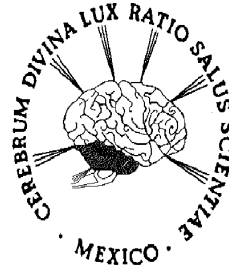


Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTA DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ



***“RESULTADOS DE LA EXPERIENCIA QUIRURGICA EN
PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISIARIOS
PRODUCTORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL
INNNMVS”***

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

NEUROCIRUGIA

PRESENTA:

DR. MICHAEL HERBAS ROCHA

Tutor:

DRA. LESLY PORTOCARRERO ORTIZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
“Manuel Velasco Suárez”**

Dr. Ricardo Colin Piana
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Gómez-Llata Andrade
**SUB-DIRECTOR DE NEUROCIROGÍA
PROFESOR TITULAR DE CURSO**

Dra. Lesly Portocarrero Ortiz
**SERVICIO DE NEURO-ENDOCRINOLOGIA
TUTOR DE TESIS**

Dr. Michael Herbas Rocha
AUTOR DE TESIS

Agradecimientos

Michael Herbas Rocha.

Gracias a **Dios**.

A mis padres, **Luz Marina Rocha Torrez** y **Belisario Herbas Anturiano**, que siempre me han dado su apoyo incondicional y a quienes debo este triunfo profesional, por todo su trabajo y dedicación para darme una formación académica y sobre todo humanista y espiritual. De ellos es este triunfo y para ellos es todo mi agradecimiento. Para mis hermanos, **Orieta** y **Neil**, para que también continúen superándose y decirle gracias eternas por todo su apoyo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, la casa Máxima de Estudios y al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" que me brindaron el espacio y equipo necesario para el desarrollo de mi especialidad, a Los Estados Unidos Mexicanos a todo las personas que conforman este hermoso país, que me permitió ayudar en la atención de sus enfermos.

A todos mis compañeros de residencia (Javier, Julio, Samuel, Víctor, Francisco, Rabindranath) amigos gracias por su compañía y apoyo en los momentos difíciles y también por todos los momentos felices, amigos y amigas que siempre conservare en el corazón y la mente. Y quiero brindar un profundo agradecimiento a la Dra. Lesly Portocarrero y a su esposo Dr. Serbelio Moreno que son grandes amigos y que siempre fueron un apoyo para mí y una familia. A todos mis maestros (Dr. Sergio Gómez Llata, Dr. Rogelio Revuelta, Dr. Miguel Ramos Peek, Dr. Edgar Nathal, Dr. Mario Alonso, Dr. Juan Luis Gómez Amador, Dr. Alfonso Arellano, Dr. Sergio Moreno, Dr. Axayatal Gutiérrez) que aportaron a mi formación. Para quienes me enseñaron más que el saber científico, a quienes me enseñaron a ser lo que no se aprende en salón de clase y a compartir el conocimiento con los demás.

A todos. . .

G R A C I A S

México Agosto 03, 2010

INDICE

1. HOJA DE FIRMAS DE AUTORIZACION.....	2
2. AGRADECIMEINTOS.....	3
3. RESUMEN.....	5
4. INTRODUCCION.....	7
5. ANTECEDENTES.....	8
a. Epidemiología.....	8
b. Signos y síntomas.....	10
c. Diagnósticos.....	11
d. Imagen.....	14
e. Tratamiento.....	15
Tratamiento quirúrgico.....	16
Tratamiento Medico.....	22
Tratamiento con Radio Terapia.....	23
6. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	24
7. HIPÓTESIS.....	24
8. OBJETIVOS.....	24
9. JUSTIFICACION.....	25
10. METODOLOGIA.....	25
a. Diseño del estudio.....	25
b. Población y métodos.....	26
c. Variables.....	28
11. RESULTADOS Y ANALISIS.....	29
12. DISCUSION.....	30
13. CONCLUSIONES.....	33
14. REFERENCIAS.....	34
15. ANEXOS.....	41

1. RESUMEN

Objetivo: El presente estudio tiene como objetivo principal realizar una revisión retrospectiva de los resultados quirúrgicos de los pacientes sometidos a resección de adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

Material y métodos: Se evaluaron 296 expedientes de pacientes diagnosticados con acromegalia secundaria a adenoma hipofisario de los cuales recibieron tratamiento inicial solo 283, en el INNN entre 1998 y 2009. Para comparar los criterios radiológicos, clasificamos el tamaño tumoral de acuerdo a sus dimensiones en macro o micro adenomas. Se analizó los resultados quirúrgicos según la actividad endocrinológica de acuerdo a los criterios de curación (<2,5ng/ml) a 6 meses y 1 año de la cirugía.

Resultados: De los pacientes tratados inicialmente en el INNN (283 pacientes) el grupo incluyó 119 (40%) varones y 177 (60%) mujeres, con un promedio de edad de 41.8 +/- 1.1. y 44.1 +/- 0.9 años respectivamente; con un promedio de los síntomas de 1 hasta 6 años. Se encontraron 47 (16%) pacientes la presencia de micro adenomas y en 244 (84%) pacientes macro adenomas hipofisarios, 5 pacientes no se encontró en el expediente información para su clasificación. Los síntomas más comúnmente encontrados a la hora de su diagnostico fueron: cefalea 171(58%); 89 (30%) alteraciones visuales, 59 (20%) diabetes mellitus, hipertensión arterial en 54 (18%) y artralgias en 39(13%). Los tratamientos primarios instaurados fueron: cirugía 229 (80%); radiocirugía en 16 (8%), tratamiento medico 12(4%), radioterapia convencional 7(2%), radioterapia estereotactica fraccionada 19 (6%) y del total de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico (229 pacientes) se les practico abordajes transeptoefenoidal en 170 (75%), transcraneal en 38 (16%) y transnasal endoscópico en 21 (9%).Las complicaciones mas observadas en el postoperatorio

fueron; Diabetes insípida 46 (15%), fístula de líquido cefalorraquídeo 25 (8%), sangrado operatorio 14 (5%) e infecciones 4 (1.4%). La remisión endocrinológica a un año después de cirugía fue para micro adenomas hipofisarios de 50%, y para macro adenomas hipofisarios 34% y con relación a todos los tratamientos instaurados fue de micro adenomas 42%, macro adenomas 50%. Se obtuvo mejoría en los porcentajes de curación quirúrgica gradualmente con cada año que se estudio, desde un 20% en 1998 hasta lograr 39% en 2008.

Conclusiones: Los resultados expuestos son comparables a otras series reportadas aunque no tenemos seguimientos tan prolongados como otras series internacionales; la cirugía sigue siendo efectiva en el control bioquímico en pacientes acromegálicos aunque el entrenamiento quirúrgico sigue siendo esencial y evolutivo. Los lineamientos de tratamiento deben seguirse estrictamente en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad.

Palabras Claves: Acromegalia, Adenoma productor de hormona de crecimiento (GH), curación, Cirugía transeptoefenoidal.

2. INTRODUCCION

La palabra acromegalia proviene del griego, formado por akros (extremo) y megalo (grande), se refiere al desarrollo exagerado de las extremidades. La afección fue descrita por primera vez en 1885 por el biólogo francés Pierre Marie (1853-1940).

En la historia se tiene registro de casos clásicos de esta enfermedad como por ejemplo sobre David y Goliat, David pudo ser una persona normal pero Goliat probablemente tenía acromegalia o Gigantismo, La cita bíblica en el Antiguo Testamento (Samuel 17,4) Goliat perdió su pelea porque estos pacientes tienen problemas visuales que les impiden ver en forma adecuada. Según Vladimir Berginer, especialista en neurología de la Universidad Ben Gurion de Israel, el gigante medía 2,90 metros y tenía problemas en la vista, quizá la causa por la cual no vio la piedra lanzada por David.

La armada prusiana del siglo XVI fue famosa por la estatura de sus soldados y al mirar pinturas de la época resalta el aspecto acromegálico de algunos de ellos."Salió de las filas de los filisteos un hombre de las tropas de choque llamado Goliat, de seis codos y un palmo de estatura."

Un faraón egipcio, Akhenaton al parecer tuvo acromegalia, o al menos tenía la mandíbula anormalmente prominente para su cara y su raza. El hombre más alto del siglo XX, el estadounidense Robert Pershing Wadlow, tuvo acromegalia, vivió entre 1918 y 1940 y medía 2,72m. Generalmente la enfermedad, puede afectar la apariencia física y la salud general de la persona que la padece, algunos de los síntomas que aparecen tempranamente pueden confundirse con envejecimiento o con síntomas de otras enfermedades. El tratamiento continua siendo un reto medico y quirúrgico, y es debido a esto que el presente describe la experiencia del Instituto Nacional de Neurología y neurocirugía.

3. ANTECEDENTES

La acromegalia es definida como la excesiva secreción de hormona de crecimiento (GH) en la circulación, condicionando rasgos clínicos característicos. La causa mas común es el adenoma hipofisiario productor de hormona de crecimiento (GH) ⁽¹⁾ El carcinoma pituitario puede asociarse con acromegalia pero es muy infrecuente.

Los tumores ectópicos productores de GHRH podrían surgir de carcinomas de pulmón, páncreas, y tracto gastrointestinal. Sin embargo, la producción ectópica de GHRH por tumores intracraneales como hamartomas hipotalámicos ha sido reportada. Mas raramente, la producción ectópica de GH por tumores pancreáticos, mama, carcinoma bronquial, y tumores de ovario han sido demostrados en pocos casos.

Más raros aún los casos de síndromes de acromegalia familiar, que incluyen: síndrome de neoplasias endocrinas múltiples-1 (MEN-1), Síndrome de Mc Cune-Albright, Síndrome de Carney, y casos aislados de somatotropinomas de origen desconocido.

3.a. EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia reportada de la acromegalia hasta ahora es similar, 5.3-6.9/100.000 habitantes en diferentes países como EU, Irlanda y España. La incidencia por año en estos países fue de 40 a 60 por millón de habitantes ^(25,35) equivalente a aproximadamente 240 - 320 nuevos casos en Alemania cada año; con el pico de ocurrencia se observo en la quinta década de la vida. En algunos estudios no se vio predominancia por sexo, sin embargo, otros reportan predominancia femenina con un rango de 1.8-2.0:1 ⁽³⁶⁾. Comparando la variación

en la incidencia de los diferentes adenomas, demostraron que los productores de GH representan el 21.4% de 2252 pacientes en Italia y 16.4% de 2230 casos quirúrgicos en los EU, basados en la actividad clínica del tumor. Por Inmuno histoquímica se describe una incidencia similar ⁽³⁶⁾. Ellos encuentran adenomas con células productoras de GH; mixtos GH y PRL en 13.1%.

Siguen sin existir cifras oficiales sobre la prevalencia e incidencia de la acromegalia en México. En contraste con la prevalencia reportada internacionalmente. Se ha estimado que en el país atienden en las principales instituciones de salud solamente entre 1,500 y 2000 casos ⁽⁶¹⁾. A pesar de la creación de registros en línea y de la extensa divulgación de la enfermedad a todos niveles (público en general, médico de primer contacto, especialista) la acromegalia sigue siendo una enfermedad sub diagnosticada.

La acromegalia resulta en una elevada tasa de mortalidad (1.5 a 3 veces la población general) generalmente por causa cardio y cerebro vasculares, reduce la esperanza de vida de la persona que la padece por lo menos 10 años ^(34, 54).

Desde el punto de vista clínico, la acromegalia en pacientes mexicanos no tiene ninguna característica distintiva particular. A pesar de la alta prevalencia de diabetes en México, la proporción de pacientes acromegálicos que presentan tanto intolerancia a hidratos de carbono como franca hiperglucemia de ayuno es igual a la reportada en otros países del mundo, alrededor del 30% ^{3, 45}.

