



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

FACTORES DE RIESGO PARA RECIDIVA POSQUIRÚRGICA DE  
ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL HOSPITAL REGIONAL "LIC.  
ADOLFO LÓPEZ MATEOS" ISSSTE

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL  
**DR. EDGAR ROBERTO MARTÍNEZ VILLA**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE  
NEUROCIRUGÍA

ASESOR DE TESIS:  
DR. JAVIER VALDÉS GARCIA

Nº de registro de protocolo: 125.2012

2012



---

DR. FELIX OCTAVIO MARTINEZ ALCALA  
COORDINADOR DE CAPADESI.

---

DR. GUILIBALDO PATINO CARRANZA.  
JEFE DE ENSEÑANZA.

---

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO.  
JEFE DE INVESTIGACION.

---

DR. GUY GILBERT BROCHARO.  
TITULAR DEL CURSO

---

DR. JAVIER VALDÉS GARCÍA  
ASESOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia

Mi agradecimiento dirigido a mis profesores; los doctores, Ricardo Humberto Valenzuela Romero, Guy Gilbert Broc Haro, Javier Valdés García, Octavio Antonio Salazar Castillo, Leonardo Castillo Méndez. Por su constante apoyo y colaboración. Gracias por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a su servicio.

Especial mención a la Dra. María Cecilia López Mariscal, por haberse tomado el tiempo y dedicación para el apoyo y conclusión de este trabajo; gracias Dra.

A mis compañeros y amigos del servicio de Neurocirugía: Iván Buendía Llaguno, José Luis Salazar Pulgarín, Néstor Gregorio Rodríguez Martínez, Damian Oland Arrazate Schmeling, Cristian Rubén Ambríz Vázquez, Eduardo de la Vega Violante, Hans Miguel Angel Viloría Cruz, Ulises Estéban Bravo Ángel, Mauro Iván Hernández Ramírez, Rubén Gijón Mitre, José Roberto Vázquez Nieves, Mauricio Alva Nájera, Miguel González García, Juan Alex Zurita Vocal.

Al Dr. Carlos Sánchez Lara del servicio de Patología de este hospital.

## ÍNDICE

3. Agradecimientos	3
4. Índice	4
5. Resumen	5
6. Summary	7
7. Dedicatoria	8
8. Marco Teórico	9
9. Justificación	16
10. Hipótesis	17
11. Objetivos	18
12. Diseño de Investigación	19
13. Diseño del muestreo	20
14. Población de estudio	21
15. Criterios de inclusión	22
16. Criterios de exclusión	23
17. Tamaño de la muestra	24
18. Variable independiente	25
19. Variables dependientes	26
20. Tipo de investigación	27
21. Material y métodos	28
22. Resultados	29
23. Discusión	33
24. Conclusiones	35
25. Gráficas e imágenes	37
26. Bibliografía	48

## RESÚMEN

**Objetivo:** se determinó en pacientes operados de resección de adenoma hipofisiario, la totalidad de los factores de riesgo de recidiva de este tipo de lesiones e incidir en estos factores para disminuir la recidiva, disminuir en número de reoperaciones y la morbimortalidad asociada a nuevos eventos quirúrgicos así como la estancia hospitalaria de estos pacientes.

**Material y Métodos:** a través de una investigación observacional, longitudinal, prospectiva, abierta, aplicada, biomédica y clínica. Se determinó la relación de momios de los factores influyentes en la recidiva tumoral en pacientes operados de resección de adenoma hipofisiario en el servicio de neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos y se compararon los factores de riesgo que se presentan en cada grupo estudiado, en el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012.

**Diseño de la investigación:** se realizó la estadística descriptiva y la determinación de la razón de momios de los factores de riesgo que se presentan en cada grupo estudiado en el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012; a través de una investigación observacional, longitudinal, prospectiva, abierta, aplicada, biomédica y clínica.

**Grupo de estudio:** todo paciente operado de resección de adenoma hipofisiario por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE durante el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012.

**Grupo Problema:** todo paciente operado de resección de adenoma hipofisiario por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE durante el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012, quienes tuvieron una recidiva tumoral y nuevo tratamiento quirúrgico, así como terapia coadyuvante con radioterapia y/o radiocirugía.

**Grupo testigo:** Todo paciente operado de resección de adenoma hipofisiario por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE durante el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012, quienes no tuvieron una recidiva tumoral.

