



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

---

---

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

**"ABORDAJE ENDONASAL EXTENDIDO ENDOSCÓPICO PARA EL  
TRATAMIENTO DE ADENOMAS DE HIPÓFISIS, EXPERIENCIA INICIAL  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA DR.  
MANUEL VELASCO SUAREZ"**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**MEDICO ESPECIALISTA EN:**

**NEUROCIRUGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. JAVIER AVENDAÑO MENDEZ PADILLA**

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

**TUTOR DE TESIS: DR. JUAN BARGÉS COLL**

**ASESOR DE TESIS: DR. HADIE ADAMS CHERWAN**

**COAUTORES: DR. JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR**

**DRA. LESLY PORTOCARRERO ORTIZ**

**DR. ALFREDO VEGA ALARCON**

**DR. MARITE PALMA DIAZ**

**DR. DIEGO MENDEZ ROSITO**



**MÉXICO, D. F. A 12 DE JULIO, 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”  
SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA

DR. RICARDO COLÍN PIANA.  
Director de Enseñanza

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

DR. JUAN BARGÉS COLL  
Tutor de la investigación

DR. JAVIER AVENDAÑO MÉNDEZ PADILLA  
Residente del curso de Neurocirugía

*Va para ti Lore, porque solo tú lo logras...  
Gracias por tu fuerza, tu energía y tu entrega.*

*A Rocío, Rafael y Rodrigo,*

## ÍNDICE

---

Resumen .....	3
Abstract.....	4
Antecedentes.....	5
Objetivos.....	42
Material y Métodos.....	43
Resultados.....	45
Discusión .....	50
Conclusiones.....	53
Bibliografía.....	54

## **RESUMEN**

### **OBJETIVO**

Analizar los resultados clínicos de pacientes sometidos a cirugía para resección de adenoma hipofisiario mediante la siguiente modificación al abordaje transesfenoidal habitual: el abordaje endonasal extendido endoscópico.

### **PACIENTES Y METODOS**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de adenoma pituitario, operados en el INNN en el período de marzo a diciembre del 2009 con la técnica y abordaje mencionados. Se realizó un estudio observacional descriptivo de reporte de casos. Se prestó especial interés en el resultado hormonal y visual.

### **RESULTADOS**

La muestra final de la serie contempló 30 pacientes. Las características demográficas de la población estudiada no arrojaron resultados distintos a las series anteriormente publicadas. Los resultados clínicos mostraron mejoría visual en 66% de los casos. Los resultados funcionales demostraron 66% de curación hormonal. La complicación más frecuente fue diabetes insípida transitoria en 13% de los casos y fístula de LCR en 13% de los casos. El promedio de estancia hospitalaria fue de 3.3 días

### **CONCLUSIONES**

El abordaje endonasal extendido endoscópico es seguro para el tratamiento de adenomas de hipófisis. Es necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados con muestras grandes para comparar con abordajes convencionales.

**Palabras clave:** Adenoma de hipófisis, endoscópico, endonasal, base de cráneo

## **ABSTRACT**

### **OBJECTIVE**

The objective of this study was to analyze clinical outcomes of patients operated for a pituitary adenoma resection through a modification of the regular transphenoidal approach: the extended endonasal endoscopic approach.

### **PATIENTS AND METHODS**

We include patients with histopathology confirmation of a pituitary tumor who underwent surgery in then National Neurology and Neurosurgery Institute between March and December 2009. We achieve a descriptive observational study from a case report series. Special attention has been paid to visual and hormonal outcomes.

### **RESULTS**

Final cohort consider 30 parientes. Demographics features demonstrate no difference compared with previous publications in this topic. Clinical outcomes showed 66% of patients with visual improvement. Hormonal cure was achieved in 66% of patients with hormone secreting tumors. The most frequent complication was transitory diabetes insipidus with 13% and CSF leak in 13% as well. Hospitalization length average was 3.3 days.

### **CONCLUSIONS**

The extended endonasal approach is a safe procedure for treat patients with pituitary tumors. It is necessary to accomplish randomized prospective studies with larger number of patients in order to compare them with regular standardized procedures.

**Key words:** Pituitary, adenoma, endoscopic, extended, expanded, skull base

## **I. ANTECEDENTES**

### **EPIDEMIOLOGÍA DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS**

Los adenomas hipofisarios representan el tercer tumor intracraneal más frecuente y ocupan el primer lugar dentro de los tumores de la base de cráneo. Los adenomas pituitarios aproximadamente representan el 15% de las todas las neoplasias intracraneales y en estudios que consideran reportes de autopsia aumenta a un 27%. Los tumores son clínicamente evidentes en 18 de cada 100000 habitantes. [1] Las lesiones silentes o clínicamente no funcionantes representan un tercio de todos los adenomas de hipófisis, la mayoría de estos tumores son productores de hormonas gonadotrópicas y no tienen repercusión clínica. El pico de incidencia máximo se encuentra en la tercera y cuarta décadas de la vida y la mayoría de las series demuestran igualdad estadística en cuanto al género. [1]

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

#### **Afección visual.**

El síntoma más común es la afección visual. Los tumores de la pituitaria presentan en la gran mayoría de los casos un crecimiento predominantemente dorsal hacia la cisterna quiasmática comprimiendo el quiasma en su porción central. La neuropatía que confiere dicha compresión afecta las mitades mediales de los nervios ópticos que reciben aferencia de los campos visuales laterales. Esto se manifiesta clínicamente como hemianopsia homónima en donde se encuentra limitada o perdida la visión en los campos laterales en distintos grados.

### **Cefalea.**

El segundo síntoma de presentación más frecuente es la cefalea. Existe controversia en este aspecto, ya que por lo general, los adenomas de hipófisis son lesiones pequeñas y no alcanzan a condicionar hipertensión intracraneal, sin embargo algunos autores consideran que un aumento en la presión intraselar es suficiente para desencadenar dolor. No se ha caracterizado un tipo específico de cefalea que se relacione con los adenomas hipofisarios. Es meritorio hacer notar que muchos pacientes pueden presentar cefaleas primarias como cefalea tensional o migraña y que al acudir al especialista les sea solicitada una IRM como protocolo de estudio y en él se encuentre un adenoma de hipófisis.

### **Crisis convulsivas.**

Es un síntoma de presentación infrecuente, se pueden presentar en pacientes con adenomas grandes con importante extensión lateral que invaden el seno caroso y protruyen hacia la fosa media en donde contactan la porción medial del lóbulo temporal principalmente uncus, amígdala y la porción anterior del hipocampo. El tipo de crisis que presentan estos pacientes son crisis parciales complejas, típicas de esta región. [2]

### **Apoplejía pituitaria.**

La incidencia de apoplejía pituitaria como síntoma de presentación inicial de un tumor hipofisario es de aproximadamente del 2%. [3] La apoplejía pituitaria está definida como un evento vascular usualmente hemorrágico súbito que en la mayoría de los casos causa cefalea intensa y déficit visual agudo. El manejo de pacientes con apoplejía pituitaria continua siendo controversial, las tendencias señalan tratamiento quirúrgico en cuanto las condiciones médicas del paciente sean las adecuadas en términos de balance hidroelectrolítico y hormonal. [4]

## **Hipersecreción hormonal**

Los tumores funcionantes, también llamados secretores o productores, condicionan síntomas tempranos causados por el efecto fisiológico que ejercen las hormonas que secretan. [5-6] 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. Los secretores de hormona tirotrófina (TSH) el 1%. [7-8]

Los adenomas funcionantes se clasifican de acuerdo a la hormona que secretan:

- a. Prolactina (PRL): Los prolactinomas representan el 30% de todos los tumores hipofisarios y son el tumor secretor más frecuente. Clínicamente se presentan con el síndrome amenorrea-galactorrea (Forbes-Albright) en mujeres, impotencia en hombres e infertilidad en ambos.
- b. Hormona de crecimiento (GH): Representan el 15% de los adenomas de hipófisis, causa acromegalia en los adultos y en el periodo prepuberal (antes del cierre epifisario) produce gigantismo. Los pacientes con acromegalia experimentan síntomas de la enfermedad aproximadamente 7 años antes del diagnóstico; la historia incluye crecimiento de las manos, pies y huesos faciales, dolor articular, apnea del sueño, diaforesis y marcas en la piel. La hormona adrenocorticotropa (ACTH), representa el 15% de los tumores de la pituitaria. Las manifestaciones por hipersecreción de esta hormona forman parte de la entidad clínica conocida como enfermedad de Cushing. Los pacientes con síndrome de Cushing usualmente presentan aumento de peso fatiga, dificultad para conciliar el sueño, irritabilidad, depresión, pérdida de la memoria, déficit de concentración, debilidad muscular, fracturas óseas u osteoporosis. Debut o descontrol en pacientes con diagnóstico de

diabetes, desarrollo o empeoramiento de hipertensión arterial en pacientes previamente tratados son hallazgos comunes en el síndrome de Cushing

- c. Tirotrófina (TSH): Puede producir tirotoxicosis.
- d. Gonadotropinas (LH o FSH): No producen manifestaciones clínicas

### **Hiposecreción hormonal.**

Los adenomas pituitarios, especialmente los macroadenomas no funcionantes pueden presentarse clínicamente con sintomatología producto de la hiposecreción de hormonas. Se encuentran niveles bajos de una o más hormonas en los estudios iniciales en el 70 a 90% de los casos. 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. [9] El compromiso de la glándula hipófisis resulta en grados variables de hipopituitarismo como hipotiroidismo, hipoadrenalismo, hipogonadismo, diabetes insípida, hiperprolactinemia o alguna combinación de las mismas.

La deficiencia en la secreción de vasopresina se conoce clínicamente como diabetes insípida y es infrecuente como síntoma de presentación inicial en pacientes con adenomas 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), debido a que estas alteraciones frecuentemente involucran al tallo hipofisiario y/o el hipotálamo, este último es 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 selar es clínicamente diagnóstica. Ocasionalmente está indicada una prueba formal de privación de agua con administración de vasopresina, siendo aconsejable realizarla con el paciente hospitalizado. [10]

### **Afección a otros nervios craneales**

Los tumores de la región paraselar pueden invadir el triángulo del oculomotor localizado en el techo del seno cavernoso y así acceder a la fosa media. La compresión a los nervios craneales que viajan en el interior del seno cavernoso (III, IV, V1, V2) y en la pared lateral (VI) pueden conferir alteraciones en los movimientos oculares y alteraciones en el diámetro pupilar. Estas manifestaciones son frecuentes en macroadenomas invasores (4cm) y representan el 5% de los adenomas hipofisarios, su curso clínico es variable y tienen un comportamiento agresivo.

### **Hipertensión Intracraneal.**

Tumores invasores de gran tamaño pueden condicionar efecto de masa y elevar la presión intracraneal. Otro mecanismo por el cual los adenomas hipofisarios grandes pueden causar hipertensión intracraneal es observada cuando el crecimiento dorsal alcanza el tercer ventrículo y el o los forámenes de Monro condicionando obstrucción en la circulación de LCR e hidrocefalia.