Al igual que en el resto del mundo la causa principal de acromegalia es nuestro país es el adenoma hipofisiario productor de GH; menos del 5% de los casos ocurren en forma hereditaria y el gigantismo es muy raro. El único trastorno molecular hasta ahora estudiado en acromegálicos mexicanos es el encogen GNAS, cuya presentación es del 18% ^(3,45)

3.b. SINTOMAS Y SIGNOS

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia pueden ser sutiles y aparecer insidiosamente. No es infrecuente que los pacientes atribuyan síntomas como la fatiga, las artralgias y el acrocrecimiento al envejecimiento normal, lo cual da lugar a un retraso en el diagnóstico de 8 a 10 años ⁽⁴⁹⁾. Los distintos síntomas y signos incluyen crecimiento acral, cefaleas, hiperhidrosis, acrocordones, artralgias, disestesias, alteraciones menstruales en la mujer, impotencia en el hombre, disminución de la libido, apnea del sueño, bocio y alteraciones en los campos visuales. ⁽⁴⁹⁾ Una gran proporción de estos pacientes padece de depresión debida no solamente a su apariencia física, sino también a la fatiga que limita considerablemente su desempeño en el trabajo y en ocasiones, la realización de actividades cotidianas ⁽⁴⁹⁾. La presencia de apnea del sueño, con la consecuente somnolencia diurna contribuye también a la fatiga crónica y a la depresión de estas personas. ⁽⁴⁹⁾

Las comorbilidades más notorias son la diabetes mellitus o intolerancia a carbohidratos y la hipertensión arterial, en la mayoría de los casos, con alteraciones ecocardiográficas que revelan crecimiento de ventrículo izquierdo. Y en casos extremos, cardiomiopatía acromegálica, disfunción diastólica y disminución en la fracción de eyección. ^(5,8) Si bien en cerca del 40% de los casos se detecta hiperprolactinemia, sólo una minoría de las mujeres con este padecimiento cursa con galactorrea ^(46,49).

La elevación de la prolactina en la acromegalia puede ser resultado de la interrupción de la vía dopaminérgica descendente o bien estar causada por hipersecreción tumoral, como en el caso de los adenomas productores de prolactina. Entre el 30 y el 40% de los pacientes con acromegalia cursa con datos clínicos y bioquímicos de hipogonadismo debido tanto a la interferencia de la masa

tumoral con la función de los gonadotropos, como a efectos propios de la hipersomatotropinemia sobre la función gonadal ^(19, 46, 49).

La acromegalia claramente también estimula el crecimiento de pólipos adenomatosos en colon; incrementando el riesgo de cáncer; sin embargo existe controversia acerca de la incidencia de carcinomas de colon en acromegálicos. El bocio tiroideo es el típico ejemplo de la viceromegalia, y la generación de nódulos tiroideos se observa en estadios de la enfermedad prolongada. Así mismo la acromegalia predispone a hipertrofia prostática y a miomas uterinos en mujeres.

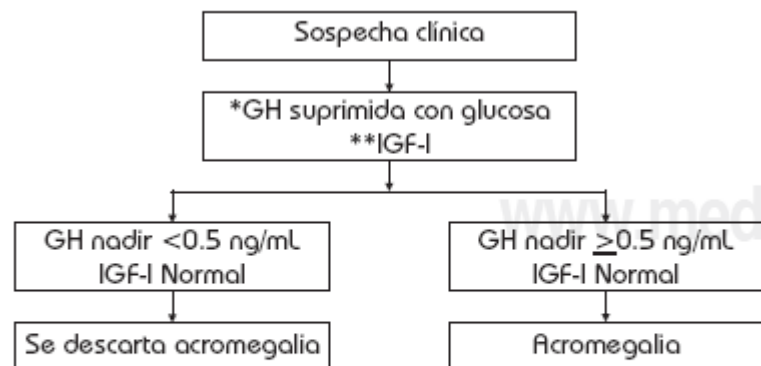
La evaluación bioquímica inicial debe incluir, glucosa en ayunas, urea, creatinina, ácido úrico, perfil lipídico completo, calcio y fósforo, tanto en sangre como en orina de 24 horas. Es obligatorio realizar electrocardiograma y ecocardiograma basales, así como radiografía de tórax.

La recomendación actual es la realización de colonoscopia dentro del año del diagnóstico de la acromegalia, particularmente en pacientes mayores de 50 años o que poseen algún otro factor de riesgo para desarrollar cáncer de colon ⁽⁶¹⁾. Es indispensable evaluar bioquímicamente la función hormonal de la hipófisis anterior con la medición de niveles séricos de cortisol matutino, TSH, T4 libre, LH, FSH, estradiol o testosterona.

3.c. DIAGNOSTICO

La secreción de GH es pulsátil y por lo tanto las mediciones aleatorias de esta hormona no son adecuadas para hacer el diagnóstico ^(11,62). La medición de IGF-I, previa extracción de sus proteínas de unión, es el mejor estudio de escrutinio ya que, además de reflejar la secreción de GH en 24 horas, requiere de una sola muestra en ayunas y posee un costo razonable ^(18, 55). Los niveles de este péptido dependiente de GH varían de acuerdo a edad y género y se requieren de datos normativos en cada laboratorio para poder interpretar los resultados de manera adecuada ^(18, 55).

La anorexia nerviosa, la desnutrición, la diabetes tipo 1 y la insuficiencia renal o hepática disminuyen los niveles de IGF-I, por lo que en los pacientes con estas condiciones hay que interpretar los resultados con cuidado ^(18,55). Una IGF-1 elevada, ajustada para edad y género, debe de repetirse 2 ó 3 semanas después, ya que los niveles pueden variar hasta un 30%^(18,55). (Fig. 1)



* Medida con ensayo ultrasensible.
 ** Previa extracción de proteínas fijadoras, ajustado para edad y género, descartar insuficiencia hepática o renal, desnutrición y uso de estrógenos.

Fig. 1 Árbol de decisión para el diagnóstico, según Consenso Nacional de Acromegalia ⁽⁶¹⁾

Si bien en algunos centros especializados se considera un nivel elevado de IGF-1 como evidencia bioquímica suficiente de hipersomatotropinemia, se

considera que es necesario realizar la determinación de GH suprimida por carga de glucosa como prueba confirmatoria ⁽²⁷⁾. Lo anterior no solamente permite el diagnóstico (o la exclusión del mismo) en casos con niveles limítrofes de IGF-1, sino que también reconoce las limitaciones que los ensayos de IGF-1 y de GH tienen a causa de la disponibilidad comercial irrestricta y la falta tanto de un número apropiado de controles como de estándares biológicos adecuados ^(18, 7).

La supresión de GH por carga oral de glucosa (generalmente 75 g) ha evolucionado enormemente en los últimos años, particularmente desde la introducción de los ensayos “ultrasensibles” de GH (sean quimioluminiscentes, inmunoradiométricos o inmunoenzimáticos) ⁽¹¹⁾. Los RIAs de GH, con límites de detección de aproximadamente 1 ng/mL, son cada vez menos usados, por lo que establecer un valor de corte para supresión con glucosa usando esta metodología resulta anacrónico. Con los ensayos ultrasensibles, el nivel de supresión de GH por glucosa varía considerablemente, dependiendo del autor y del método utilizado ⁽¹¹⁾. Usando un ensayo inmunoradiométrico, encuentran una supresión de GH por glucosa en mujeres normales de 0.25 ng/ml y en hombres de 0.07 ng/ml ⁽¹⁶⁾. Por otro lado, se reportan resultados con métodos quimioluminiscentes e inmunoenzimáticos y sugieren una supresión de alrededor de 0.14 ng/ml ⁽²⁶⁾. Ante esta controversia, se propuso un nivel de supresión de GH por glucosa cuando se usan ensayos ultrasensibles de menos de 0.5 ng/ml, si bien se enfatiza el carácter polémico de este punto.

Un pequeño porcentaje de pacientes con acromegalia (menos del 4%) logra suprimir GH a niveles considerablemente menores de 1 ng/ml, en presencia de IGF-I elevada y de tumor hipofisiario en estudios de imagen ^(23, 46). Los pacientes con esta condición no difieren clínicamente de aquéllos con franca hipersomatotropinemia ^(23, 46).

En los pacientes con diabetes conocida, no se debe administrar carga de glucosa cuando la glucemia es mayor de 140 mg/dl, ya que se esperaría una completa supresión de GH con hiperglucemias de esta magnitud. La disponibilidad de estas pruebas varía en distintos puntos del país, de manera que aunque la recomendación es que se realicen las dos, una u otra podrían servir como escrutinio inicial, siempre y cuando se interpreten con cautela, tomándose en cuenta las situaciones que pueden ocasionar falsos positivos y negativos.

3.d. IMAGEN

Es necesario efectuar una Tomografía computarizada (TC) o imagen de resonancia magnética (IRM). La resonancia magnética es de elección para visualizar los tumores hipofisarios así como la invasión del seno cavernoso y la ubicación o el compromiso de las carótidas paraselares. Los Microadenomas (adenomas <10mm): 75% se observan hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 (pero 25% pueden comportarse de una u otra forma, incluso tener aspecto totalmente opuesto a lo mencionado) (Fig.2)

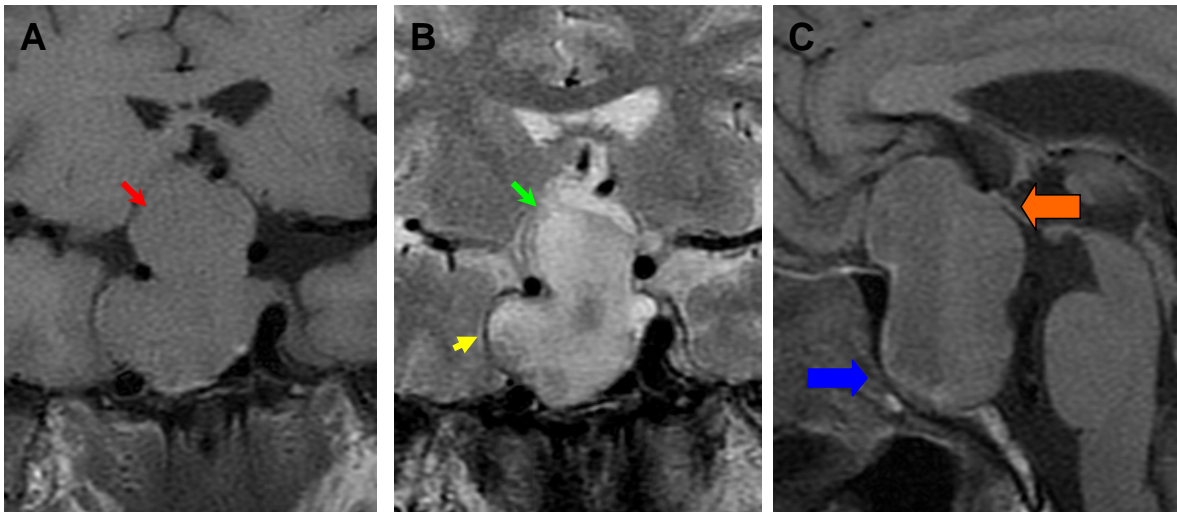


Fig. 2 Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) **A:** Corte coronal en secuencia T1 **B:** Corte coronal en secuencia T2, **C:** Corte sagital en secuencia T1, mostrando la presencia de un macro adenoma hipofisario con comportamiento isointenso en secuencia T1 (*flecha roja*) e hiperintenso en secuencia T2 (*flecha verde*), con involucro de los senos cavernosos (*flecha amarilla*); remodelacion de la silla turca (*flecha azul ancha*) y desplazamiento dorsal del quiasmas óptico (*flecha ancha naranja*).

El refuerzo con medio de contraste depende del intervalo esperado para obtener las imágenes, estas deben obtenerse 5 minutos después de administrado el contraste. En condiciones normales, la neurohipófisis es hiperintensa en T1 (quizá debido a que contiene fosfolípidos), también el hallazgo del infundíbulo desviado puede ser un signo de la presencia de un micro adenoma.

En el caso de macroadenomas (adenomas >10 mm) con o sin invasión a estructuras vecinas, estos son solo alrededor del 5%, se han creado distintos sistemas de clasificación, tanto en extensión e invasión (Clasificación de Hardy & Vezina), así como el compromiso de los senos cavernosos (clasificación de Knosp) Fig. 3 y 2.

