: Endoscopy and transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 54:1043–1048, 2004.
72. de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sellar region, in de Divitiis E, Cappabianca P (eds): *Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery*. Wien/New York, Springer, 2003, pp 91–130.
73. Jho HD, Carrau RL: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Experience with 50 patients. *J Neurosurg* 87:44–51, 1997.
74. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J: Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 17:446–452, 1985.
75. Henderson WR: The pituitary adenoma. A follow-up study of the surgical results in 338 cases (Dr Harvey Cushing's series). *Br J Surg* 26:811–921, 1939.
76. Van Alpen HA: Microsurgical fronto-temporal approach to pituitary adenomas with extrasellar extension. *Clin Neurol Neurosurg* 78:246–256, 1975.
77. Ishii K, Ikeda H, Takahashi S, Matsumoto K, Ishibashi T, Tazawa S: MR imaging of pituitary adenomas with sphenoid sinus invasion: Characteristic MR findings indicating fibrosis. *Radiat Med* 14:173–178, 1996.
78. Iuchi T, Saeki N, Tanaka M, Sunami K, Yamaura A: MRI prediction of fibrous pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 140:779–786, 1998.
79. Rhoton AL Jr: Operative techniques and instrumentation for neurosurgery. *Neurosurgery* 53:907–934, 2003.
80. Hermier M, Turjman F, Tournut P, Laharotte JC, Sindou M, Froment JC, Duquesnel J: Intracranial aneurysm associated with pituitary adenoma shown by MR angiography: Case report. *Neuroradiology* 36:115–116, 1994.
81. Revuelta R, Arriada-Mendicoa N, Ramirez-Alba J, Soto-Hernandez JL: Simultaneous treatment of a pituitary adenoma and an internal carotid artery aneurysm through a supraorbital keyhole approach. *Minim Invasive Neurosurg* 45:109–111, 2002.
82. Yasargil MG: Transcranial surgery for large pituitary adenomas, in Yasargil MG (ed) *Microneurosurgery of CNS Tumors*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1996, pp 200–204, 207.
83. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S, Lombardi G, de Divitiis E: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: Outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 45:193–200, 2002.
84. Cook SW, Smith Z, Kelly DF: Endonasal transsphenoidal removal of tuberculum sellae meningiomas: Technical note. *Neurosurgery* 55:239–244; discussion 244–236, 2004.
85. Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T: Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: Surgical experience in 105 cases. *Neurosurgery* 55:539–547, 2004.
86. de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM: Endoscopic transsphenoidal approach: Adaptability of the procedure to different sellar lesions. *Neurosurgery* 51:699–705, 2002.

87. Liu JK, Decker D, Schaefer SD, Moscatello AL, Orlandi RR, Weiss MH, Couldwell WT: Zones of approach for craniofacial resection: Minimizing facial incisions for resection of anterior cranial base and paranasal sinus tumors. *Neurosurgery* 53:1126–1135; discussion 1135–1127, 2003.
88. Weiss MH: The transnasal transsphenoidal approach, in Apuzzo MLJ (ed): *Surgery of the Third Ventricle*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, pp 476–494.
89. Apuzzo MLJ: *The Operating Room for the 21st Century*. Rolling Meadows, IL, American Association of Neurological Surgeons, 2003.
90. Perneczky A, Muller-Forell W, van Lindert E, Fries G: *Keyhole Concept in Neurosurgery*. Stuttgart/New York, Thieme, 1999.
91. Yasargil MG: Transcranial surgery for large pituitary adenomas, in Yasargil MG (ed) *Microneurosurgery: Microneurosurgery of CNS Tumors*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1996, pp 35
92. Guinto G, Cohn F, Perez de la Torre R, Gallardo M: Pituitary Macroadenomas: Transsphenoidal Approach, in Sekhar and Fessler, *Atlas of Neurological Techniques: Brain*, Thieme, 2006, pp 670-679.
93. Rosegay H. Cushing's legacy to transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1981; 54:448-454
94. Castelnovo P, Locatelli D, Mauri S: Extended endoscopic approaches to the skull base. Anterior cranial base CSF leaks, in de Divitiis E, Cappabianca P (eds): *Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery*. Wien/New York, Springer, 2003, pp 137–158.
95. Jho HD: Endoscopic endonasal approach to the optic nerve: A technical note. *Minim Invasive Neurosurg* 44:190–193, 2001.
96. Jho HD: The expanding role of endoscopy in skull-base surgery. Indications and instruments. *Clin Neurosurg* 48:287–305, 2001.
97. Kato T, Sawamura Y, Abe H, Nagashima M: Transsphenoidal-transtuberculum sellae approach for supradiaphragmatic tumours: Technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 140:715–718, 1998.
98. Kim J, Choe I, Bak K, Kim C, Kim N, Jang Y: Transsphenoidal supradiaphragmatic intradural approach: Technical note. *Minim Invasive Neurosurg* 43:33–37, 2000.
99. Spaziante R, De Divitiis E, Cappabianca P: Repair of the sella turcica after transsphenoidal surgery, in Schmidek HH (ed): *Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques. Indications, Methods and Results*. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 398–416.
100. Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH: The transsphenoidal approach to the sphenoid sinus and clivus. *Neurosurgery* 31:1008–1014; discussion 1014, 1992.
101. Stammberger H: Endoscopic endonasal surgery-concepts in treatment of recurring rhinosinusitis II: Surgical Technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 94: 147-156, 1986.
102. Jho HD: Endoscopic transsphenoidal surgery, in Schmidek HH (ed): *Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques*. Philadelphia, W.B. Saunders, 2006, pp 332–347.
103. Cooke RS, Jones RAC: Experience with the direct transnasal transsphenoidal approach to the pituitary fossa. *Br J Neurosurg* 8: 193-196, 1994.
104. Jho HD, Ha HG: Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 1—The midline anterior fossa skull base. *Minim Invasive Neurosurg* 47:1–8, 2004.
105. Jho HD, Ha HG: Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 2—The midline anterior fossa skull base. *Minim Invasive Neurosurg* 47:9-15, 2004.
106. Jho HD, Ha HG: Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 3—The midline anterior fossa skull base. *Minim Invasive Neurosurg* 47:16-23, 2004.
107. Alfieri A, Jho HD, Tschabitscher M: Endoscopic endonasal approach to the ventral cranio-cervical juncture: anatomical study. *Acta Neurochir (Wien)* 144: 219-225, 2002.



108. Dehdashti A, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F,: Pure Endoscopic Endonasal approach for Pituitary Adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery* 62:1006-1017, 2008
109. 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
110. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D: Complications of transsphenoidal surgery: Results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 40:225–237, 1997.