### **Incidentalomas.**

A partir de la era en la que la TAC y la RMN se convirtieron en estudios de gabinete prácticamente de rutina en la consulta de neurología y neurocirugía, los hallazgos de tumores hipofisarios han incrementado su incidencia. El manejo de estos tumores dependerá del estado hormonal del paciente, la condición en la que se encuentre el aparato visual, el tamaño y la extensión del tumor. [11]

## CLASIFICACION

Clasificación de Hardy-Vezina [12] para adenomas hipofisarios:

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

## EVALUACION PREOPERATORIA

La evaluación de un paciente con adenoma de hipófisis incluye una historia clínica y examen físico detallado, poniendo especial atención en signos y síntomas de hiperfunción o hipofunción endócrina. La exploración integral del segundo nervio craneal es de vital importancia en esta patología. De preferencia deberá de ser realizada por un neuro-oftalmólogo y debe de contemplarse la detallada exploración de: a) agudeza visual, b) fondo de ojo, c) colorimetría y d) campimetría. Los nervios craneales que guardan relación con el seno cavernoso son también cruciales en la exploración neurológica de estos pacientes.

Es indispensable la evaluación endócrina completa tanto clínica como serológica de las hormonas producidas en la adenohipófisis.

### **Estudios de Imagen**

Para una completa evaluación radiográfica es indispensable contar con tomografía computada (TAC) y resonancia magnética (IRM). Las radiografías simples de cráneo pueden ser valiosos adyuvantes diagnósticos en la definición de la anatomía de la silla turca y del seno esfenoidal, especialmente cuando se planea una cirugía transesfenoidal. Una angiografía cerebral puede ser utilizada para la valoración de las arterias carótidas paraselares en casos específicos.

**IRM:** Una lesión hipointensa en la IRM sin contraste que demuestra menos realce que el tejido hipofisiario normal tras la administración de gadolinio, es altamente sospechosa de un adenoma de hipófisis. Un aumento en el tamaño de los senos paranasales y un diploe engrosado son hallazgos sugestivos de acromegalia. Una glándula difusamente agrandada, que realza homogéneamente con el contraste y que involucra al tallo hipofisiario es frecuentemente vista en pacientes con enfermedad infiltrativa como hipofisitis linfocitaria, sarcoidosis o carcinoma metastásico. Aunque adenomas hipofisarios grandes pueden invadir el seno cavernoso e invadir la arteria carótida interna, usualmente la luz del vaso no se ve comprometida. Es más frecuente observar estrechamiento de la arteria carótida con tumores de otra extirpe histológica como meningiomas, metástasis o cordomas. La infiltración del clivus sugiere un cordoma. Lesiones exclusivamente quísticas son encontradas en pacientes con quistes de la bolsa de Rathke o quiste aracnoideos. Los adenomas de hipófisis y los craneofaringiomas pueden tener tanto componente sólido y quístico, sin embargo, el hallazgo de múltiples quistes en particular en tumores paraselares es

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

## **ENDOCRINOLOGÍA DE LOS TUMORES PITUITARIOS**

Los tumores productores deben de ser ampliamente evaluados de forma obligatoria, la evaluación puede realizarse de manera ambulatoria. Con excepción de la enfermedad de Cushing, el diagnóstico bioquímico se consigue realizando niveles serológicos. El protocolo contempla medición de niveles de: ACTH, GH, IGF-1, TSH, T4, FSH, LH y prueba de testosterona.

### **Hiperprolactinemia:**

Los prolactinomas representan el 30% de los adenomas hipofisarios y el 50 a 60% de los tumores funcionantes. [13] Pueden causar disfunción reproductiva, sexual y efecto de masa local resultando en compromiso visual e hipopituitarismo. [14] Los macroprolactinomas usualmente se presentan con niveles séricos mayores a 200 ng/ml. 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. [15-17] Debido a que la primera línea de tratamiento para un prolactinoma es la terapia médica con agonistas de la dopamina, un diagnóstico preciso es fundamental.

### **Enfermedad de Cushing:**

Representa el 80% de todos los casos de síndrome de Cushing. Varios órganos son afectados y la tasa de mortalidad es de 50% a 5 años sin tratamiento. [18]

El diagnóstico de síndrome de Cushing se realiza mediante la medición del nivel de cortisol urinario libre en 24 horas o niveles nocturnos elevados de cortisol salival. Un nivel sérico de cortisol tomado aleatoriamente, aún si está elevado no es suficiente para evaluar la producción de cortisol promedio debido a que los niveles elevados de cortisol sérico pueden ser resultado del estrés que provoca la punción venosa. Niveles de cortisol urinario elevados en conjunción con un nivel sérico elevado o no suprimido de ACTH requieren de una evaluación ulterior para determinar el origen de ACTH, un tumor hipofisiario o un tumor neuroendócrino ectópico, que más comúnmente provienen del pulmón o páncreas. Tradicionalmente el prueba de supresión con altas dosis de dexametasona ha sido usado para discriminar entre un síndrome de Cushing dependiente de la hipófisis o secundario a un tumor ectópico. Desafortunadamente, esta prueba produce una gran cantidad de falsos positivos y falsos negativos. El prueba más confiable para distinguir entre estos resultados es una muestra sanguínea tomada del seno petroso inferior posterior a la administración de hormona liberadora de corticotropina. La precisión de esta prueba se aproxima al 100%, aunque tiene la desventaja de requerir de un radiólogo intervencionista experimentado, ya que la canalización del seno petroso inferior resulta técnicamente 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. [19]

### **Acromegalia:**

Causada por secreción anormal de hormona de crecimiento. La incidencia anual promedio de acromegalia es aproximadamente 3.3 por millón y la prevalencia es aproximadamente de 60 por millón. [20] 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 de dos a tres veces mayor que la población general. [20] Un nivel sérico elevado de IGF-1 es adecuado para diagnosticar un adenoma productor de hormona de crecimiento (GH). 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 parecer “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 presentan 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 el inicio de la enfermedad es reciente, pueden parecer 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 prueba 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. Esta prueba es de gran valor cuando se realiza en período postoperatorio para evaluar el grado de resección.

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

Representan el 30% de los tumores hipofisarios. [21] La mayoría de estos tumores no causan hipersecreción hormonal clínica. [22] Típicamente son grandes y causan hipopituitarismo o pérdida visual por el efecto compresivo. 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 y/o hipopituitarismo y ocasionalmente se presentan súbitamente secundarios a hemorragia o infarto (apoplejía). [23]

La evaluación de la función endócrina es requerida para determinar si existe hiposecreción hormonal en alguna línea.

El examen histopatológico de los adenomas no funcionantes revela que la gran mayoría son positivos para hormonas gonadotrópicas. Sin embargo solo una minoría de pacientes tienen elevación de las hormonas gonadotrópicas de LH y FSH y su subunidad. Si el nivel de una o más de estas hormonas está elevado en el preoperatorio, deberán de ser medidas posterior a la exéresis de la lesión para evaluar el resultado de la cirugía. Así mismo se pueden utilizar como marcadores bioquímicos de recurrencia durante el seguimiento a largo plazo.

#### **Adenomas productores de Hormona Estimulante de la Tiroides:**

Es el tipo más raro de adenoma de hipófisis. Puede presentarse como hipertiroidismo y las manifestaciones clínicas incluyen palpitaciones, temblor, pérdida de peso, insomnio, 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, especialmente arritmias si el paciente no es tratado adecuadamente antes de la cirugía.

#### **Hipopituitarismo:**

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 premenopáusica 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 posterior a la cirugía, el paciente debe recibir un régimen con glucocorticoides durante y posterior a la cirugía. 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. [1]

## **TRATAMIENTO DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS**

Son 5 los posibles panoramas terapéuticos para este tipo de tumores

1. Tratamiento médico
2. Radioterapia
3. Tratamiento quirúrgico
4. Observación y vigilancia
5. Combinación de 2 o mas

### **TRATAMIENTO MEDICO**

Los fármacos utilizados con más frecuencia incluyen agonistas de la dopamina como bromocriptina, pergolide y cabergolide, los cuales están recomendados en la mayoría de casos de prolactinomas. Los análogos de la somatostatina como el ocreótide están indicados como tratamiento adyuvante en el manejo de la acromegalia. Antagonistas de la serotonina, entre estos la ciproheptadina son usados para el tratamiento de la enfermedad de Cushing así como los inhibidores de la producción de cortisol como ketoconazol y mitotane. En las

secciones siguientes del presente trabajo se detallará el tratamiento médico específico de acuerdo al tipo de tumor.

## **RADIACION**

Las indicaciones para tratar un paciente con adenoma hipofisario con alguna modalidad de radiación incluyen pacientes con co-morbilidades que comprometan el éxito de la cirugía, edad avanzada, recurrencia y serio compromiso de estructuras neurovasculares. Generalmente no es el tratamiento ideal para los adenomas no funcionantes, acromegalia o enfermedad de Cushing. Sus modalidades son la radioterapia convencional, radioterapia estereotáctica fraccionada y la radiocirugía. El objetivo de la terapia es la resolución de la endocrinopatía y detener el crecimiento tumoral. La recurrencia tumoral (8-40% a 10 años) ocurre principalmente cuando el tumor se extiende hacia el seno cavernoso o la región paraselar. La terapia de radiación es utilizada en casos de recurrencia o puede ser usada profilácticamente después de la resección si el estudio de neuroimagen postoperatorio evidencia tumor residual. Leksell fue el primero en describir en 1951 la radiocirugía estereotáctica (SRS). [24] 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 administrada de una forma fraccionada, con una dosis estándar de 1.8 a 2 Gy por fracción diariamente. En contraste, la SRS es el método más usado actualmente en el cual, una dosis única de radiación es administrada con niveles más altos de conformidad y selectividad.

Diferentes técnicas e instrumentos han sido desarrollados para administrar radiación ionizante a regiones intracraneales específicas. El aplicar radiación a los tumores hipofisarios, tiene como objetivo principal destruir el tejido neoplásico mientras se preserva

el aparato óptico y el tejido hipofisario sano. Se ha reportado el uso del Gamma Knife, acelerador lineal y la radiocirugía de protones, todos con buenos resultados. La localización del blanco intracraneal es realizada usando tanto resonancia magnética como tomografía computada. Esto permite la planeación precisa de los isocentros, dosis de radiación, fraccionamiento y dosis de distribución. [25]

## **TRATAMIENTO QUIRURGICO**

- Las indicaciones son las siguientes:
  1. Prolactinomas con:
    - a. Hipertensión intracraneal aguda
    - b. Resistencia o intolerancia al tratamiento médico acompañado de déficit visual
  2. Enfermedad de Cushing primaria
  3. Acromegalia: la cirugía es el tratamiento inicial recomendado.
  4. Macroadenomas no funcionantes:
    - a. Que causan síntomas por efecto de masa.
    - b. Adenomas que condicionan afección visual
  5. Deterioro neurológico o visual agudo: puede presentarse por isquemia del quiasma, hemorragia o infarto del tumor (apoplejía pituitaria). [26-27]
  6. Obtención de tejido para diagnóstico histopatológico.