CLASIFICACION DE HARDY Y VEZINA PARA ADENOMAS HIPOFISIARIOS	
Grado	Descripción
<i>I</i>	Tumores menores de 10mm con silla turca normal o focalmente erosionada.
<i>II</i>	Tumores mayores de 10mm con silla turca agrandada.
<i>III</i>	Perforación focal del piso de la silla.
<i>IV</i>	Perforación difusa de la silla.
<i>V</i>	Diseminación por vía de líquido cefalorraquídeo y/o hematógena.
Estadio	Descripción
<i>0</i>	Sin extensión Supraselar.
<i>A</i>	Extensión supraselar sin deformidad del tercer ventrículo.
<i>B</i>	Extensión supraselar con obliteración del tercer ventrículo.
<i>C</i>	Extensión supraselar con elevación del piso del tercer ventrículo.
<i>D</i>	Extensión Intracraneal a la fosa anterior, media o posterior.
<i>E</i>	Invasión al seno cavernoso

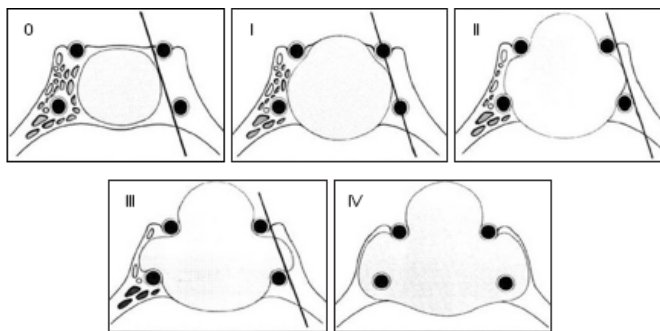


Fig 3. Se demuestra los sistemas de clasificación de **Hardy & Vezina** (De Hardy y cols) y **Knosp** (De Knosp y cols): Grado 0 representa la condición normal del seno cavernoso. El adenoma no pasa la línea tangente medial, tomada entre las porciones supra e intercavernosa de la arteria carótida interna (ACI). En el grado I, la tangente medial es sobrepasada, pero la extensión no va más allá de la línea intecarotídea, que es la línea que une los centros de la sección transversal intra y supracavernosa ACI. Grado II se caracteriza porque el tumor sobrepase el eje intercarotídeo, pero que no podrá extenderse más allá o tangente a las caras laterales de la porción intra y supracavernosa ACI. Grado III es caracterizado porque el tumor se extiende lateralmente a la tangente lateral de la intra y supracavernosa de ACI. Grado IV se caracteriza por la compartimentación total de la arteria carótida intracavernosa.

3.e. TRATAMIENTO

El tratamiento de la acromegalia incluye cirugía, tratamiento médico, y radioterapia en todas sus modalidades, siendo el objetivo del tratamiento reducir o controlar el crecimiento tumoral, inhibir la hipersecreción de GH y normalizar los niveles de IGF-I⁽⁵⁹⁾. Cada uno de los abordajes tiene sus ventajas y desventajas, por lo que se discutirá cada uno de ellos con especial énfasis en el abordaje quirúrgico.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La remoción tumoral completa de los tumores secretores de GH logra buen control hormonal y mejora los cambios en los tejidos. El tratamiento quirúrgico con un abordaje transesfenoidal es el tratamiento de primera instancia en pacientes con acromegalia con adenomas hipofisarios intraselares^(44, 59); Existiendo también el abordaje endoscópico transnasal que usa el mismo corredor quirúrgico transesfenoidal bajo magnificación endoscópica. Solo los tumores muy grandes requieren de forma primaria o secundaria un abordaje transcraneal. El abordaje

transesfenoidal representa el procedimiento más útil para las lesiones intraselares particularmente adenomas hipofisarios. Este fue inicialmente descrito por Shloffer en 1907 usando un acceso superomedial y nasoetmoidal, modificado posteriormente por Harvey Cushing, quien además describe la ruta sublabial ⁽⁴⁴⁾.

El uso este procedimiento fue usado frecuentemente y con buenos resultados, sin embargo posteriormente abandonado a favor de los abordajes transcraneales. En 1960, Gerald Guiot y Jules Hardy mejoran el procedimiento usando el microscopio quirúrgico y la guía de fluoroscopia transoperatoria. Actualmente es el procedimiento mas efectivo con una morbilidad menor al 2% y una mortalidad menor del 0,5% ⁽³⁹⁾.

El abordaje transesfenoidal esta indicado para los tumores localizados en la región selar como: adenomas hipofisarios, craneofaringiomas y meningiomas. Por otro lado lesiones no tumorales que incluyen: quistes aracnoideos y casos especiales de síndrome de silla turca vacía. Existen varios factores a considerar en este abordaje: **Tamaño tumoral**, para lesiones confinadas a la región selar, no hay duda de los grandes beneficios del abordaje transesfenoidal comparado con el transcraneal, sin embargo persiste la discusión en los tumores de gran tamaño pero sigue siendo una la vía mas usada pese al advenimiento de nuevos métodos como asistencia endoscópica, guía estereotáctica ⁽⁵⁸⁾. **Características de crecimiento**; Los tumores con crecimiento homogéneo supra e intraselar pueden researse por vía transesfenoidal de forma completa, en caso de tumores en forma de “reloj de arena” estos cambios reducen la resección tumoral. Otras condiciones que limitan la resección son: involucro de los senos cavernosos, extensión a fosa anterior o posterior. Consistencia tumoral: En general las lesiones que se ven híper intensas en T1 en la imagen de resonancia magnética suelen ser fácilmente reseables. **Factores relacionados al propio abordaje transesfenoidal**: es importante considerar el tamaño de la silla turca, tipo de seno esfenoidal, la posición y tortuosidad de la carótida interna, y la presencia de

procesos inflamatorios en senos paranasales ⁽⁶⁰⁾. **Condiciones de los pacientes;** este abordaje es de preferencia para pacientes mayores o con enfermedades sistémicas.

Para la preparación del paciente es muy importante el tener un completo estudio endocrinológico para identificar todo déficit hormonal que deba ser corregido antes de la cirugía, el día de la cirugía un antibiótico y una dosis de stress con esteroide ⁽¹⁵⁾.

TECNICA QUIRURGICA

Para el abordaje existen dos posibilidades de acceder a la región sellar la endonasal y la sublabial, generalmente se usaba la vía endonasal por causar un bajo rango de complicaciones, sin embargo en caso de tumores grandes se prefiere la vía sublabial ⁽³⁹⁾. En el abordaje endonasal la preparación inicia inmediatamente después de la entubación, usando un spray descongestionante en cada fosa nasal, y una infiltración del septum nasal con Xylocaina. A continuación el procedimiento inicia desplazando la columela y luego se practica una incisión de 1 a 2 cm en la unión entre la piel y la mucosa nasal. Fig. 4

Se usa el cuchillo de Cottle para disecar la mucosa del cartílago y crear el túnel anterior derecho, creando subsecuentemente el túnel posterior derecho y posteriormente el túnel inferior derecho por disección de la mucosa palatina en el proceso maxilar, seguidamente conectados entre si; el cartílago septal es incidido en la unión con la lámina perpendicular (fig.4) del etmoides y el túnel posterior izquierdo es creado. La articulación del cartílago y el maxilar son desplazados completamente a la izquierda.

En el abordaje sublabial; el labio superior es retraído y se practica una incisión transversa en la unión bucogingival (fig.4) de una fosa canina a la otra y se avanza con una disección subperióstica a la apertura piriforme, realizándose los dos túneles inferiores y el borde inferior del cartílago septal es expuesto, el túnel anterior derecho es creado y posteriormente el túnel posterior derecho; a continuación conectados entre si. El borde inferior del septo seguidamente es dislocado y desplazado a la izquierda.

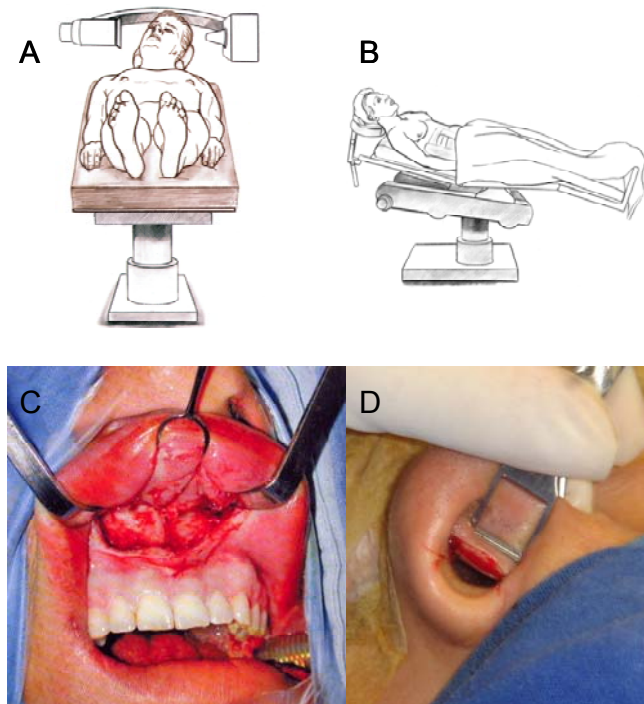


Fig.4. A y B: Demuestran la posición quirúrgica del paciente para un abordaje trans septoesfenoidal. C: Abordaje Transeptoesfenoidal sublabial. D: Abordaje Transeptoesfenoidal transnasal.

Una vez disecada la mucosa se cambia por un espejulo esfenoidal de Hardy, el Septum es removido del rostrum esfenoidal descubriendo los ostiums el cual se abre por fresado o con cincel, con lo que se accede a el seno esfenoidal y por control fluoroscópico se comprueba la posición, y se localiza el piso selar el cual es abierto con fresado o pinzas de kerrison.

Una vez expuesta la duramadre se procede a la apertura dural en cruz o rectangular a preferencia del cirujano y posteriormente el curetaje con cucharillas en todos los cuadrantes de la lesión, aspiración gentil y toma de biopsia. (Fig. 5)

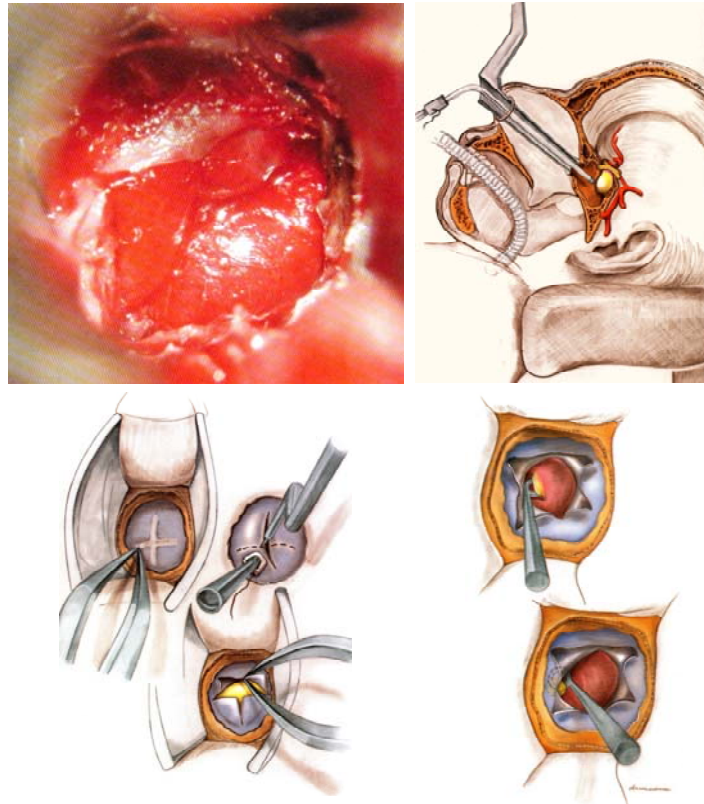


Fig. 5 A: fotografía intraoperatoria que muestra la apertura del piso sellar con exposición de la duramadre. B: esquema del trayecto quirúrgico hasta la región sellar, nótese la presencia del espejo de Hardy la apertura en rostrum esfenoidal hasta alcanzar la lesión sellar. C y D: Esquema que muestra la apertura dural en cruz y el curetaje con cucharillas de Hardy en todos los cuadrantes de la lesión.

La reconstrucción comienza con la exploración del diafragma sellar, colocando material hemostático y la reconstrucción del piso sellar se realiza usando fragmentos óseos del Septum obtenidos durante el abordaje y colocados en el espacio epidural ⁽⁶⁶⁾. Posteriormente recolocando el cartílago septal a su posición habitual y previamente colocando los fragmentos óseos septales posteriores. La mucosa y la incisión en la columnela pueden ser suturadas con hilo absorbible y se coloca un taponamiento anterior.

COMPLICACIONES QUIRURGICAS

Las complicaciones por lesiones vasculares son la mayor causa de mortalidad en el procedimiento quirúrgico ⁽⁴³⁾. Siendo el segmento intracavernoso de la carótida interna es el mas frecuente afectado, durante la apertura del piso selar o durante la resección de la porción lateral de la lesión.

Daño del nervio óptico y el quiasma puede ocurrir posterior a un procedimiento de esta categoría, donde la principal causa es el daño directo por trauma quirúrgico, hemorragia e isquemia ⁽⁶⁸⁾.

Las complicaciones endocrinológicas incluyen la diabetes insípida que se presenta hasta un 30% de los pacientes en el post operatorio y generalmente es transitorio. Solo se hace permanente en un 3% de los pacientes ⁽⁴¹⁾. Fístula de líquido cefalorraquídeo es una complicación que afortunadamente se ha reducido en los últimos años, debido a un mejor control de la aracnoides con el uso de sellantes de fibrina y la prevención de la asociación con meningitis debido al uso de antibióticos ⁽⁷⁰⁾.

Las complicaciones referentes al abordaje son: mucocele, sinusitis, epistaxis, perforación septal, deformidades nasales, pérdida de capacidad olfativa, anestesia dental ^(38, 63).

Los resultados de las diferentes **series quirúrgicas** se resumen en la *tabla 10*. Demostrando en porcentaje la curación bioquímica de los pacientes diagnosticados con adenomas productores de hormona de crecimiento y clasificados al mismo tiempo acorde a su tamaño tumoral y la cantidad de pacientes estudiados.

Muchos de los resultados no tienen los mismos criterios de curación comparables para un control adecuado de la enfermedad. Kaltsas et al ⁽³⁷⁾. Describió que la media del rango de GH menor a 5mU/l puede también ser un

parámetro adecuado de control de la enfermedad, logrando control en un 26% de los macroadenomas y 59% para microadenomas. Nomikos et al ⁽⁵²⁾ publicó su serie quirúrgica con niveles por debajo de 1 ng / ml durante una carga oral de glucosa y la normalización de IGF-I. De los 506 pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal primaria, un total de 57,3% después de la operación cumple los criterios utilizados, con un seguimiento de 10.7 años. Las series descritas desde el 2000 las evaluaciones de las series quirúrgicas se basaron en los criterios publicados en el consenso publicado por Guistina et al ⁽³¹⁾ sufriendo posteriormente sucesivas modificaciones hasta que en la actualidad se describe como “remisión” los niveles normales para la edad y género de IGF-1 y niveles de GH <1.0µg/l después de una curva de tolerancia oral a glucosa de dos horas.

Debemos recordar también al comparar los datos de los grupos que tienen métodos diferentes de análisis de GH e IGF-1 así como distintos periodos de seguimiento del paciente. Los Micro adenomas el rango de remisión es desde 59 a 95 %, para los macro adenomas desde 26 a 68%.

Tabla1. Rangos de remisión con cirugía como tratamiento primario microquirúrgico.

Autor	Micro ADH	Macro ADH	Pacientes
Laws et al., 2000 ⁽⁶⁸⁾ .	87%	51 %	117
Kaltasas et al, 2001 ⁽³⁷⁾ .	59 %	26 %	67
Shimon et al. 2001 ⁽⁶⁴⁾ .	84 %	64 %	91
Abe and Lüdecke, 2001 ⁽¹⁾ .	95 %	68 %	147
De et al. 2003 ⁽²¹⁾ .	79 %	56 %	90
Beauregard et al. 2003 ⁽⁹⁾ .	82 %	60 %	103
Nomikos et al. 2005 ⁽⁵²⁾ .	75 %	50 %	506
Trepp et al. 2005 ⁽⁶⁹⁾ .	75 %	50 %	506
F. Giorgio Cols 2006 ⁽³⁰⁾ .	83 %	64 %	83
Min-Su Kim et al. 2009 ⁽⁴⁸⁾ .	67%	60%	42

TRATAMIENTO MEDICO

Dentro del tratamiento médico existen tres drogas indicadas para el manejo de la acromegalia: Agonistas dopaminérgicos (DAs), ligandos de receptores de Dopamina (SRL), y antagonistas para receptores de GH. Los SRLs como el octreotido o lantreotido, actúan vía receptores de somatostatina subtipos 2 y 5 ⁽⁶⁵⁾ dando lugar a la disminución de en la secreción de GH. Su uso más apropiado es:

- Como primera línea de tratamiento cuando hay poca probabilidad de curación quirúrgica (por ejemplo: con tumores extraselares sin evidencia de efectos compresivos)
- Después de la cirugía cuando no ha logrado control bioquímico.
- Antes de la cirugía para mejorar las comorbilidades graves que impiden o podría complicar la cirugía inmediata (los beneficios de esto son no probado)
- Proporcionar control de la enfermedad, o el control parcial, en el tiempo entre administración de la radioterapia y la aparición del máximo beneficio de la radiación (radiación La terapia puede durar varios años para producir la enfermedad de control) ⁽⁵⁹⁾.

Los agonistas de receptores de GH se indican para su uso en:

- En pacientes que han persistentemente con niveles elevados de IGF-I, a pesar tratamiento máximo con otras modalidades de tratamientos.
- Posiblemente como monoterapia o en combinación con una SRL en otros pacientes. Sin embargo, se requieren más datos para dar las directrices de tratamiento ⁽⁵⁹⁾.

De los dos DAs la bromocriptina y cabergolina, solo la cabergolina tiene alguna eficacia en acromegalia, aunque esta es limitada, la eficacia como monoterapia es menor a 10% de los pacientes ^(10, 20). Las situaciones clínicas en las cuales la cabergolina es recomendada son:

- Cuando el paciente prefiere la medicación oral (DAs son los únicos medicamentos orales disponibles para la acromegalia)
- Después de la cirugía (muy ocasionalmente como terapia de primera línea) en una selección de pacientes, como aquellos con marcada elevación de la prolactina y / o moderadamente elevados de GH e IGF-I.
- Como aditivo a la terapia de tratamiento SRL en pacientes que responden parcialmente a una dosis máxima SRL (aproximadamente el 50% de estos pacientes puede lograr el control de la GH y de IGF-I con el tratamiento combinado ⁽⁵⁹⁾.

TRATAMIENTO CON RADIO TERAPIA

El rol de la Radio terapia en el manejo de la acromegalia, a sido considerada generalmente como una tercera línea de tratamiento, ocasionalmente como segunda línea de tratamiento y muy raramente como primera línea de tratamiento ⁽⁵⁹⁾. Lo pacientes que no tienen control en el crecimiento tumoral o normalización de los niveles hormonales y con tratamiento medico fallido pueden ser candidatos a recibir tratamiento radio terapéutico.

La radioterapia convencional (radioterapia conformal fraccionada) puede disminuir los niveles de GH y normalizar los de IGF-I sobre el 60% de los pacientes, pero la máxima respuesta se logra 10 a 15 años después de haber sido administrada ^(8,47) por lo que la terapéutica médica con SRL es requerida durante el periodo de latencia. La alternativa a la radioterapia convencional es la radioterapia con dosis simple o única, con Gamma Knife o Linear Accelerator. Observándose una remisión a los 5 años en pacientes acromegálicos tratados con gamma knife en un 29 a 60% ^(6, 57).

Si la radioterapia se considera necesaria la elección de la técnica es dependiendo de las características del tumor: la radioterapia convencional es

preferida para remanentes tumorales grandes o tumores que se encuentran muy cerca de la vía óptica. La radiación estereotáctica es preferida para tumores pequeños ⁽⁵⁹⁾.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Desconocemos cuál es el porcentaje de curación de los pacientes con acromegalia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; después de cirugía trasepto esfenoidea de acuerdo a los criterios actuales de curación.

5. HIPÓTESIS

- ¿La cirugía transeptoefenoidal es efectiva para la remoción de adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento y curación bioquímica?
- **HIPOTESIS NULA:** ¿La cirugía transeptoefenoidal no es efectiva para la remoción de adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento y curación bioquímica?

6. OBJETIVOS

- Evaluar los criterios de curación con niveles de Gh pre y pos operatorio de dos horas.
- Evaluar los criterios de curación con niveles de IGF-1 pre y pos operatorio de dos horas.
- Evaluar volumen tumoral pre y post operatorio.
- Comparar los campos visuales pre y pos operatorios en los pacientes con macroadenomas.

7. JUSTIFICACIÓN

La Acromegalia, es una enfermedad que es tratada en nuestro medio, esta enfermedad condiciona co morbilidades como diabetes, e intolerancia a carbohidratos, hipertensión arterial, alteraciones cardiovasculares, arritmias, bocio, y en ocasiones cáncer de colon debido al exceso de GH en la circulación. Así mismo los efectos por tamaño tumoral que condiciona deterioro de campos visuales. Estas co morbilidades aumentan la morbi mortalidad en estos pacientes hasta 2.5 veces que el de la población normal por lo que es importante lograr la curación de estos pacientes.

Al desconocer los nuestra experiencia en el manejo de esta enfermedad nos ciega en ver los resultados de nuestros tratamientos, si nuestras decisiones terapéuticas son adecuadas, si seguimos los lineamientos internacionales ya establecidos en el mundo, y así mismo hacer sugerencias de cambios en base a nuestra experiencia en nuestros propios porcentajes de curación en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Al mismo tiempo compararla con series mundiales.

8. **METODOLOGÍA**

a) **DISEÑO:**

Estudio observacional descriptivo retrolectivo de reporte de casos en el que se revisaran expedientes de pacientes que acuden a consulta de endocrinología en los últimos 10 años.

b) POBLACIÓN Y MUESTRA:

La población y muestra constituyen todos los pacientes con el diagnóstico de adenoma de hipófisis productor de GH (Acromegalia), que se encuentran en seguimiento y activos en consulta externa.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes (hombres y mujeres) que fueron diagnosticados con adenoma hipofisiario productor de hormona de crecimiento por CTGO de 2 horas GH > 1 ng/dl y/o niveles de IGH-I elevados para edad y sexo
2. Que fueron intervenidos quirúrgicamente por vía transeptoefenoidal
3. Imagen de Resonancia magnética antes de la cirugía y por lo menos una después de 6 meses de la cirugía con evidencia de lesión neoplásica hipofisiaria.
4. Evaluación neurooftalmológica que incluya medición de la agudeza visual con la cartilla de Snellen en la escala 20/20 y de campos visuales (Goldman) antes de la cirugía y por lo menos una evaluación a 6 meses de la cirugía.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Pacientes con Adenomas hipofisarios no productores de hormona de crecimiento
2. Pacientes que previo a la cirugía tuvieran otro tratamiento previo a la cirugía
3. Pacientes con cirugía transeptoefenoidal que fueran intervenidos endoscópicamente
4. Pacientes que no cuenten con niveles de GH durante CTGO antes de la intervención quirúrgica
5. Pacientes que no cuenten con valoración de Resonancia magnética, niveles de GH , ni valoración neurooftalmológica por lo menos en una medición después de la cirugía
6. Pacientes que su tratamiento quirúrgico primario lo hubieran llevado en otro centro.

c) **METODOS Y MATERIALES**

Los números de registro se obtuvieron del libro de diagnóstico de egreso en el departamento de endocrinología; posteriormente se obtuvieron los expedientes en el departamento de archivo clínico

El análisis estadístico se realizó en SPSS 16.1 recopilándose y analizándose las variables que se mencionan:

VARIABLES NOMINALES U ORDINALES

- Edad,(en años)
- Sexo (masculino, femenino)
- ***GH 2HRS CTOG > 1 ng/ml ACTIVO***
- Antecedente de cirugías previas. (si, no)
- Agudeza visual (según valoración neuroftalmológica con cartilla de Snellen) y campimetría visual (según valoración con perímetro cinético de Goldman durante la valoración neuroftalmológica) Se detectó la presencia de síndrome quiasmático u otros defectos aferentes catalogándose como si o no están presentes.
- Estatus hormonal pre y post operatorio, (Valores de GH CTOG preoperatorio, pos operatorio 6 meses, 1 año)
- Complicaciones post operatorias como sangrado (si, no) fístula de LCR (si, no) diabetes insípida (si, no) neuro infección (si, no)
- ***Variables por pruebas de gabinete:*** Imagen de resonancia magnética con valoración de: Clasificación tumoral de acuerdo a tamaño en micro adenomas (<10mm) y macro adenomas (>10mm).