El objetivo de la cirugía es remover el tumor, eliminar el efecto de masa, mejorar la función visual, eliminar o reducir la hipersecreción hormonal y preservar la función hipofisaria. La remoción de una lesión hipofisaria por un neurocirujano experimentado ofrece

la mejor posibilidad de lograr estos objetivos. En realidad la cirugía es muy efectiva en eliminar el efecto de masa; sin embargo la mayoría de pacientes que presentan lesiones grandes requerirán tratamientos adicionales para producir remisión hormonal y prevenir que el tumor residual cause manifestaciones nuevamente. La mayoría requerirán terapia de reemplazo hormonal para restablecer el balance hormonal normal.

## **TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A TUMORES ESPECIFICOS**

### **No funcionantes:**

No existe una terapia médica efectiva disponible para estos tumores. El crecimiento de un adenoma no funcionante causa déficit visual bitemporal e hipopituitarismo, y ocasionalmente pueden presentarse súbitamente secundarios a apoplejía. [23]

El tratamiento de primera elección por lo tanto es la cirugía transesfenoidal. [5, 22, 28] Posterior a la cirugía hay una mejoría de la visión en un 80% de los pacientes. Si existe mejoría aún con tumor residual en los estudios de imagen, se indica observación y vigilancia clínica e imagenológica. La radioterapia es aplicada como un tratamiento adyuvante debido a la tendencia de recidiva tumoral posterior a la resección. Greenman y colaboradores [29] demostraron que la presencia de extensión tumoral hacia el seno cavernoso y extensión supraselar postoperatoria fueron predictores independientes de recurrencia tumoral. La radiación es aplicada cuando se evidencia tumor residual grande.

La radioterapia fraccionada convencional logra tasas de control local tumoral sobre el 90% por lo que permanece como una opción viable. [30] Recientemente las técnicas estereotácticas han sido usadas para permitir una entrega más precisa de dosis altas de radiación a un blanco específico. Se pueden administrar en una dosis única (SRS) o en dosis

múltiples fraccionadas (SRT) con resultados satisfactorios logrando una supervivencia libre de progresión a 5 años cercana al 90%. [30-35] El seguimiento se realiza con estudios de resonancia magnética, control endocrinológico estricto para valorar la función hormonal y valoración oftalmológica con especial atención al campo visual.

### **Acromegalia:**

El tratamiento tiene como objetivo principal normalizar la secreción de GH, erradicar el tumor preservando la función hipofisaria. Los tratamientos incluyen cirugía, farmacoterapia, radiación o una combinación de estos.

Criterio de curación: Pacientes que están controlados tienen un valor de GH < 1 µg/L durante la prueba de tolerancia con glucosa oral, IGF-1 normalizados para la edad y sexo e inactividad clínica. [36] Pacientes parcialmente controlados tienen un nadir de GH < 1 µg /L durante la prueba o IGF-1 incrementado e inactivos clínicamente. Pacientes pobremente controlados tienen un nadir de GH > 1 µg /L durante la prueba o niveles IGF-1 aumentados con enfermedad activa clínicamente. [36]

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. [37-38] Un abordaje transcraneal es requerido en casos de pacientes con tumores grandes y extensión supraselar o paraselar importante. Los tumores selares o paraselares pueden ser removidos vía transesfenoidal por un abordaje sublabial, transeptal o endonasal directo usando endoscopio o microscopio. Procedimientos guiados por fluoroscopia 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 inyectan solución salina al espacio subaracnoideo para ayudar a manipular la

extensión supraselar más dorsal. La reducción de las concentraciones plasmáticas de GH puede ser lograda dentro de las primeras horas después de la operación. [34] El IGF-1 plasmático es reducido o normalizado varios días o semanas después, acompañado de una reducción en las cefaleas, disminución del edema de los tejidos blandos y descenso en los niveles de glucosa sanguínea. Son pocas las series quirúrgicas que han reportado resultados utilizando los nuevos criterios para remisión bioquímica. [38] En un estudio de 103 pacientes, con un periodo de seguimiento de 1 a 30 años posterior a cirugía transesfenoidal, 54% lograron remisión bioquímica a largo plazo (> de 10 años) usando los criterios antiguos de una muestra de GH al azar de  $< 2.5 \mu\text{g} /\text{L}$  o nadir de GH luego de OGTT  $< 2.5 \mu\text{g} /\text{L}$  e IGF-1 normal. [39] Microadenomas productores de GH representan solamente el 20 a 25% de todos los casos de acromegalia. 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 tratar la recurrencia no ha mostrado una tasa de éxito adecuada y representa un procedimiento con altos índices de complicaciones, por lo que debe ser reservado para pacientes que no responden a otras formas de terapia o con compromiso visual progresivo a pesar del tratamiento médico. [40]

Terapia Médica: Al momento del diagnóstico en el 60% de los pacientes con acromegalia se demuestra un macroadenoma en la IRM, esto hace que la resección quirúrgica completa sea difícil. Existen varios autores expertos en neuroendocrinología que sugieren tratamiento médico como la primera elección en pacientes que no tienen deterioro visual, especialmente para curar o controlar las complicaciones de la acromegalia como son la falla cardíaca, síndrome de apnea del sueño y diabetes mellitus. Esta opinión es controversial y diversos neuroendocrinólogos defienden la postura de la exéresis quirúrgica como primera línea y

manejo médico y radioterapia como tratamientos complementarios. Autores de series pequeñas aseguran que la terapia médica preoperatoria con análogos de la somatostatina puede mejorar los resultados quirúrgicos, sin embargo no han sido evaluados rigurosamente en estudios prospectivos. Hay 3 clases de fármacos utilizados en el tratamiento de la acromegalia: agonistas de la dopamina, análogos de la somatostatina y bloqueadores de los receptores de GH. Ninguno de estos medicamentos destruye el tumor, están enfocados en efectos que tiene la GH. El tratamiento médico de la acromegalia contempla: antagonistas de los receptores de GH e inyecciones de depósito de liberación lenta de análogos de la somatostatina (octreotide y lanreotide). [41]

*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. [40] Los análogos de primera generación tienen una vida media de 2 horas, esto es mayor que la hormona natural y requieren la administración subcutánea por lo menos tres veces al día. Se logran reducir los niveles de GH e IGF-1 en un 50 a 70% de los pacientes y normalizan el IGF-1 en aproximadamente el 30% posterior a cirugía fallida. [42] 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 disminuye el volumen tumoral en los macroadenomas en un 40% aproximadamente. 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 vía intramuscular como dosis única (10-40mg cada 28 días), con una eficacia similar y mejor tolerancia. [42]

Estas preparaciones son caras y requieren una técnica de reconstitución meticulosa antes de la inyección. La mejoría de los síntomas se observa inmediatamente después de iniciado el tratamiento y antes de que los niveles séricos de GH disminuyan. 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. Los análogos de la somatostatina están indicados en pacientes con macroadenomas con enfermedad persistente posterior a cirugía transesfenoidal, como tratamiento interino en pacientes que se encuentran bajo 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 rechazan la cirugía o aquellos con problemas médicos severos que contraindican el procedimiento o quienes no fueron curados por la operación. [43] Pacientes con bajo riesgo pueden ser considerados para segunda cirugía si su condición médica mejora después de 3 a 6 meses de tratamiento con octreotide.

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

Los agonistas de la dopamina como la 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 mayor 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.

### *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 inhibidor 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 existe un incremento significativo en los niveles de GH a un año de seguimiento. [41]

Radioterapia: Actualmente, el rol de la SRS en acromegalia está dirigido a pacientes en quienes la cirugía no logró un control bioquímico o como tratamiento de primera línea en pacientes con alguna contraindicación quirúrgica. El mayor riesgo de la SRS es el daño por radiación a las vía visual. Esto puede ser evitado 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 la administración de una dosis ablativa. La SRS induce remisión más rápido que la radioterapia fraccionada. [44-45] La radioterapia convencional generalmente es administrada 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 subsecuente. Concentraciones de GH menores de 5 µg /L son logradas en el 80% de los pacientes. 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. [45]

Monitorización Postoperatoria y Manejo: Posterior a la cirugía los niveles de GH e IGF-1 deben de ser evaluados, si son normales, el paciente puede ser seguido anualmente. Pacientes con enfermedad persistente deben ser tratados con análogos de la somatostatina y monitorización de los niveles hasta que la dosis sea optimizada y control 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 de ser considerada cuando la terapia médica falla en lograr la 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 eliminar el efecto compresivo sobre el quiasma y normalizar los niveles séricos de PRL. 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 esta no es tolerada. [46]

Tratamiento Médico: Los agonistas de la dopamina, bromocriptina y cabergolide son muy efectivos en normalizar los niveles séricos de PRL, disminuir el volumen tumoral 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 estrecha monitorización anual. [47-48]

Cirugía: La efectividad y seguridad del tratamiento médico han limitado la necesidad de cirugía. En general el abordaje transesfenoidal es útil y con índices de morbi-mortalidad aceptables. Se debe considerar un abordaje transesfenoidal extendido cuando el tumor se

extiende más allá de los confines de la silla turca, o un abordaje transcraneal cuando la extensión supratentorial es importante. Los niveles de PRL y el tamaño tumoral predicen el resultado de la cirugía, siendo los porcentajes de curación 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.

[49] El tratamiento médico preoperatorio altera la consistencia del tumor, haciendo la exéresis difícil técnicamente, [50] sin embargo la cito-reducción puede realzar la eficacia del tratamiento médico o disminuir el tamaño del blanco cuando se considera tratamiento radioquirúrgico. [25, 51]

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 a recibir tratamiento médico a largo plazo o cirugía. [52-53] Existe el riesgo de hipopituitarismo y puede haber un efecto radio protector de la terapia con agonistas dopaminérgicos, por lo que debe ser suspendida temporalmente durante el tratamiento radioquirúrgico. [50] La curación es lograda en 52% de los pacientes y mejoría es observada en 28%. [53]

### **Enfermedad de Cushing:**

Las opciones terapéuticas incluye: cirugía, radioterapia y la quimioterapia. Sin embargo la resección microquirúrgica es la mejor opción debido a su alta probabilidad de curación y 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%. [54-55] La remisión es lograda en 70 a 94% de los pacientes con microadenomas y 45 a 58 % con macroadenomas. La recuperación clínica después de la remisión toma al menos 6 meses y a veces un año. Se debe realizar la

exploración completa de la glándula desde un seno cavernoso al contralateral y desde el tubérculo selar al clivus. En ocasiones puede ser difícil encontrar el tumor, por lo que se requiere de exploración realizando 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 debe reconsiderar el diagnóstico y si no hay duda de que la causa tiene su origen en la hipófisis, entonces está indicada la re-exploración inmediata. Algunos autores consideran que la re-exploración puede ser diferida y recomendar radiocirugía o radioterapia estereotáctica. El síndrome de Nelson post adrenalectomía puede ocurrir y terapia con radiación a la hipófisis debe también ser realizada. [56] 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. [57] reportaron una tasa de remisión del 83% con radioterapia convencional. En una revisión del uso de SRS para adenomas hipofisarios, Laws y cols. [58] examinaron 22 estudios para enfermedad de Cushing y encontraron 10 pacientes con al menos 2 años de seguimiento, la curación endocrinológica fue del 17 al 83%. Catinetti y cols. [59] 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 diferentes mecanismos de acción:

*Compuestos Neuromoduladores:*

Modulan la liberación de corticotropina desde un tumor hipofisario, en general no son efectivos en controlar la enfermedad de Cushing, entre estos están la bromocriptina, ciproheptadina, somatostatina y ácido valproico. [60]

*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. [61-62]

*Antagonistas de los glucocorticoides:*

Bloquean la acción del cortisol a nivel del receptor. Su uso es limitado a estudios de investigación en pacientes con secreción de ACTH ectópica. [63]

*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. [64]

## **TRATAMIENTO QUIRURGICO**

Gracias a los avances tecnológicos que llevaron al refinamiento de la técnica transesfenoidal y al surgimiento de la ruta endonasal como procedimiento de mínima

invasión, [65-69] este abordaje es utilizado 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 han conseguido importantes avances en los tratamientos complementarios.