9. RESULTADOS Y ANALISIS

Se revisaron 296 expedientes de pacientes con diagnostico de acromegalia secundario a la presencia de adenomas productores de hormona de crecimiento; de los cuales solo recibieron tratamiento primario 283 pacientes de forma inicial en esta institución. Se confirmó acromegalia con niveles elevados de hormona de crecimiento bajo supresión con una CTGO de 2 horas (>1ng.ml) a las 2 horas y niveles de IGF-I elevados para la edad y sexo.

El grupo de pacientes incluyo 119 (40%) hombres y 177 (60%) mujeres con un promedio de edad de 41.8 +/-1.1 y 44.1 +/- 0.9 años respectivamente, **(Tabla 2 y 3)** con una duración promedio de los síntomas de 2 años (rango de 1 a 6 años), Se encontraron 47 (16%) pacientes la presencia de micro adenomas y en 244 (84%) pacientes macro adenomas hipofisarios, 5 pacientes no se encontró en el expediente información.

Los síntomas y signos que se encontraron fueron: cefalea 171(58%) pacientes; 89 (30%) alteraciones visuales y 59 (20%) diabetes mellitus. Hipertensión arterial en 54 (18%) y artralgias en 39(13%) de los pacientes. **(Tabla 4)**. Los tratamiento primarios que se encontraron fueron: cirugía 229 (80%); radiocirugía en 16 (8%), tratamiento medico 12(4%), radioterapia convencional 7(2%), radioterapia estereotactica fraccionada 19 (6%).

El tratamiento quirúrgico que se llevo a cabo en 229 pacientes, fue: trans septo esfenoidal en 170 (75%) pacientes. Transcraneal en 38 (16%) y trans nasal endoscópico en 21 (9%) de los casos. **(Tabla 6)**. Las complicaciones mas observadas en el postoperatorio fueron; Diabetes insípida 46 (15%), fístula de liquido cefalorraquídeo 25 (8%), sangrado operatorio 14 (5%) e infecciones 4 (1.4%) del total de pacientes tratados **(Tabla 7)**.

El seguimiento bioquímico se realizó mediante curvas de supresión de GH a 2hrs en 1 año del evento quirúrgico. La remisión endocrinológica o cura se realizó bajo los criterios recientes de GH menor de 2.5 ng/ml en curva de tolerancia oral y un nivel normal de IGF. Resultando que los pacientes diagnosticados con micro adenomas hipofisarios se encontró un porcentaje de curación de 50%, y para macro adenomas hipofisarios 34% **(Tabla 8)**. Con relación a todos los tratamientos seguidos, fue de micro adenomas 42%, macro adenomas 50% **(Tabla 9)**. Se obtuvo mejoría en los porcentajes de curación gradual con cada año que se estudio, **(tabla. 10)** desde un 20% en 1997 hasta lograr 39% en 2008.

10. DISCUSION

El análisis retrospectivo realizado con los resultados quirúrgicos en pacientes con acromegalia enfocados en su curación bioquímica y su seguimiento clínico muestran que las características preoperatorios de edad, distribución por género, tipo de tumor y el nivel de GH preoperatorio son similares a otros estudios reportados (1, 9, 21, 30, 37, 42, 48, 52, 64, 69).

La remisión bioquímica quirúrgica fue encontrada en micro adenomas en un 50%, y en macro adenomas 34%, comparativamente con series reportadas en el caso de macro adenomas se describe desde un 26 a 60% lo cual indica un nivel promedio de curación similar a otros reportados; sin embargo llama la atención el porcentaje de remisión en el caso de micro adenomas, siendo que las series reportan entre 59 a 95% de remisión, y esto se hace mas llamativo a la hora de analizar la remisión siguiendo todos lo tratamientos iniciales y complementarios no solo así el quirúrgico en donde desciende aun mas nuestro porcentaje y no obstante mejora la remisión en macro adenomas hasta un 50%. Este tipo de comportamiento podría reflejar lo antes mencionado en cuanto a la dificultad de comparar los resultados de laboratorio por la evolución de métodos de menor a

mayor sensibilidad en la detección de hormona de crecimiento, seguimientos inconclusos o intermitentes de los pacientes, así como el cambio en los criterios de remisión.

El éxito de la cirugía depende de varios factores. En primer término esta la experiencia del cirujano pues para obtener resultados óptimos, este debe realizar por lo menos 50 de estos procedimientos al año. Esto podría ser una explicación para nuestros porcentajes de curación que mejoraron exponencialmente en cada año y experiencia de los cirujanos (**Tabla 10**). El abordaje trans craneal se utiliza en tumores grandes e invasores y con fines descompresivos, probablemente más que curativos; en los pacientes en los que se evidencia un piso selar muy estrecho que hace imposible la extracción del tumor por esta vía. En contraste con la cirugía transesfenoidal, el abordaje transcraneal tiene una mortalidad considerable (hasta el 6% en algunas series) ⁽³³⁾.

Las complicaciones de la cirugía transesfenoidal tales como la neuroinfección y la rinorrea de líquido cefalorraquídeo por desgarramiento de aracnoides ocurren en menos del 2% de los casos ^(2, 67). La diabetes insípida transitoria es sin duda el déficit hormonal más común hasta el 20% ⁽²⁾ en la serie que reportamos se observó hasta en 15% siendo la complicación más frecuente, y las neuroinfecciones hasta en un 1,4%.

En general el tratamiento adyuvante es necesario en pacientes con remanentes tumorales sin remisión, aunque es debatido el momento de inicio del mismo. Desde la introducción del octreotido hace más de una década este se ha considerado como tratamiento médico primario o secundario en la terapéutica de la acromegalia, en estudios recientes se ha encontrado que podría ser utilizado en el manejo preoperatorio logrando disminuir el volumen tumoral. Y el seguimiento preoperatorio podría mejorar el descenso de los niveles de GH e IGF preoperatorios ^(13, 14).

Para el residual tumoral dentro del seno cavernoso después de cirugía o tratamiento médico la radiocirugía es una opción viable. En series reportadas en la literatura la radiocirugía con gama knife puede ser efectiva en controlar el volumen tumoral en pacientes con refractariedad a tratamiento médico o quirúrgico, aunque la curación biológica es baja ^(29, 51, 56, 71). Se afirma que los valores de GH se normalizan rango de 62 a 83% en pacientes tratados por radioterapia fraccionada en un periodo de 5 a 15 años ^(24, 32). Las complicaciones reportadas insuficiencia hipofisiaria y neuropatía óptica ⁽⁴⁰⁾. La radiocirugía no es sólo capaz de ofrecer una mayor dosis biológica efectiva que radioterapia fraccionada, sino también puede hacerlo sin las complicaciones habituales asociadas ^(39, 45, 46). Por lo tanto, pueden ser fuertemente argumentó que la radiocirugía se puede considerar antes de la radioterapia fraccionada como terapia adyuvante.

La cirugía como primera línea de tratamiento de un adenoma hipofisario secretor de GH sigue siendo un método seguro y efectivo para hacer frente a un gran número de los pacientes con acromegalia. El objetivo debe ser proporcionar al paciente el más efectivo medio de control a largo plazo de esta benigna, pero potencialmente incapacitante.

La limitación de este estudio, es que, se trata de un estudio retrospectivo describiendo eventos que ya ocurrieron en los pacientes, pero no nos permite analizar las decisiones terapéuticas, las guías empleadas en las decisiones. Por lo tanto, un estudio prospectivo será necesario, para evaluar más a fondo los factores que afectan a la tasa de remisión de la acromegalia y de esta forma también desarrollar un árbol de decisiones institucional para un correcto manejo de esta enfermedad. Se espera que con los avances en farmacoterapia, el tratamiento quirúrgico pueda ser aún más preciso y más eficaz con el tiempo en el control bioquímico.

11. CONCLUSIONES

Este estudio proporciona una visión sobre el tratamiento de la acromegalia, especialmente la experiencia acumulada en la institución a largo de 10 años. Los resultados de esta serie, una vez más expone el papel de la cirugía como la opción primaria en los pacientes acromegálicos. La cirugía es eficaz en restaurar los patrones normales de secreción de GH, actúa de forma rápida y lleva una baja morbilidad asociada a la terapia. También resulta evidente que la experiencia quirúrgica, la habilidad y el conocimiento juegan un papel importante en el éxito quirúrgico; las tasas de curación encontradas en este estudio en comparación con las series publicadas se pueden atribuir al hecho la actividad biológica del tumor, del tamaño tumoral y de la experiencia del neurocirujano, los cambios en los métodos de laboratorios para la cuantificación de los niveles de GH o el apego al tratamiento y seguimiento de los pacientes ya que las series mundiales presentan seguimiento prolongados. Por lo tanto, la detección precoz del tumor y seguimiento a largo plazo: endocrinológico y seguimiento radiológico puede mejorar la tasa de remisión de la acromegalia. Los lineamientos de manejo se deben seguir para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad.

12. REFERENCIAS

1. Abe T, Lüdecke DK: Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 137–145.
2. Abosch A, Tyrrel B, Lamborn K et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3411-3418.
3. Arellano S, Aguilar P, Dominguez B, Espinoza A, Gonzalez B, Sosa E, Mercado M, Gindo G, Martinez I, Hernandez E, Reza A, Portocarrero L, Vergara A, Velazquez FJ, Ramirez E. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnostico, tratamiento y seguimiento. *Rev. Edocrinología y Nutrición* Vol. 15, No. 3, Supl. 1, 2007, S7 – S16
4. Ariel Barkan, Marcello D. Bronstein, Oscar D. Bruno, Alejandro Cob, Ana Laura Espinosa de Is Monteros, Monica R. Gadelha, Gloria Garavito, Mirtha Guitelman, Ruth Mangupli, Moises Mercado, Lesly Portocarrero, Michael Sheppard. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary* (2010) 13:168–175
5. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M. Gama-knife radiosurgery in acromegaly: a 4 year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3105-12
6. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M 2003 Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3105–3112
7. Barkan A. Defining normalcy of the somatotrophic axis: an attainable goal? *Pituitary* 2007; 10: 135-139.
8. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J 2000 Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in

- acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3779–3785
9. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O: Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 86–91.
 10. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF 1992 Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 13:220–240
 11. Bidlingmaier M, Strasburger C. Growth hormone assays: current methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007; 10: 115-119.
 12. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Lon-term Follow-up results of post operative radiotherapy in 36 patients with acromegly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2476-82
 13. Bush ZM, Vance ML : Management of acromegaly : is there a role for primary medical therapy? *Rev Endocr Metab Disord* 9 : 83-94, 2008
 14. Carmichael JD, Bonert VS : Medical therapy : options and uses. *Rev Endocr Metab Disord* 9 : 71-81, 2008
 15. Cawley CM. Tindall GT. Transsphenoidal surgery operative techniques. In. Krith AF. Tindall GT. Eds. *Pituitary Disorders*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 349-359
 16. Chapman I, Harman M, Straume M et al. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower post-glucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1312- 1319.
 17. Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ho KKY, Klibanski A, Melmed S, Shalet SM, Strasburger Cj, Trines PJ, Thorner MO. Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4759-67
 18. Clemmons DR. IGF-1 assays: Current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007; 10: 121-128.

19. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-105.
20. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, Da Re N, Branca V, Oppizzi G, Gelli D 1998 Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur J Endocrinol* 139:516–521
21. De P, Davies J, Scanlon MF, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J: Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3567–3572.
22. Dieter K. Lüdecke, Takumi Abe. Transsphenoidal Microsurgery for Newly Diagnosed Acromegaly: A Personal View after More than 1,000 Operations. *Neuroendocrinology* 2006;83:230–239
23. Dimaraki EV, Jaffe CA, Demott-Friberg R et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion. Implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol* 2002; 87: 3537-3542.
24. Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J : Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21 : 693-712, 1992
25. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P et al. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 181-189.
26. Freda P, Nuruzzaman A, Reyes C et al. Significance of “abnormal” nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 495-500.
27. Freda P. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13: 171 – 184
28. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3013-18

29. Fukuoka S, Ito T, Takanashi M, Hojo A, Nakamura H: Gamma knife radiosurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *Stereotact Funct Neurosurg* 76 : 213-217, 2001
30. Giorgio Frank Ernesto Pasquini Giovanni Farneti Diego Mazzatenta, Vittorio Sciarretta Vincenzo Grasso Marco Faustini Fustini. The Endoscopic versus the Traditional Approach in Pituitary Surgery. *Neuroendocrinology* 2006;83:240–248
31. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldehuis J, Wass J, von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:526-9.
32. Goffman TE, Dewan R, Arakaki R, Gorden P, Oldfield EH, Glatstein E : Persistent or recurrent acromegaly. Long-term endocrinologic efficacy and neurologic safety of postsurgical radiation therapy. *Cancer* 69 : 271-275, 1992
33. Guinto G, López B, Cohn F y cols. Macroadenomas de hipófisis. Un reto neuroquirúrgico. *Cirugía y Cirujanos* 2003; 71: 350-358.
34. Holdaway I, Rajasoorya R, Gamble G et al. Factors influencing mortality in acromegaly. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 667-674
35. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29-41.
36. J.-C. Tonn, Manfred Westphal, James T. Rutka. *Neuro-oncology of CNS tumors* 2006; Pag. 196 - 200
37. Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer, PJ, Camacho-Hubner C, Afshar F, Sabin I, Jennkins JP, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB: Predictors of outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1645–1652.
38. Koren I. Hadar T Rappaport ZH, Yaniv E. Endoscopic Transnasal Transsphenoidal microsurgery versus The sub labial approach for the

- treatment of pituitary tumors: endonasal complications. *Laryngoscope* 1999; 109-1838-1840
39. Laligam N, Sekhar, MD, Richard G, Fessler MD. Atlas of Neurosurgical Techniques, Brain. Thieme New York 2006. Pag. 670-679
 40. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al : Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 88: 1002-1008, 1998.
 41. Laws ER, Kern EB. Complications of transsphenoidal surgery In: Tindall Gt, Collins WF, eds. *Clinical Management of Pituitary Disorders*. New York; Raven: 1979, 435-445
 42. Laws ER, Vance ML, Thapar K: Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Horm Res* 2000; 53 (supl 3):71–75.
 43. Laws ER. Vascular complications of transsphenoidal surgery. *Pituitary* 1999;2:163-170
 44. Lüdecke DK. Recent developments in the treatment of acromegaly. *Neurosurg Rev*. 1985; 167-73
 45. Mendoza V, Sosa E, Espinosa de los Monteros AI, Salcedo M, Guinto G, Cheng S, Sandoval C, Mercado M, GSPá mutations in Mexican patients with acromegaly: potencial impact on long-term prognosis. *GH& IGF Res* 2005; 15: 28-32
 46. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically-discordant disease. *Horm Res* 2004; 2: 293-299.
 47. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, Gargiulo P, Tamburrano G, Enrici RM 2005 The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:210–216

48. Min-Su Kim, M.D., Hyun-Dong Jang, M.D., Oh-Lyong Kim, M.D., Ph.D. Surgical Results of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma J Korean Neurosurg Soc 45 : 271-274, 2009
49. Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 597-614.
50. N.J.L. Gittoes, MC Sheppard, A.P. Jhonson an P.M. Stewart. Outcome of surgery for acromegaly- The esperience of a dedicated pituitary Surgeon. QJ Med 199; 92:741-745
51. Newman CB : Medical therapy for acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 28 : 171-190, 1999
52. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R: The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. Eur J Endocrinol 2005; 152: 379 – 387.
53. O. M. Dekkers, N. R. Biermasz, A. M. Pereira, J. A. Romijn, and J. P. Vandenbroucke. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis J Clin Endocrinol Metab, January 2008, 93(1):61–67
54. Orme SM, McNally RJQ, Catwirigth RA et al. Mortality and cancer incidente in acromegaly. JCLin Endocrinol Metab 1998; 83: 2730-2734
55. Peacey SR, Shalet SM. IGF-I measurement in diagnosis and management of acromegaly. Ann Clin Biochem 2001; 38: 297-303.
56. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo ML: Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. Neurosurgery 53 : 51-59; discussion 59-61, 2003
57. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, NippoldtTB2007 Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. J Neurosurg 106:833–838
58. Romano A. Zucarello M. van Loveren HR, Keller JT. Expanding the boundaries of the transsphenoidal approach: a microanatomic study. Clin Anat 2001;14: 1-9

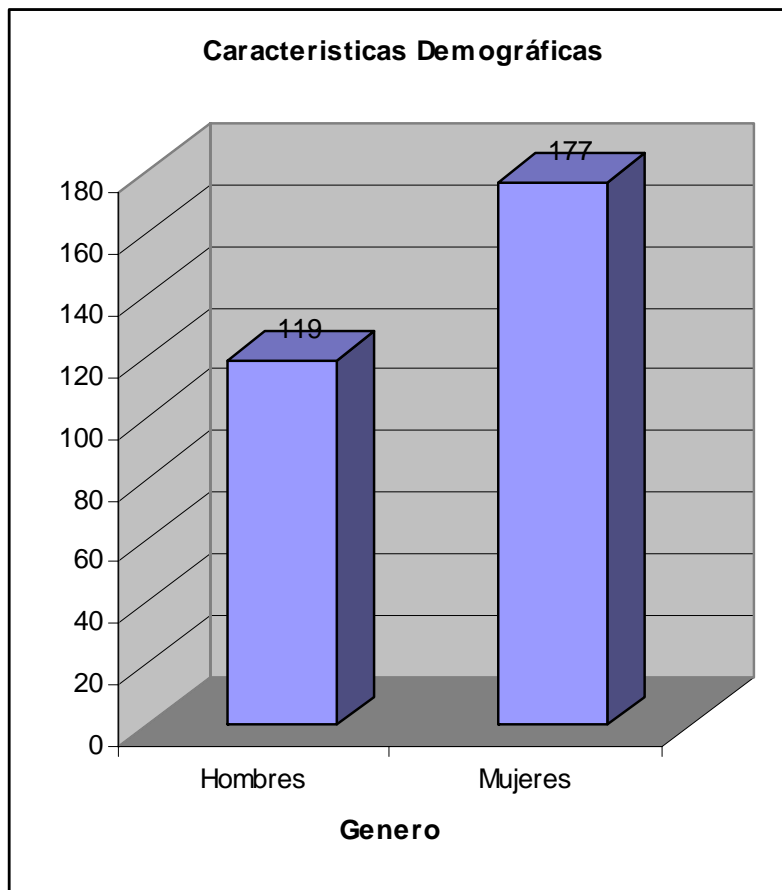
59. S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho, and A. Giustina. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2009, 94(5):1509–1517
60. Saeki N. Yamaura A. Numata T. Hoshi S. Bone window CT evaluation of the nasal cavity for the transsphenoidal approach. *Br. J Neurosurgery* 1999; 13:285-289
61. Sara Arellano (Hospital General de México), Patricia Aguilar (Hospital Regional IMSS, Mérida, Yuc.), Benito Domínguez (Hospital de Especialidades, IMSS, Torreón, Coah.), Ana Laura Espinosa de Los Monteros, Baldomero González Virla, Ernesto Sosa, Moisés Mercado, Gerardo Guinto (Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS), Ignacio Martínez (Hospital de Especialidades, Centro Médico Monterrey, IMSS, N.L.), Enrique Hernández (Hospital General de Zona, León, Gto.), Alfredo Reza (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición), Lesly Portocarrero (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía), Alma Vergara (Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE) Francisco Javier Velázquez, (Centro Médico La Raza, IMSS), Estanislao Ramírez (Hospital Regional, IMSS, Oaxaca, Oax.) Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 15, No. 3 Supl. 1 Julio-Septiembre 2007pp S7-S16
62. Sata A, Ho KKY. Growth hormone measurements in the diagnosis and monitoring. *Pituitary* 2007; 10: 165-172.
63. Sharma K. Tyagi I, Banerjee D. Chhabra DK, Kaur A. Tanaja HK. Rhinological complications of sublabial transseptal transsphenoidal surgery for sellar and suprasellar lesions: prevention and Management. *Neurosurgery Rev.* 1996;19; 163-167.

64. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M: Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery* 2001; 48: 1239–1243.
65. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S 1997 Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest* 100:2386– 2392
66. Spaziante R, de Divitiis E Cappabianca P. Reconstruction of the pituitary fossa in transsphenoidal surgery; an experience of 140 cases. *Neurosurgery* 1985; 17; 453-458
67. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3419-3426.
68. Trautmann JC. Laws ER. Visual Status after transsphenoidal surgery at the Mayo Clinic. 1971-1982 *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 200-208
69. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P, Christ ER: Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 243–251.
70. Van Velthoven V. Clarici G. Auer LM. Fibrin tissue adhesive sealant for the prevention of CSF leakage following transsphenoidal microsurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 109: 26-29
71. Zhang N, Pan L, Wang EM, Dai JZ, Wang BJ, Cai PW : Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg* 93 (Suppl 3) : 6-9, 2000

13.ANEXOS

Tabla y Grafica 2. Características demográficas

GENERO	NÚMERO	PORCENTAJE	EDAD PROMEDIO
<i>Hombres</i>	119	40%	41.8 +/- 1.1
<i>Mujeres</i>	177	60%	44.1 +/- 0.9
TOTAL	296	100%	

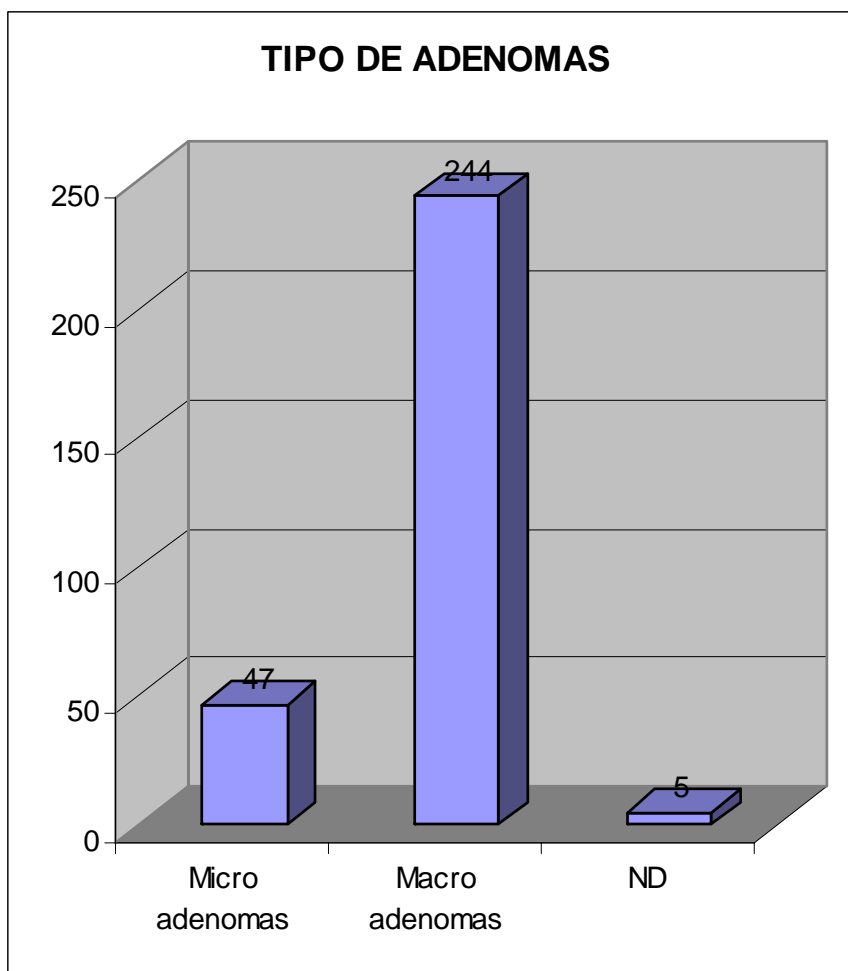


n=296

Fuente: Base datos INNN

Tabla y gráfica 3. Tamaño tumoral

CARACTERISTICA	MEDIA	PORCENTAJE
Micro adenomas	47	16 %
Macro adenomas	244	82 %
ND	5	2 %
Total	296	100%