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

1. Normalizar el exceso de secreción hormonal
2. Eliminar el efecto de masa, especialmente sobre el quiasma óptico
3. Logar un diagnóstico histológico detallado

La cirugía transcraneal para adenomas de hipófisis actualmente tiene indicaciones limitadas y solo está reservada para: 1) Tumores invasores que no puedan ser alcanzados a través de un abordaje por la línea media; 2) Compromiso importante de las arterias carótidas; 3) Adenomas con estrechos medial o en forma de reloj de arena; 4) Contraindicación para realizar la cirugía vía transesfenoidal; 5) Resonancia magnética preoperatoria con alto índice de sospecha de una lesión sólida; 6) Falta de neumatización del seno esfenoidal (tipo conchal); 7) Duda diagnóstica y 8) Presencia de patología tumoral o vascular coexistente. [70-76]

### **Cirugía de Mínima Invasión**

Las innovaciones en los abordajes y técnicas vasculares 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 gran número de procedimientos son muestra de la forma en la que el repertorio neuroquirúrgico ha crecido en los últimos años. Dentro del campo de la cirugía de la región selar, el siglo XX vio el desarrollo y difusión de las técnicas transesfenoidales sobre los abordajes transcraneales y el siglo XXI es testigo del

auge de las técnicas endonasales directas mínimamente invasivas sobre los abordajes clásicos al seno esfenoidal como el sublabial o transeptal. [77-81]

Los abordajes transesfenoidales para el tratamiento de las lesiones de la región selar pueden ser considerados de mínima invasión: 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 selar) permiten al cirujano alcanzar segura y efectivamente las lesiones en esta región. El progreso en las técnicas de imagen, sistemas de neuronavegación intraoperatorias y el uso tanto del microscopio y el endoscopio para visualizar el campo quirúrgico a través de la ruta endonasal han permitido hacer de este procedimiento aún menos invasivo. Sin embargo todavía existen varios horizontes a explorar en este campo y los abordajes transesfenoidales extendidos se usan cada vez con mayor frecuencia para patologías que anteriormente se trataban mediante un acceso transcraneal. [77-78, 81-82] El uso de los abordajes mediante craneotomías pterional, supraorbital o transglabellar han integrado el uso del endoscopio (microcirugía asistida por endoscopia). [83] Durante los últimos 40 años, hemos sido testigos de la reducción progresiva en el tamaño de las incisiones de la piel y las craneotomías, hasta el surgimiento de la cirugía keyhole, para evitar manipulaciones innecesarias concepto fundamental en la microneurocirugía moderna, esto nos lleva a realizar hoy en día craneotomías cada vez más pequeñas [84] y abordajes transesfenoidales cada vez más grandes. [76]

### **Abordaje al seno esfenoidal:**

Representa el procedimiento más común para tratar lesiones intraselares, particularmente adenomas de hipófisis. [85] Fue inicialmente descrito por Schloffer en 1907 usando un acceso superolateral, nasoetmoidal y modificado posteriormente por Harvey

Cushing [86] quien diseñó la ruta sublabial; más tarde abandonó este procedimiento a favor de la cirugía transcraneal. En la década de los 60's, Gerald Guiot y Jules Hardy refinaron la operación usando un microscopio quirúrgico y guía fluoroscópica, mejorando importantemente los resultados.

El éxito del abordaje transesfenoidal está sólidamente basado en los siguiente puntos: 1) es la ruta menos traumática a la silla turca; 2) evita la retracción cerebral, 3) no crea cicatrices visibles; 4) provee una excelente visualización de la glándula hipófisis y patología relacionada; 5) ofrece menor morbilidad y mortalidad comparadas con el procedimiento transcraneal y 6) acorta la estancia hospitalaria.

### **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 surgimiento de los sistemas de derivación ventrículo peritoneales, el entusiasmo general por la endoscopía declinó. 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.

Guiot y colaboradores fueron los primeros en reportar el uso del endoscopio en 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 surgió en Europa tres décadas atrás y en Estados Unidos hace dos décadas. Rápidamente reemplazó a la cirugía sinusal convencional por ser

más funcional, [87] incorporándose al abordaje transesfenoidal, en un inicio para biopsias simples de lesiones en la región selar, 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 paraselar en varios tiempos. [88] Posteriormente convirtió la cirugía endonasal a la transeptal submucosa, debido a la preocupación por complicaciones infecciosas. 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. [89]

La cirugía transnasal endoscópica clásica 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 recurso 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 [90-93]. Los resultados que se han alcanzado con esta técnica en las diversas series son estadísticamente similares a las técnicas convencionales. De un estudio de 200 pacientes sometidos a cirugía endoscópica, [88] 160 presentaron adenomas de hipófisis, 37 microadenomas y 123 macroadenomas. Se reportaron 90 pacientes con 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. De 18 pacientes con enfermedad de Cushing, en 72% se lograron normalizar niveles de cortisol posterior a la cirugía. En el 85% de los pacientes con acromegalia se normalizaron los niveles de IGF-1. En esta serie el promedio de estancia hospitalaria fue menor a 1 día en el 75% de los pacientes. La complicación más grave

asociada al abordaje transnasal endoscópico es la fístula de líquido cefalorraquídeo. Si existe evidencia durante la cirugía de fístula, se sugiere colocar un drenaje lumbar externo y vigilar estrechamente. Generalmente las fístulas se presentan en forma tardía, y si estas no remiten de forma espontánea se debe de valorar la posibilidad de realizar una exploración endoscópica para una eventual plastia y reparación del defecto. Diabetes insípida es otra complicación que puede prolongar la estancia hospitalaria, sin embargo en la mayoría de las ocasiones esta es transitoria y no amerita manejo. El hipocortisolismo postquirúrgico en pacientes con Cushing es una complicación grave y es necesario el manejo agresivo en la unidad de cuidados intensivos.

Dentro de las complicaciones propias de abordaje, se puede presentar epistaxis dentro del postoperatorio inmediata y mediata o tardía hasta 2 semanas postoperatorias; la causa más común es una lesión de la arteria septal posterior. Esta puede ser fácilmente reparada 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.

## **ABORDAJE ENDONASAL EXTENDIDO**

En 1987, Weiss reportó modificaciones al abordaje transesfenoidal que consistieron en la resección de componentes de la fosa craneal anterior. [94] Posteriormente distintos autores reportaron ampliaciones al abordaje de la fosa pituitaria hacia el tubérculo de la silla y el plano esfenoidal. Con estas modificaciones se logró acceder de forma cómoda al espacio supradiafragmático. Los límites quirúrgicos del abordaje endonasal extendido son cada vez mayores y actualmente contemplan la línea media desde el seno frontal hasta C2. La extensión lateral del abordaje es cada vez más amplia y el concepto actual considera como

límite: nervios craneales y vasos. El abordaje endonasal extendido en combinación con abordajes abiertos ha permitido exponer la base del cráneo en 360°. [95] Es importante mencionar que el éxito de este abordaje radica en la indicación para realizarlo, no todas las lesiones de la línea media pueden ser alcanzadas por esta vía. [96]

### **Óptica del endoscopio**

El microscopio provee una visión amplificada de una porción pequeña de la región selar y paraselar a través de un corredor estrecho limitado por el retractor transesfenoidal. Un endoscopio puede físicamente entrar al seno esfenoidal y proveer una visión panorámica amplia con capacidad de acercamiento. El microscopio brinda una visión tubular paralela, mientras que el endoscopio muestra una visión angulada amplia y divergente. Esta visión panorámica es especialmente útil en cirugías de tumores hipofisarios ya que permite una visualización anatómica detallada 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 imperioso 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.

Los lentes del endoscopio permiten una visualización multiangular de la región selar, así como del seno cavernoso. Esto requiere de instrumentos quirúrgicos especialmente diseñados, así como destreza quirúrgica para la correcta utilización de los lentes de 0, 30 y especialmente para el de 70 grados. Los endoscopios angulados visualizan las esquinas de silla turca, la región supraselar y las paredes mediales de ambos senos cavernosos. El endoscopio de fibra óptica puede ser utilizado para explorar accesos con ángulos más agudos.

Cuando se realiza la resección del tumor selar, se puede realizar un acercamiento hacia las áreas selar y supraselar quedando más próximos al blanco quirúrgico, incluso llegando a la cavidad tumoral, lo que realza la magnificación. Los endoscopios pueden ser divididos en dos categorías: flexibles de fibra óptica y rígida de lentes. El número de fibras en los endoscopios de fibra óptica abarca 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 septum nasal son innecesarias por lo que tampoco se requiere el taponamiento postoperatorio; la descarga sanguínea es mínima y lo que confiere mayor comodidad para el 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.

### **Técnica Quirúrgica**

El paciente es posicionado en decúbito dorsal y bajo anestesia general balanceada el paciente es orointubado de forma habitual. Los pacientes que requirieron guía por navegación se fijaron en cabezal de Mayfield. La posición quirúrgica es con la cabeza prácticamente en posición neutra con discreta hiperextensión. Se puede dar rotación e inclinación para exponer la fosa nasal derecha, esto dependiendo de la comodidad y preferencias del cirujano.