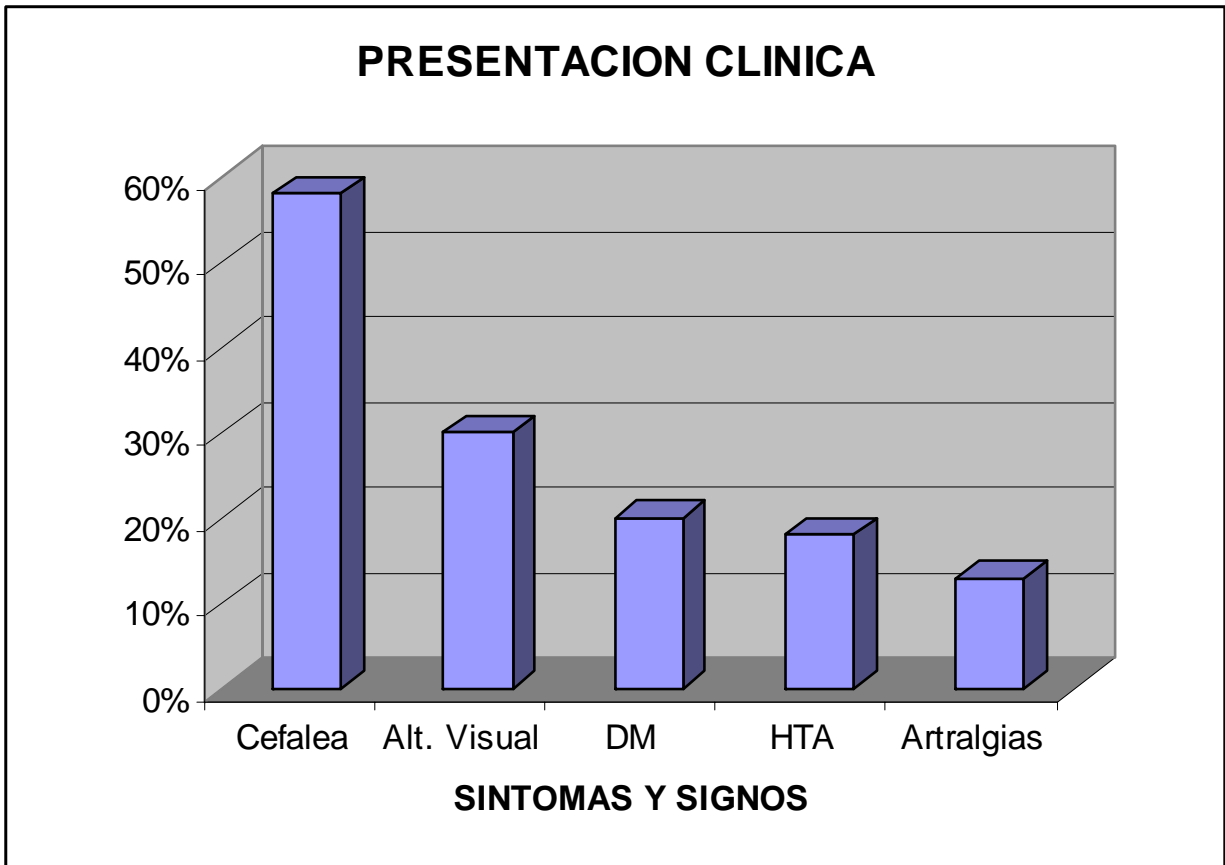


n=296

Fuente: Base datos INNN

Tabla y gráfica 4. Síntomas y signos asociados a pacientes con acromegalia

Síntomas y signos	Número de casos	Porcentaje
Cefalea	171 / 296	58%
Alt. Visual	89 / 296	30%
Diabetes Mellitus	59 / 296	20%
Hipertensión arterial	54 / 296	18 %
Artralgias	39 / 296	13%

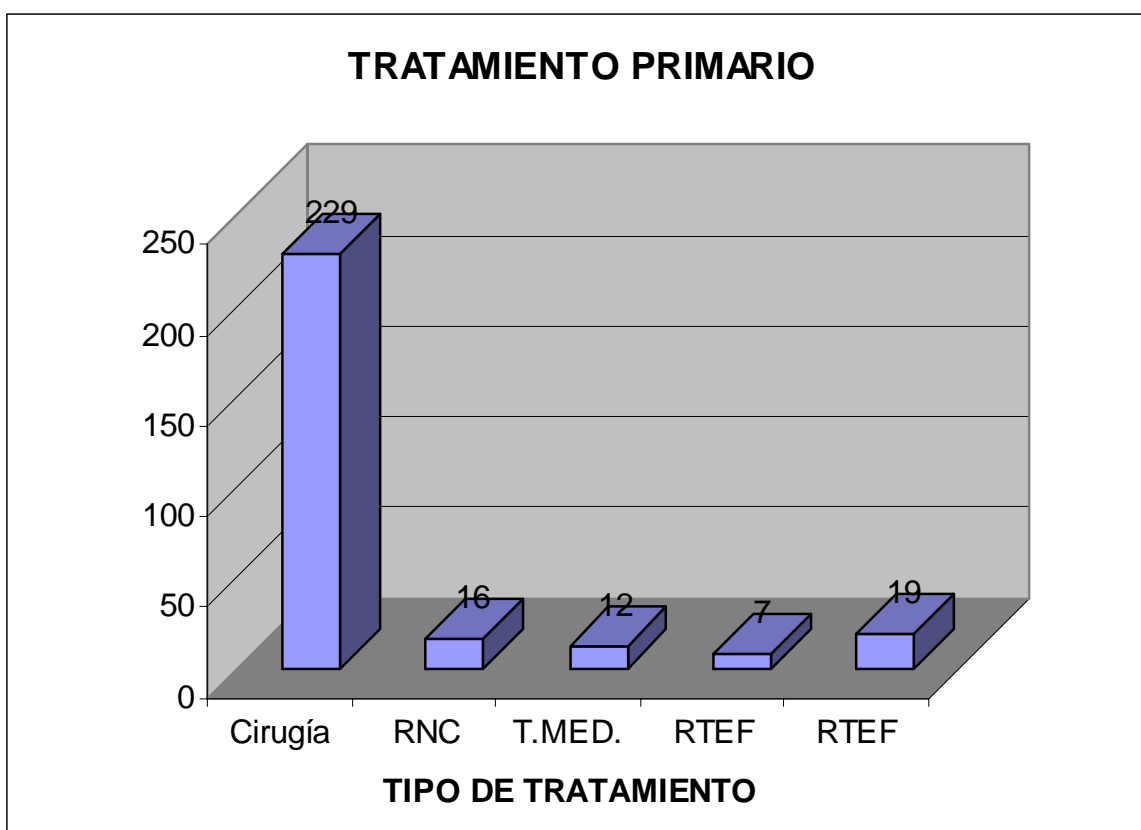


n=296

Fuente: Base datos INNN

Tabla y gráfica 5. Tratamiento Primario

TRATAMIENTO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Cirugía	229	80%
Radiocirugía	16	8%
Tratamiento medico	12	4%
Radioterápia convencional	7	2%
Radioterapia estereotactica fraccionada.	19	6%
TOTAL	283	100%