Se realizar aseptia de la cabeza, cara, cavidad nasal y faríngea con iodopovidona. Se viste al paciente con campos estériles. En todos los casos reportados en esta serie el abordaje al seno esfenoidal y al piso de la silla turca fue realizado por el servicio de neuro-otología. La forma actual de manejarse en el quirófano es con el asistente deteniendo el endoscopio y el cirujano manipulando los instrumentos con ambas manos uno en cada fosa nasal. Se introduce el endoscopio de 0 grados, usualmente en la fosa nasal derecha, tratando de identificar puntos críticos de anatomía de superficie como el cornete medio, cornete inferior el septum y coana la cual marca el límite inferior del campo quirúrgico, lateral a esta se debe de visualizar la cola del cornete inferior. [97] Se realiza descongestión vascular de la mucosa nasal con oxymetazolina e infiltración con xilocaina-epinefrina. Se infiltra selectivamente el septum y la implantación del cornete medio. Identificado el cornete medio se realiza turbinectomía media para ampliar el corredor quirúrgico y condicionar un acceso cómodo a la cavidad nasal posterior para localizar de forma precisa la coana, el receso esfenoetmoidal y el ostium esfenoidal que se encuentra a 1.5cm de la coana. Se fracturan los cornetes inferiores y medios de ambos lados, con lo que se consigue un abordaje bilateral. Esto último ofrece al cirujano trabajar de forma bimanual con un instrumento en cada fosa. Ampliado el corredor quirúrgico se realiza un colgajo pediculado de mucosa septal basado en la arteria esfenopalatina como lo describe Kassam [98] o basado en la arteria septal posterior como lo describe Hadad et al [99]. La técnica utilizada fue la descrita por Hadad y Bassagasteguy. Para tomar el pedículo posterior se realiza una incisión horizontal a nivel de la coana, se continúa hacia la cresta maxilar y de este punto se sigue un curso rostral llegando al vestíbulo. Se realiza una incisión superior y paralela a la anterior, por debajo del ostium esfenoidal que se continúa superiormente al nivel de la inserción del cornete medio hasta el nivel del borde caudal del septum, se unen estas dos incisiones mediante una vertical. El

colgajo es disecado y liberado en su totalidad. Este colgajo asegura la preservación de la arteria nasoseptal proveniente de la arteria nasal posterior, rama terminal de la arteria maxilar interna.

Posteriormente se localiza la parte posterior del septum en su unión con el etmoides para realizar una etmoidectomía anterior y remoción de la porción posterior del septum, teniendo especial cuidado en no prolongar la remoción debido a que puede condicionar daño a las fibras olfatorias que pasan a través de la lámina cribosa del etmoides. Posteriormente se localiza el ostium del seno esfenoidal el cual se amplía para posteriormente reseca toda la pared anterior del seno, en ocasiones es necesario reseca el cornete superior, teniendo especial atención de la arteria etmoidal posterior, rama de la arteria oftálmica que cursa por el techo del etmoides. Es necesario en este punto realizar una completa remoción de la mucosa del seno esfenoidal y de los tabiques septales que se dirigen a las pared posterior del seno. La completa remoción de la pared anterior del seno esfenoidal es uno de los pasos fundamentales del abordaje. [100]

En este momento es de vital importancia identificar las protuberancias y depresiones óseas propias de la pared posterior del seno como el piso de la silla, el plano esfenoetmoidal, clivus, prominencias carotideas, la proyección del nervio óptico y el receso óptico carotideo medial que corresponde a la clinoides anterior y el receso óptico carotideo lateral. Es de especial interés identificar los septos óseos propios de la pared posterior del seno esfenoidal ya que hasta en 87% de los casos están en íntima relación con las protuberancias carotídeas. [101] Teniendo identificados estos puntos de referencia se procede a fresar el piso de la silla turca y tubérculo selar con atención al seno coronario anterior. Posteriormente se extiende el fresado lateralmente hasta los recesos óptico carotideos (ROC) mediales. El tubérculo selar

es removido de un ROC medial al contralateral. Se remueve el plano esfenoidal hasta alcanzar el ligamento falciforme, este es un importante punto de superficie para considerar el límite anterior del abordaje. La resección del plano esfenoidal se recomienda tenga un límite anterior de hasta 1.5-2cm para evitar daño a las fibras del nervio olfatorio que pasan a través de la lamina cribiforme. Lateralmente el abordaje se limita a las protuberancias ópticas. Posterior a la remoción ósea, se identifica el seno coronario superior o anterior para aislarlo. Posteriormente mediante fresado de alta velocidad se realiza la remoción del dorso de la silla y de la porción superior del tercio superior del clivus. [102-103] La unión del piso selar con la pared posterior del seno esfenoidal marca lateralmente la proyección de la porción golfar del sexto nervio craneal. [104] La duramadre es abierta empezando por la porción que cubre la glándula pituitaria con bisturí retráctil, posteriormente con tijera angulada se extiende la apertura anteriormente con especial atención en el seno cavernoso superior, se realizan los cortes laterales e inferior. Posterior a la apertura dural se obtiene la visualización de las estructuras neurovasculares. A partir de este punto se pueden considerar dos corredores quirúrgicos superior e inferior al quiasma óptico. Por debajo se observa la glándula pituitaria y el tallo cerebral. Si se avanza con el endoscopio entre el tallo hipofisario y la carótida se puede observar la superficie ventral del quiasma, el tracto óptico la ACA. Abriendo la membrana de Liliequist es posible acceder a la fosa craneal posterior y exponer el tallo cerebral. La arteria vertebral se puede observar por esta vía así como la arteria cerebral posterior y el tercer nervio craneal.

Antes de iniciar a remover el tumor, es necesario realizar y confirmar hemostasia de los bordes de la esfenoidotomía para evitar obstaculizar el campo visual con sangre. Identificado el tumor se abre la pseudocápsula para iniciar la exéresis. Se mandan muestras para estudio histopatológico y posteriormente se intenta disecar la neoplasia y separarla de su

unión con la pseudocápsula. Se aspira el tumor y se va avanzando en la resección siguiendo los cuadrantes en orden de las manecillas del reloj esperando encontrar en cada uno de estos nuevamente pseudocápsula o aracnoides lo cual indica que en ese cuadrante la resección es completa. Es posible introducir el endoscopio de 30 grados para revisar los recesos laterales en donde el campo de luz y de visión del endoscopio de 0 grados puede estar limitado. Es ideal identificar en los estudios peroperatorios la localización de la glándula para buscarla de forma intencional. Posteriormente se verifica la hemostasia y se irriga con solución salina. Se puede en este punto solicitar al anestesiólogo realizar una maniobra de Valsalva para provocar un discreto aumento de la presión intracraneal y favorecer el descenso de la aracnoides supraselar o de tumor residual y ayudar a la visualización del mismo. Se coloca un injerto de duramadre Duragen para sustituir funcionalmente la aracnoides. Posteriormente se procede a la reconstrucción del abordaje por parte de oto-neurología. Se coloca el colgajo sobre el defecto, en contacto con la duramadre tratando de abarcar todo el lecho quirúrgico. Se tiene especial interés y atención en explorar visualmente el colgajo en términos de revisar la coloración, consistencia y grosor para confirmar que esté recibiendo adecuado flujo sanguíneo.[105] Se aplica adhesivo tisular en los bordes y en el centro del mismo. Posteriormente se coloca gelfoam y una sonda foley No. 14. El balón de la sonda se insufla bajo visión endoscópica hasta lograr que el colgajo se mantenga en su posición sin provocar presión excesiva. La sonda fue retirada de 2 a 5 días después de la cirugía. Sobre el septum denudado se coloca gelfoam únicamente.

Desde el advenimiento de la reconstrucción avanzada con colgajos pediculados propuesta por Hadad y Bassagasteguy [99] ha disminuido el número de fistulas postoperatorias de LCR y es mandatorio realizar reconstrucción de este tipo en defectos grandes o cuando se tiene un alto índice de sospecha de ulterior fístula. [106]

Las cirugías en las que se violó el plano aracnoideo o en las que se comunicó el lecho quirúrgico con la cavidad ventricular pueden ser reconstruidas con éxito con un colgajo vascularizado. [99] Los centros especializados en este abordaje tiene un índice de fístulas de alto gasto de 5-7%. Los factores de riesgo identificados para falla del colgajo son: radioterapia, defectos grandes y población pediátrica. [106] En pacientes en quienes no existe la posibilidad de utilizar colgajo debido a previa utilización (re operaciones), infiltración del septum por tumor o cualquier factor que impida el acceso o manipulación del septum existe una variante que consiste en realizar un colgajo de mucosa de cornete medio. Este colgajo aunque técnicamente más difícil es posible y está indicado para cubrir defectos en la fóvea etmoidal, plano esfenoidal y región paraselar. [107] Existe una tercer variante para utilizar colgajos pediculados en la reconstrucción de estos abordajes, el colgajo de pericráneo fue descrito en el 2009 y es una opción factible cuando no se cuenta con el recurso de los dos casos anteriores. [96]

#### Ventajas de la técnica:

- Postoperatorio más cómodo para el paciente en términos de dolor y de vía aérea debido a que no se requiere taponamiento nasal.
- No se requieren incisiones sublabiales ni de transfixión septal.
- Con el uso del abordaje transnasal endoscópico extendido el cirujano devasculariza el tumor desde su polo inferior.
- Visión multiangular.
- Mejor control de hemostasia
- Resección tumoral bajo visión directa sin la necesidad del legrado con cucharillas
- Visualización directa de la glándula y tallo hipofisario, esto condiciona menor

manipulación que conlleva a un menor índice de diabetes insípida postoperatoria.

- Disminución en los días de estancia hospitalaria

Desventajas de la técnica endoscópica:

- Pérdida de la dimensión de profundidad dada por la imagen bidimensional del monitor
- Curva de aprendizaje para desarrollar una técnica estandarizada
- Mayor riesgo de fístulas de LCR

**ENDOSCOPIA CONVENCIONAL vs EXTENDIDO**

<i>TNE Convencional</i>	<i>AEE</i>
<b>Unilateral</b>	<b>Bilateral</b>
<b>Corredor estrecho</b>	<b>Corredor amplio, turbinectomía media</b>
<b>Esfenidotomía pequeña</b>	<b>Resección de pared anterior del seno esfenoidal</b>
<b>Visualización del punto de entrada</b>	<b>Visualización completa de la silla</b>
<b>Acceso limitado al espacio supraselar</b>	<b>Acceso al espacio supraselar hasta el 3 ventrículo</b>
<b>Pobre control vascular</b>	<b>Exposición de protuberancias carotideas</b>
<b>Reconstrucción limitada</b>	<b>Reconstrucción con colgajo pediculado</b>

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal:**

Evaluar los resultados clínicos de pacientes sometidos a cirugía de resección de adenomas de hipófisis mediante el abordaje extendido endonasal endoscópico

### **Objetivos Secundarios:**

1. Evaluar los índices de curación hormonal en los adenomas funcionantes
2. Analizar la incidencia de complicaciones secundarias a este abordaje
3. Extender recomendaciones en cuanto al manejo de tumores hipofisarios

### **III.METODOLOGIA**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de reporte de casos.

La población y muestra la constituyeron 30 pacientes con diagnóstico de adenoma de hipófisis que fueron operados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía mediante abordaje transnasal endoscópico extendido y que cumplieron los criterios de selección.

#### **POBLACIÓN**

Se analizó una cohorte de 30 pacientes operados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con diagnóstico de adenomas de hipófisis mediante el abordaje endonasal extendido endoscópico. Se identificaron los diagnósticos y el tipo de cirugía revisando las notas postoperatorias del año 2009 registradas en la jefatura de quirófano. 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, días de estancia intrahospitalaria, agudeza visual y campos visuales preoperatorios y postoperatorios, estatus hormonal pre y postoperatorio, clasificación del tumor de acuerdo a las escalas de Hardy-Vezina, dimensiones del adenoma en IRM, grado de exéresis como total o parcial, complicaciones postoperatorias como sangrado, fístula de LCR, diabetes insípida, neuroinfección, manejo de la fístula de LCR, y modalidad de tratamiento complementario.

Finalmente los resultados se transcribieron al software SPSS versión 16 para el análisis estadístico.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO:**

### **Criterios de Inclusión:**

- 1.- Diagnóstico radiográfico por IRM de adenoma hipofisiario
- 2.- Pacientes operados en el INNN de resección de adenoma de hipófisis mediante abordaje endonasal extendido
- 3.- Haber sido presentados en sesión colegiada de Neurocirugía
- 4.- Contar con valoración preoperatoria completa:
  - a) IRM simple y contrastada de cráneo
  - b) TAC de senos paranasales
  - c) Determinación completa de niveles hormonales en sangre.
  - d) Valoración neuro-oftalmológica completa
  - e) Valoración y nota firmada por endocrinología
  - f) Valoración y nota firmada y plan por parte de Oto-neurología
- 5.- Valoración postoperatoria completa
  - a) IRM simple y contrastada de cráneo
  - b) Determinación de niveles hormonales sanguíneos.
  - c) Valoración por neuro-oftalmología postoperatoria

### **Criterios de Exclusión:**

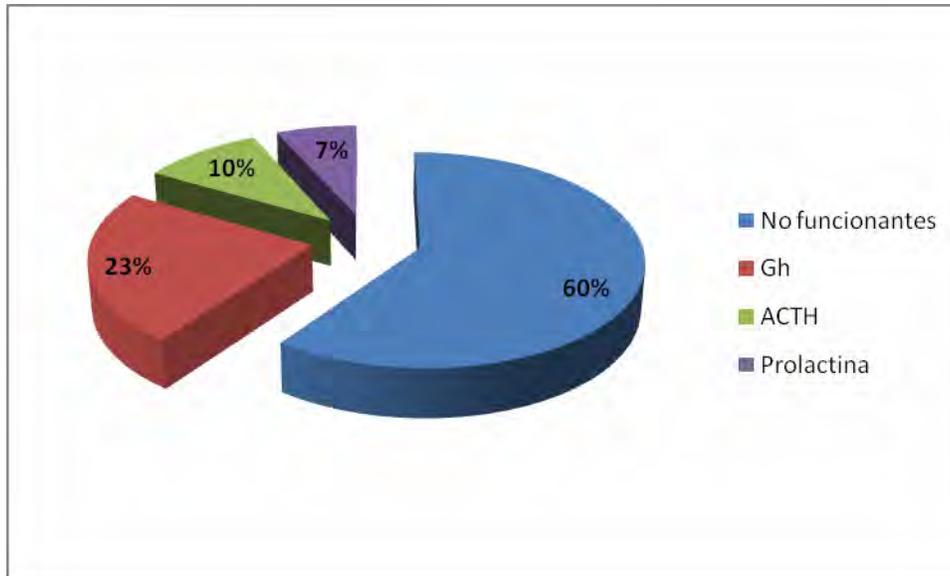
- 1.- Pacientes con valoración preoperatoria incompleta
- 2.- Pacientes con valoración postoperatoria incompleta

## IV. RESULTADOS

La muestra final del estudio consistió en 30 pacientes. Quince mujeres (50%) y 15 hombres. (Grafica 1) La distribución por edades arrojó un promedio de 40 años, con un rango de 12 a 68 años.



Las características de los tumores contemplados en este estudio tuvieron las siguientes características: 18 pacientes con adenomas clínicamente no funcionantes (60%), 7 pacientes con tumores productoras de hormona del crecimiento (24%), 3 pacientes con producción de ACTH (10%) y 2 pacientes con adenomas secretores de prolactina (6%). Se exponen en la siguiente gráfica.



El promedio de estancia hospitalaria fue de 3.3 días. El 66% de los pacientes permanecieron menos de 72 horas internados en hospitalización.

Los tumores se analizaron en cuanto a extensión e invasión bajo los criterios imagenológicos de Hardy-Vezina.

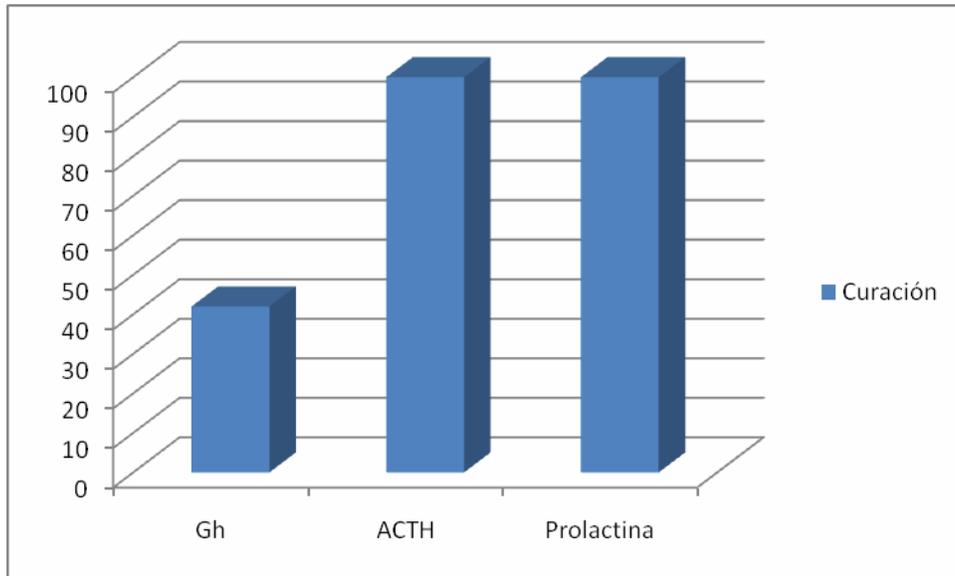
Grado	Número
I	4
II	10
III	11
IV	4
V	1
Estadio	Número
0	3
A	3
B	12
C	11
D	0
E	1

El tiempo de evolución entre el inicio de la sintomatología y la cirugía demostró los siguientes resultados. Promedio general de 31 meses. Realizando el análisis por tipo de tumor, los adenomas clínicamente no funcionantes presentaron en promedio sintomatología de 18 meses antes de la cirugía. Para los adenomas productores de GH 54 meses y para los productores de ACTH 52 meses.

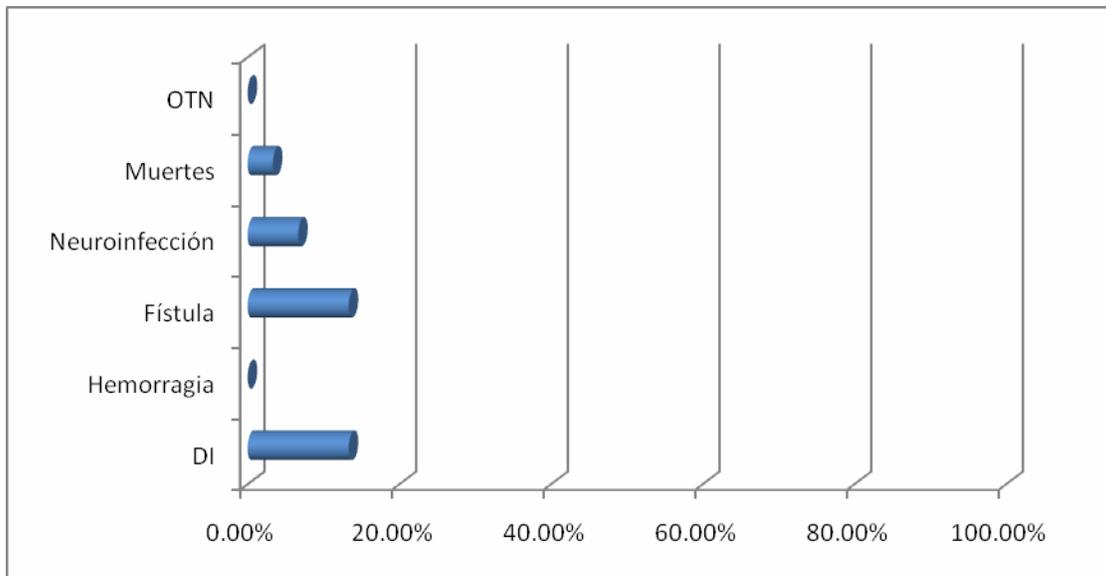
En cuanto al estado visual preoperatorio, la afección principal fue la hemianopsia temporal, 11 en el lado derecho y 10 en el izquierdo. Posterior a la cirugía 19 pacientes mejoraron sus campos visuales y 11 se mantuvieron sin cambio, lo que representa el 63% de mejoría visual. Ningún paciente presentó decremento en la valoración visual.

Se analizó la presentación clínica. Ningún paciente debutó con crisis convulsivas o hidrocefalia. Del resto de la muestra 17 pacientes presentaron como síntoma inicial deterioro en la función visual, 7 pacientes presentaron alteraciones secundarias a hipersecreción hormonal. Cuatro pacientes debutaron con cefalea y un paciente con parálisis facial. Un paciente se presentó como hallazgo imagenológico cumpliendo criterios quirúrgicos.

Los resultados de los adenomas funcionales arrojaron un porcentaje de curación de: 66%. Los adenomas productores de GH presentaron curación 42%, ACTH 100%, prolactina 100%



En el análisis de las complicaciones postquirúrgicas, 4 pacientes (13%) presentaron diabetes insípida transitoria. Un paciente presentó hipotiroidismo en el perfil hormonal postoperatorio a los 6 meses. Ningún paciente presentó hipocortisolismo. La incidencia de fistula de LCR, 4 pacientes presentaron esta complicación, 2 de ellos requirieron exploración y manejo quirúrgico, los 2 restantes drenaje lumbar externo y observación. Dos pacientes presentaron neuroinfección. Se muestra en la siguiente gráfica. Ningún paciente presentó complicaciones de la vía aérea propias a la disección nasal. (OTN)



En los estudios de IRM postoperatoria se evidencio un 10% de tumor residual. De estos 6 pacientes, todos mejoraron visualmente. Uno de ellos con niveles hormonales de Gh limítrofes (1.1). Los tres pacientes recibieron radioterapia estereotáctica fraccionada.

Ningún paciente presento hematoma del lecho quirúrgico o lesión carotidea.

Esta serie presenta un caso de defunción. Se trató de un paciente con adenoma productor de ACTH que presentó en el postoperatorio inmediato déficit suprarrenal agudo requiriendo estancia prolongada en la UTI. Posteriormente desarrolló fístula de LCR y neuroinfección lo que condicionó choque séptico y muerte.

La serie muestra una morbilidad general del 13% con mortalidad del 3.3%

## V. DISCUSION:

Las características demográficas de los pacientes en esta serie son similares a las reportadas por otros autores [108] aunque en la mayor parte de las series se evidencia una discreta tendencia a la predominancia en el sexo femenino esto no fue encontrado en esta serie. Esto se puede justificar por la muestra limitada en cuanto al número de pacientes.