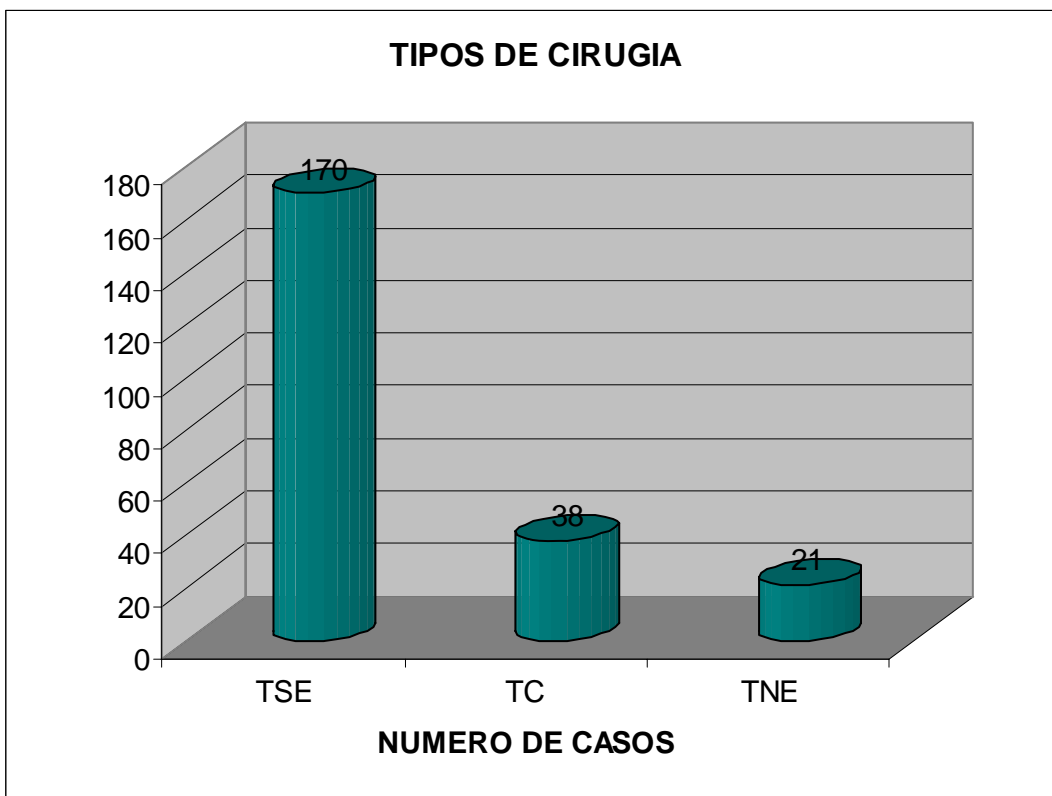


n=283

Fuente: Base datos INNN

Tabla y Grafica 6. Tratamiento quirúrgico

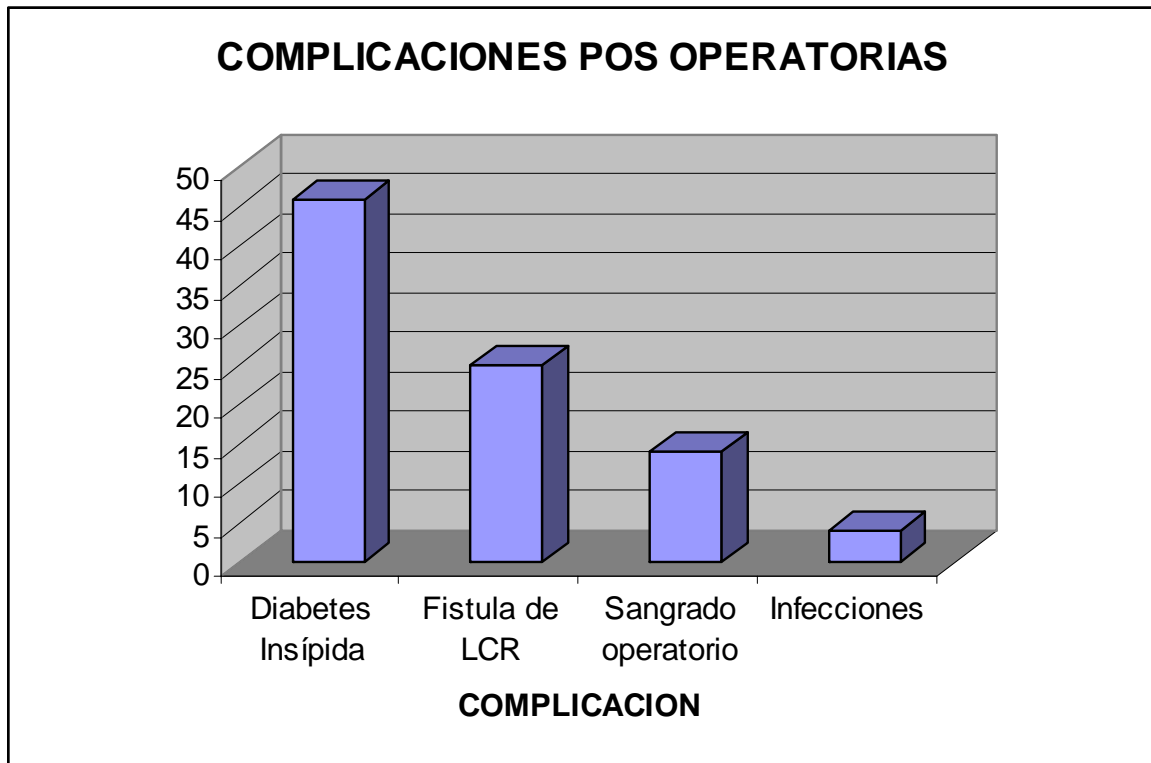
TIPO DE CIRUGIA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Transeptoefenoidal	170	75%
Trans craneal	38	16%
Trans nasal endoscopico	21	9%
TOTAL	229	100%



Fuente: Base datos INNN

Tabla y gráfica 7. COMPLICACIONES POS OPERATORIAS

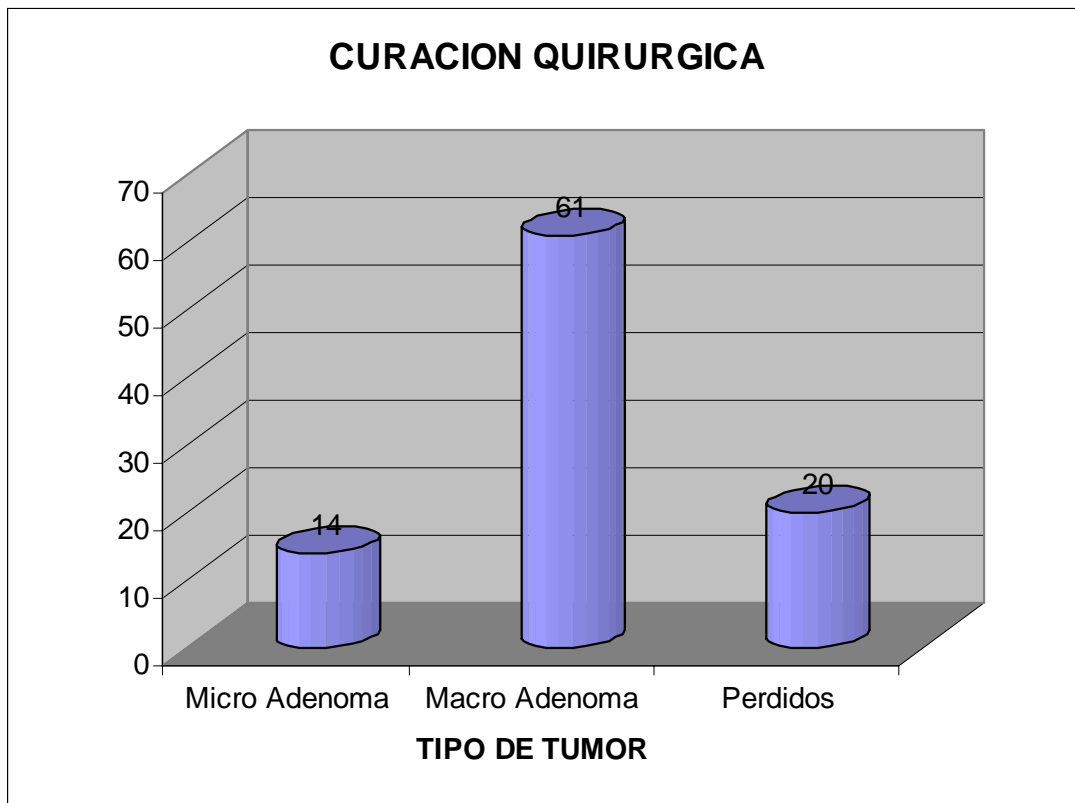
COMPLICACION	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
<i>Diabetes Insípida</i>	46	15%
<i>Fistula de LCR</i>	25	8%
<i>Sangrado operatorio</i>	14	5%
<i>Infecciones</i>	4	1.4%



Fuente: Base datos INNN

Tabla y gráfica 8. RESULTADO PACIENTES TRATADOS CON CIRUGIA

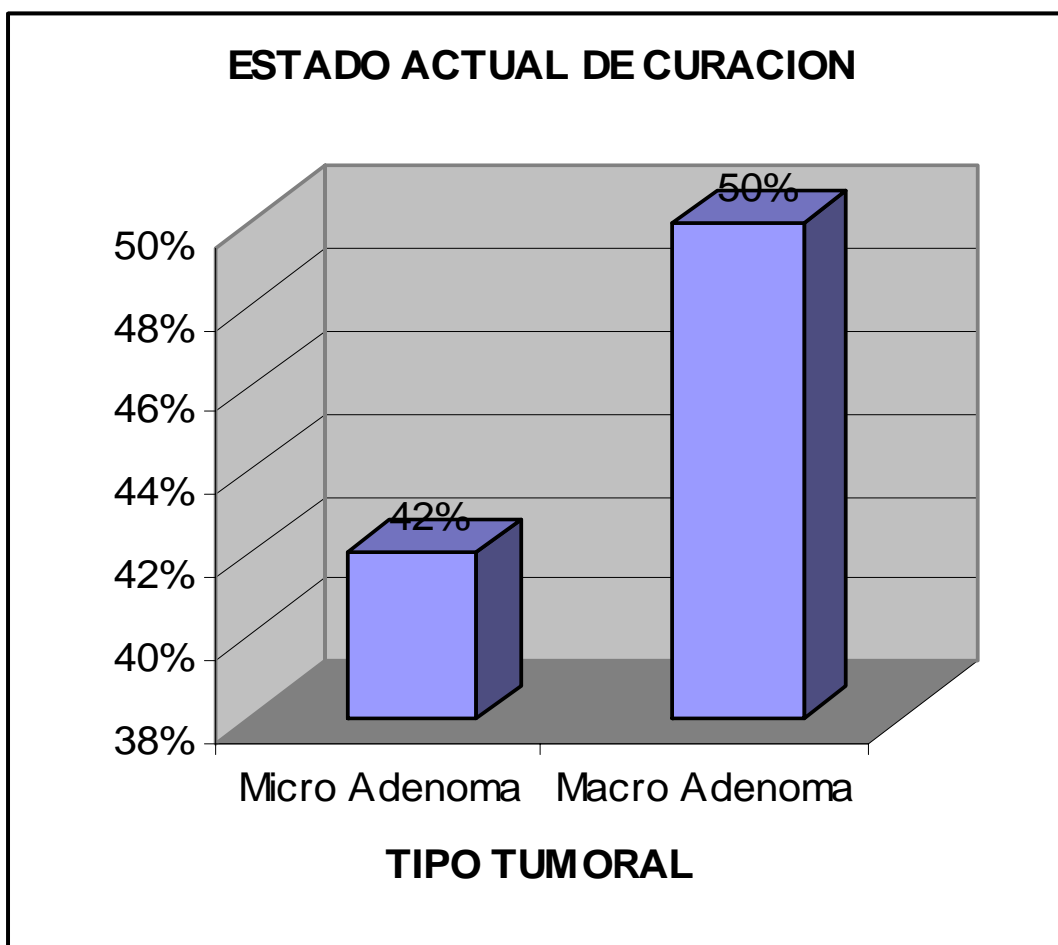
	NÚMERO DE CASOS CURADOS	PORCENTAJE DE CURACION
Micro Adenoma	14 / 28	50%
Macro Adenoma	61 / 181	34%
Perdidos	20	
TOTAL	229	



Fuente: Base datos INNN

Tabla y gráfica 9. ESTADO ACTUAL

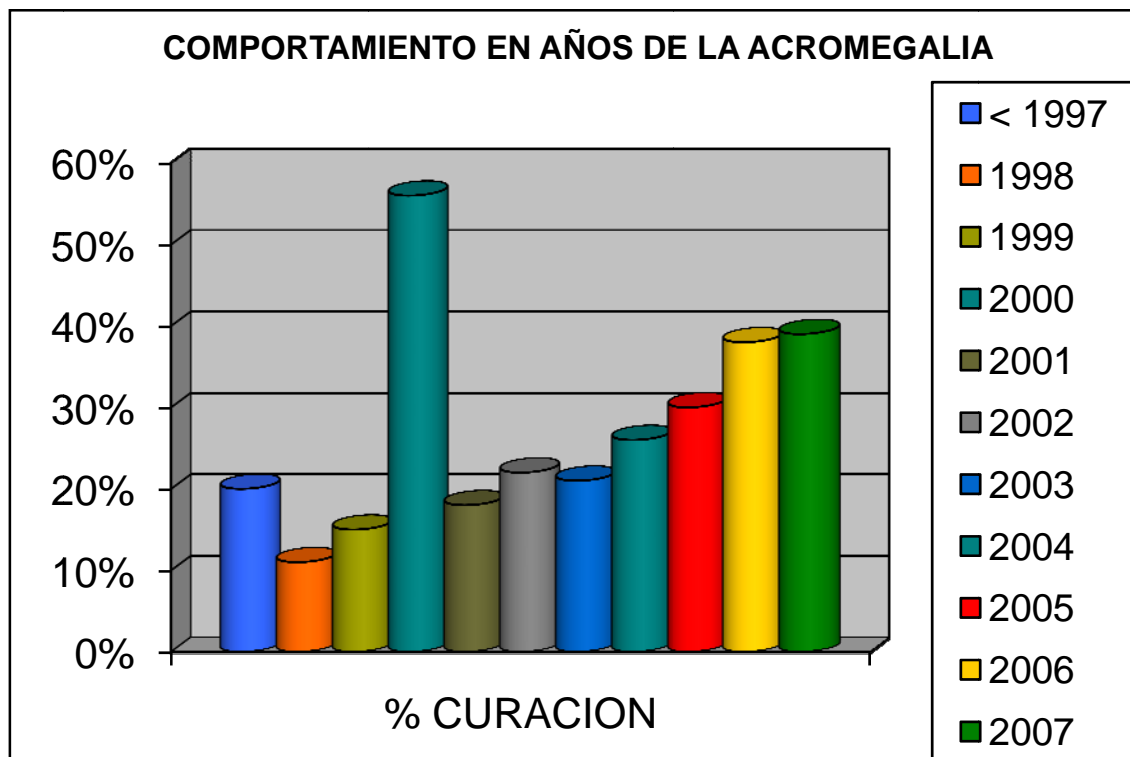
	NÚMERO DE CASOS NO CURADOS	PORCENTAJE DE CURACION
Micro Adenoma	20 / 47	42%
Macro Adenoma	122 / 244	50%
Perdidos	5	
TOTAL	296	



Fuente: Base datos INNN

Tabla y gráfica 10. COMPORTAMIENTO EN AÑOS DE LA ACROMEGALIA

AÑO	PORCENTAGE DE CURACION
<1997	20%
1998	11%
1999	15%
2000	56%
2001	18%
2002	22%
2003	21%
2004	26%
2005	30%
2006	38%
2007	39%



Fuente: Base datos INNN