La distribución de los distintos tipos de tumores, clasificados por su capacidad secretora resultó similar a las previamente publicadas. Sin embargo, se observó un discreto aumento en los casos de tumores productores de ACTH comparado con la serie realizada en nuestra misma institución en el 2008, esto puede ser debido a que al conocer las ventajas de este abordaje sobre este tipo particular de tumores se refirieron intencionalmente pacientes en mayor número. Lo anterior quedó confirmado con el 100% de curación observado cuando en series de centros hospitalizados la tasa de curación es de alrededor de 60%. Lamentablemente los resultados en este rubro se ven empañados por el deceso de un paciente con tumor productor de ACTH. Los días de estancia hospitalaria difirieron de lo publicado en series anteriores dentro del Instituto, la serie anterior que contemplaba pacientes operados por el abordaje y técnica endoscópica convencional mostró una estancia promedio de 17 días contario a lo observado en esta serie con 3.3 días. Otro dato importante es que el 66% de los pacientes permanecieron hospitalizados menos de 72hrs.

Los resultados en cuanto a la función visual, observamos una mejoría visual del 63% ya sea inmediata o a 6 meses de seguimiento. Estos resultados son superiores a los publicados en la literatura por de Dehdashti y cols. Reportan una mejoría de la función visual del 39% y Mortini y cols. en una de las series microscópicas más grandes un 51%. [108-109] Así mismo los resultados superan los obtenidos por la serie que usa el abordaje endoscópico

convencional que reportó 36% de mejoría visual con 15% de empeoramiento. En la serie reportada en esta tesis, no se observaron pacientes con empeoramiento inmediato o a los 6 meses de seguimiento. El abordaje extendido contempla la exposición de las protuberancias ópticas y la remoción del tubérculo selar. Esto permite al cirujano tener acceso a la espacio supradiafragmático y a la cisterna quiasmática. La resección de la porción dorsal del tumor se realiza bajo visualización directa mientras que en los abordajes convencionales al seno esfenoidal y en la técnica endoscópica convencional se realiza a ciegas con el apoyo del legrado con cucharillas. El exponer cómodamente el quiasma evita que se traccione por el tumor o algún instrumento, que se comprima y especialmente se logra que quede libre de tumor residual.

Los resultados en cuanto a curación hormonal mostraron resultados negativos en los porcentajes de curación de adenomas productores de hormona del crecimiento teniendo porcentaje de curación del 42%, cuando en las grandes series han mostrado 70% (65-70% en la serie de Frank y cols, y 71% en la de Dehdashti) [108] y en la serie del INNN 71.4%. En cuanto al los prolactinomas se obtuvo un 100% de curación cuando en la literatura se reporta un control hormonal de 62 a 88 % cuando son tratados con cirugía. Este resultado no es estadísticamente aceptable ya que solo se incluyeron 2 pacientes con este tipo de tumor.

El análisis de las complicaciones de esta serie señala a la diabetes insípida como la más frecuente con el 13 %, cabe recalcar que en todos los casos se trata de diabetes insípida transitoria y que el porcentaje de diabetes insípida permanente de esta serie fue de 0%, mientras que series internacionales reportan un rango del 1 al 7.6%. En cuanto a la fistula de LCR, se observó un porcentaje de 13%, este valor esta discretamente por arriba de los estándares internacionales que es actualmente de 5-8%, esto se puede explicar por la curva de aprendizaje que requiere el abordaje y la reconstrucción, ambas requieren de técnica

quirúrgica compleja debido a la necesidad de realizar colgajos vascularizados como parte fundamental de la reconstrucción de estos abordajes. La incidencia de neuroinfección fue de 6.6% que está por arriba de lo esperado en centros de referencia. La mortalidad en centros especializados es de alrededor de 1%, en la presente serie de casos se presentó una muerte que confiere el 3.3%, no significativo por el tamaño de la muestra.

No se observaron en el presente estudio complicaciones vasculares. El porcentaje de hematoma del lecho quirúrgico fue de 0%, esto debido a que el abordaje permite tener una visualización directa y control preciso de la hemostasia mientras que en los abordajes convencionales al seno esfenoidal se “empaqueta” la silla a ciegas. El abordaje extendido tiene la bondad de permitir una hemostasia meticulosa. Por otro lado, se esperaba un incremento en el número de cirugías con accidentes vasculares por daño a la carótida debido a que el abordaje tiene más extensión lateral que los abordajes convencionales y de hecho se trabaja sobre las protuberancias carotídeas. La adecuada identificación de las estructuras óseas de la pared posterior del seno esfenoidal es fundamental para evitar daño a estructuras neuro vasculares, particularmente los nervios ópticos y las carótidas.

El presente estudio está limitado por su naturaleza retrospectiva y por el tamaño de la muestra.

## **VI. CONCLUSIONES:**

La presente serie de casos muestra una tendencia a obtener mejores resultados con menor índice de complicaciones mediante el abordaje propuesto. El abordaje endonasal extendido endoscópico es seguro para el tratamiento de pacientes con adenoma de hipófisis. Este abordaje representa una opción de tratamiento para tumores de la región selar. El abordaje extendido debe de ser considerado como abordaje de elección para pacientes que presentan tumores con gran extensión dorsal o lateral. Para tumores medianos es factible realizar un abordaje endoscópico convencional y no exponer al paciente a complicaciones propias del abordaje extendido. La curva de aprendizaje tanto para la resección como para la reconstrucción jugará un papel fundamental en las futuras indicaciones del abordaje. En el momento en que la técnica para colgajos vascularizados se estandarice y se perfeccione, se podrán alcanzar cifras bajas de fistulas de LCR y el abordaje se recomendará para cualquier tumor selar. Se requieren estudios prospectivos aleatorizados que comparen el abordaje convencional con el extendido.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. Blevins, L.S., Jr., D. Shore, and J. Weinstein, *Clinical presentation of pituitary tumors*, in *Pituitary Disorders: Comprehensive Management*, A. Krisht and G.T. Tindall, Editors. 1999, Lippincott Williams & Wilkins Baltimore. p. 145-161.
2. Deepak, D., et al., *Macroprolactinomas and epilepsy*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. **66**(4): p. 503-7.
3. Nawar, R.N., et al., *Pituitary tumor apoplexy: a review*. *J Intensive Care Med*, 2008. **23**(2): p. 75-90.
4. Murad-Kejbou, S. and E. Eggenberger, *Pituitary apoplexy: evaluation, management, and prognosis*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009. **20**(6): p. 456-61.
5. Ebersold, M.J., et al., *Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas*. *J Neurosurg*, 1986. **64**(5): p. 713-9.
6. Nutkiewicz, A., et al., *Cerebrospinal fluid rhinorrhea as a presentation of pituitary adenoma*. *Neurosurgery*, 1980. **6**(2): p. 195-7.
7. Vance, M.L., *Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2003. **32**(2): p. 355-65.
8. Simard, M.F., *Pituitary tumor endocrinopathies and their endocrine evaluation*. *Neurosurg Clin N Am*, 2003. **14**(1): p. 41-54, vi.
9. Lissett, C.A. and S.M. Shalet, *Management of pituitary tumours: strategy for investigation and follow-up*. *Horm Res*, 2000. **53 Suppl 3**: p. 65-70.
10. Singer, P.A. and L.J. Sevilla, *Postoperative endocrine management of pituitary tumors*. *Neurosurg Clin N Am*, 2003. **14**(1): p. 123-38.
11. Molitch, M.E., *Pituitary tumours: pituitary incidentalomas*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009. **23**(5): p. 667-75.
12. Hardy, J. and J.L. Vezina, *Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm*. *Adv Neurol*, 1976. **15**: p. 261-73.
13. Vance, M.L. and M.O. Thorner, *Prolactinomas*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1987. **16**(3): p. 731-53.
14. Molitch, M.E., *Diagnosis and treatment of prolactinomas*. *Adv Intern Med*, 1999. **44**: p. 117-53.
15. Comtois, R., F. Robert, and J. Hardy, *Immunoradiometric assays may miss high prolactin levels*. *Ann Intern Med*, 1993. **119**(2): p. 173.
16. Frieze, T.W., D.P. Mong, and M.K. Koops, *"Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature*. *Endocr Pract*, 2002. **8**(4): p. 296-303.
17. St-Jean, E., F. Blain, and R. Comtois, *High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996. **44**(3): p. 305-9.
18. Plotz, C.M., A.I. Knowlton, and C. Ragan, *The natural history of Cushing's syndrome*. *Am J Med*, 1952. **13**(5): p. 597-614.
19. Sheehan, J.M., et al., *Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery*. *J Neurosurg*, 2000. **93**(5): p. 738-42.
20. Melmed, S., et al., *Current treatment guidelines for acromegaly*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(8): p. 2646-52.

21. Asa, S.L. and K. Kovacs, *Clinically non-functioning human pituitary adenomas*. Can J Neurol Sci, 1992. **19**(2): p. 228-35.
22. Katznelson, L., J.M. Alexander, and A. Klibanski, *Clinical review 45: Clinically nonfunctioning pituitary adenomas*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(5): p. 1089-94.
23. Biousse, V., N.J. Newman, and N.M. Oyesiku, *Precipitating factors in pituitary apoplexy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **71**(4): p. 542-5.
24. Leksell, L., *The stereotaxic method and radiosurgery of the brain*. Acta Chir Scand, 1951. **102**(4): p. 316-9.
25. Ghostine, S., M.S. Ghostine, and W.D. Johnson, *Radiation therapy in the treatment of pituitary tumors*. Neurosurg Focus, 2008. **24**(5): p. E8.
26. Krisht, A., *Giant Invasive Pituitary Adenomas*. Contemporary Neurosurgery, 1999. **21**(1): p. 1-6.
27. Wilson, C.B., *Endocrine-inactive pituitary adenomas*. Clin Neurosurg, 1992. **38**: p. 10-31.
28. Greenman, Y. and S. Melmed, *Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors*. Annu Rev Med, 1996. **47**: p. 95-106.
29. Greenman, Y., et al., *Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(6): p. 763-9.
30. Minniti, G., et al., *Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **64**(5): p. 542-8.
31. Coke, C., et al., *Multiple fractionated stereotactic radiotherapy of residual pituitary macroadenomas: initial experience*. Stereotact Funct Neurosurg, 1997. **69**(1-4 Pt 2): p. 183-90.
32. Colin, P., et al., *Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**(2): p. 333-41.
33. Iwai, Y., K. Yamanaka, and K. Yoshioka, *Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas*. Neurosurgery, 2005. **56**(4): p. 699-705; discussion 699-705.
34. Losa, M., et al., *Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking*. J Neurosurg, 2004. **100**(3): p. 438-44.
35. Milker-Zabel, S., et al., *Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **50**(5): p. 1279-86.
36. Giustina, A., et al., *Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 526-9.
37. Abosch, A., et al., *Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(10): p. 3411-8.
38. Tindall, G.T., et al., *Transsphenoidal adenectomy for growth hormone-secreting pituitary adenomas in acromegaly: outcome analysis and determinants of failure*. J Neurosurg, 1993. **78**(2): p. 205-15.
39. Beauregard, C., et al., *Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(1): p. 86-91.
40. Danila, D.C., et al., *Somatostatin receptor-specific analogs: effects on cell proliferation and growth hormone secretion in human somatotroph tumors*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 2976-81.

41. Trainer, P.J., et al., *Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant*. N Engl J Med, 2000. **342**(16): p. 1171-7.
42. Colao, A., et al., *Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(6): p. 2779-86.
43. Newman, C.B., et al., *Octreotide as primary therapy for acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(9): p. 3034-40.
44. Powell, J.S., et al., *Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(5): p. 2068-71.
45. Zhang, N., et al., *Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas*. J Neurosurg, 2000. **93 Suppl 3**: p. 6-9.
46. Molitch, M.E., *Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas*. Pituitary, 2002. **5**(2): p. 55-65.
47. Bevan, J.S., et al., *Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage*. Endocr Rev, 1992. **13**(2): p. 220-40.
48. Ciccarelli, E. and F. Camanni, *Diagnosis and drug therapy of prolactinoma*. Drugs, 1996. **51**(6): p. 954-65.
49. Liuzzi, A. and G. Oppizzi, *Microprolactinomas: why requiem for surgery?* J Endocrinol Invest, 1996. **19**(3): p. 196-8.
50. Landolt, A.M., *Surgical treatment of pituitary prolactinomas: postoperative prolactin and fertility in seventy patients*. Fertil Steril, 1981. **35**(6): p. 620-5.
51. Amar, A.P., et al., *Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery*. J Neurosurg, 2002. **97**(2): p. 307-14.
52. Landolt, A.M. and N. Lomax, *Gamma knife radiosurgery for prolactinomas*. J Neurosurg, 2000. **93 Suppl 3**: p. 14-8.
53. Pan, L., et al., *Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas*. J Neurosurg, 2000. **93 Suppl 3**: p. 10-3.
54. Arnaldi, G., et al., *Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): p. 5593-602.
55. Bochicchio, D., M. Losa, and M. Buchfelder, *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, 1995. **80**(11): p. 3114-20.
56. Blevins, L.S., Jr., et al., *Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(1): p. 63-7.
57. Estrada, J., et al., *The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease*. N Engl J Med, 1997. **336**(3): p. 172-7.
58. Laws, E.R., et al., *Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature*. J Neurooncol, 2004. **69**(1-3): p. 257-72.
59. Castinetti, F., et al., *Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease*. Eur J Endocrinol, 2007. **156**(1): p. 91-8.
60. Miller, J.W. and L. Crapo, *The medical treatment of Cushing's syndrome*. Endocr Rev, 1993. **14**(4): p. 443-58.
61. Feldman, D., *Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis*. Endocr Rev, 1986. **7**(4): p. 409-20.

62. Santen, R.J. and R.I. Misbin, *Aminoglutethimide: review of pharmacology and clinical use*. Pharmacotherapy, 1981. **1**(2): p. 95-120.
63. Chu, J.W., et al., *Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486)*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(8): p. 3568-73.
64. Heaney, A.P., et al., *Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas*. Nat Med, 2002. **8**(11): p. 1281-7.
65. Cappabianca, P. and E. de Divitiis, *Endoscopy and transsphenoidal surgery*. Neurosurgery, 2004. **54**(5): p. 1043-48; discussions 1048-50.
66. de Divitiis, E., P. Cappabianca, and L.M. Cavallo, *Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sellar region*, in *Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery*, E. de Divitiis and P. Cappabianca, Editors. 2003, Springer: New York. p. 91-130.
67. Griffith, H.B. and R. Veerapen, *A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. Technical note*. J Neurosurg, 1987. **66**(1): p. 140-2.
68. Jho, H.D. and R.L. Carrau, *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients*. J Neurosurg, 1997. **87**(1): p. 44-51.
69. Zada, G., et al., *Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions*. J Neurosurg, 2003. **98**(2): p. 350-8.
70. Hermier, M., et al., *Intracranial aneurysm associated with pituitary adenoma shown by MR angiography: case report*. Neuroradiology, 1994. **36**(2): p. 115-6.
71. Ishii, K., et al., *MR imaging of pituitary adenomas with sphenoid sinus invasion: characteristic MR findings indicating fibrosis*. Radiat Med, 1996. **14**(4): p. 173-8.
72. Iuchi, T., et al., *MRI prediction of fibrous pituitary adenomas*. Acta Neurochir (Wien), 1998. **140**(8): p. 779-86.
73. Revuelta, R., et al., *Simultaneous treatment of a pituitary adenoma and an internal carotid artery aneurysm through a supraorbital keyhole approach*. Minim Invasive Neurosurg, 2002. **45**(2): p. 109-11.
74. Rhoton, A.L., Jr., *Operative techniques and instrumentation for neurosurgery*. Neurosurgery, 2003. **53**(4): p. 907-34; discussion 934.
75. Van Alpen, H.A., *Microsurgical fronto-temporal approach to pituitary adenomas with extrasellar extension*. Clin Neurol Neurosurg, 1975. **78**(4): p. 246-56.
76. Yasargil, M., *Transcranial surgery for large pituitary adenomas*, in *Microneurosurgery: Microneurosurgery of CNS Tumors*, M. Yasargil, Editor. 1996, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 35.
77. Cappabianca, P., et al., *Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures*. Minim Invasive Neurosurg, 2002. **45**(4): p. 193-200.
78. Cook, S.W., Z. Smith, and D.F. Kelly, *Endonasal transsphenoidal removal of tuberculoma sellae meningiomas: technical note*. Neurosurgery, 2004. **55**(1): p. 239-44; discussion 244-6.
79. Couldwell, W.T., et al., *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, 2004. **55**(3): p. 539-47; discussion 547-50.
80. de Divitiis, E., P. Cappabianca, and L.M. Cavallo, *Endoscopic transsphenoidal approach: adaptability of the procedure to different sellar lesions*. Neurosurgery, 2002. **51**(3): p. 699-705; discussion 705-7.

81. Liu, J.K., et al., *Zones of approach for craniofacial resection: minimizing facial incisions for resection of anterior cranial base and paranasal sinus tumors*. Neurosurgery, 2003. **53**(5): p. 1126-35; discussion 1135-7.
82. Weiss, M.H., *The transnasal transsphenoidal approach*, in *Surgery of the Third Ventricle*, M. Apuzzo, Editor. 1987, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 476-494.
83. Apuzzo, M., *The Operating Room for the 21st Century*. 2003, Rolling Meadows, IL: American Association of Neurological Surgeons.
84. Perneczky, A., et al., *Keyhole Concept in Neurosurgery*. 1999, Stuttgart/New York: Thieme.
85. Guinto, G., et al., *Pituitary Macroadenomas: Transsphenoidal Approach*, in *Atlas of Neurological Techniques: Brain*. 2006, Thieme. p. 670-679.
86. Rosegay, H., *Cushing's legacy to transsphenoidal surgery*. J Neurosurg, 1981. **54**(4): p. 448-54.
87. Lalwani, A.K., M.J. Kaplan, and P.H. Gutin, *The transsphenoidal approach to the sphenoid sinus and clivus*. Neurosurgery, 1992. **31**(6): p. 1008-14; discussion 1014.
88. Jho, H., *Endoscopic transsphenoidal surgery*, in *Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques*, H. Schmidek, Editor. 2006, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 332-347.
89. Cooke, R.S. and R.A. Jones, *Experience with the direct transnasal transsphenoidal approach to the pituitary fossa*. Br J Neurosurg, 1994. **8**(2): p. 193-6.
90. Jho, H.D. and H.G. Ha, *Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 3--The clivus and posterior fossa*. Minim Invasive Neurosurg, 2004. **47**(1): p. 16-23.
91. Jho, H.D. and H.G. Ha, *Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 2--The cavernous sinus*. Minim Invasive Neurosurg, 2004. **47**(1): p. 9-15.
92. Jho, H.D. and H.G. Ha, *Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 1--The midline anterior fossa skull base*. Minim Invasive Neurosurg, 2004. **47**(1): p. 1-8.
93. Alfieri, A., H.D. Jho, and M. Tschabitscher, *Endoscopic endonasal approach to the ventral cranio-cervical junction: anatomical study*. Acta Neurochir (Wien), 2002. **144**(3): p. 219-25; discussion 225.
94. Cavallo, L.M., et al., *Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the suprasellar area: anatomic considerations--part 1*. Neurosurgery, 2007. **61**(3 Suppl): p. 24-33; discussion 33-4.
95. Morera, V.A., et al., *"Far-medial" expanded endonasal approach to the inferior third of the clivus: the transcondylar and transjugular tubercle approaches*. Neurosurgery, 2010. **66**(6 Suppl Operative): p. 211-9; discussion 219-20.
96. Snyderman, C.H., et al., *What are the limits of endoscopic sinus surgery?: the expanded endonasal approach to the skull base*. Keio J Med, 2009. **58**(3): p. 152-60.
97. Dehdashti, A.R., et al., *Expanded endoscopic endonasal approach for anterior cranial base and suprasellar lesions: indications and limitations*. Neurosurgery, 2009. **64**(4): p. 677-87; discussion 687-9.
98. Kassam, A., et al., *Evolution of reconstructive techniques following endoscopic expanded endonasal approaches*. Neurosurg Focus, 2005. **19**(1): p. E8.
99. Hadad, G., et al., *A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap*. Laryngoscope, 2006. **116**(10): p. 1882-6.

100. Lu, X.J., et al., *Endoscopic expand transnasal approach to the suprasellar region: anatomical study and clinical considerations*. Chin Med J (Engl), 2009. **122**(20): p. 2444-8.
101. Fernandez-Miranda, J.C., et al., *Sphenoid septations and their relationship with internal carotid arteries: anatomical and radiological study*. Laryngoscope, 2009. **119**(10): p. 1893-6.
102. Kassam, A., et al., *Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum*. Neurosurg Focus, 2005. **19**(1): p. E4.
103. Cavallo, L.M., et al., *Endoscopic endonasal surgery of the midline skull base: anatomical study and clinical considerations*. Neurosurg Focus, 2005. **19**(1): p. E2.
104. Barges-Coll, J., et al., *Avoiding injury to the abducens nerve during expanded endonasal endoscopic surgery: anatomic and clinical case studies*. Neurosurgery, 2010. **67**(1): p. 144-54; discussion 154.
105. Zanation, A.M., et al., *Nasoseptal flap reconstruction of high flow intraoperative cerebral spinal fluid leaks during endoscopic skull base surgery*. Am J Rhinol Allergy, 2009. **23**(5): p. 518-21.
106. Kassam, A.B., et al., *Endoscopic reconstruction of the cranial base using a pedicled nasoseptal flap*. Neurosurgery, 2008. **63**(1 Suppl 1): p. ONS44-52; discussion ONS52-3.
107. Prevedello, D.M., et al., *Middle turbinate flap for skull base reconstruction: cadaveric feasibility study*. Laryngoscope, 2009. **119**(11): p. 2094-8.
108. Dehdashti, A.R., et al., *Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series*. Neurosurgery, 2008. **62**(5): p. 1006-15; discussion 1015-7.
109. Mortini, P., et al., *Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma*. Neurosurgery, 2005. **56**(6): p. 1222-33; discussion 1233.