**Resultados:** Se estudiaron 47 pacientes en total, de los cuales 12 (25%), tuvieron recidiva a los 46 meses de seguimiento y 35 (75%) no tuvieron. De las variables demográficas, como: edad, género, AHF para cáncer y tumor intracraneal, origen, residencia, escolaridad, ocupación, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, adenoma hipofisiario, número de cirugías, localización del tumor, tamaño del tumor, involucro de estructuras vasculares y/o nerviosas, clasificación de Hardy-Vezina, transfusión perioperatoria, tejido residual, embolización prequirúrgica, terapia coadyuvante no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los antecedentes heredofamiliares para cáncer, se encontraron en un paciente el cual se presentó en el grupo sin recidiva. En el grupo con recidiva no se encontró ningún paciente con este antecedente, las comorbilidades que se encontraron fueron 6 con hipertensión arterial (17.1%) en el grupo sin recidiva ( $p < 0.05$ ) y Diabetes mellitus en 1 paciente (8.3%), no se encontraron antecedentes de cáncer o de presentación de adenoma hipofisiario previo. El número de cirugías realizadas por medio de abordajes transcraneales por craneotomía pterional derecha y/o izquierda vs abordaje transepto esfenoidal se presentó con más frecuencia estadísticamente significativa en el grupo con recidiva. La localización selar se presentó más frecuentemente en el grupo sin recidiva 60% (n=21); y paraselar en el grupo con recidiva en un 58.3% (n=7), con una significancia significativa. El tamaño del tumor resultó ser mayor en el grupo con recidiva, con un promedio de 2.25 cm, en comparación con el otro grupo, cuyo promedio resultó en 1 cm ( $p < 0.05$ ). Todos los pacientes tuvieron involucro de estructuras vasculares. El tipo de tumor más frecuentemente encontrado, según la clasificación de Hardy-Vezina resultó el macroadenoma destructivo en un 58.3% (n=7), en contraste con el 31.4% (n=11) del grupo sin recidiva que resultó macroadenoma que ocupa toda la silla turca ( $p < 0.05$ ). En el grupo con recidiva el más frecuente (41.7%) fue "E", mientras que en el otro grupo, fue el "A", en un porcentaje del 42.9%, ( $p = 0.05$ ).

Conclusiones: Se puede concluir que estos son algunos de los factores importantes de recurrencia. En cuanto al grado de recurrencia se debe resear la totalidad de la lesión incluyendo su cápsula y de ser posible complementar el tratamiento con radiocirugía. Así mismo es de gran importancia determinar el grado histopatológico y también el potencial biológico de la lesión con los marcadores inmunohistoquímicos como el Ki 67 en todos los tumores hipofisarios enviados al servicio de patología.

Palabras clave: Adenomas hipofisarios, adenomas hipofisarios recurrentes, hipófisis, radiocirugía.

## Summary

**Objective:** determine in operated patients of pituitary adenoma whether its resection and risk factors influence the recurrence of this type of injury and if these reduce relapse, number of reoperations and associated morbidity and mortality new surgical events and hospital stay for these patients.

**Material and Methods:** through an observational, longitudinal, prospective, open, applied biomedical and clinical research. We determine the odds ratio of tumor recurrence in postoperative patients with pituitary adenomas treated at the neurosurgery department of the Regional Hospital Adolfo López Mateos compare the risk factors presented in each study group, in the period of march 2008 through january 2012.

**Research Design:** we conducted descriptive and comparative statistic study to determine the odds ratio of the risk factors presented from each study group, during the period march 2008 through january 2012. We conducted an observational, longitudinal, prospective, open, applied biomedical and clinical research.

**Study group:** all operated patients of pituitary resection at the Neurosurgery department of the Regional Hospital Adolfo López Mateos ISSSTE, during the period of march 2008 through january 2012.

**Problem Group:** all operated patients of pituitary adenoma resection of the neurosurgery department at the Regional Hospital Adolfo López Mateos ISSSTE. During the period of march 2008 through january 2012, who had a tumor recurrence and new surgical and adjuvant radiotherapy or radiosurgery.

**Control group:** all operated patients of pituitary adenoma resection of the neurosurgery department of the Regional Hospital Adolfo López Mateos ISSSTE. During the period of march 2008 through january 2012, who had no tumor recurrence.

**Results:** We have study 47 cases in total of which 12 (25%), had recurrence at 46 month follow up and 35 (75%) did not. Of the demographic variables like gender, age, familiar history of cancer or intracranial tumor, origin, residence, education, occupation, smoking, hypertension, diabetes, pituitary adenoma, number of surgeries, tumor site, tumor size, vascular involvement, Hardy Vezina classification, peri operative transfusion, residual tissue, preoperative embolization, coadjuvant therapy there were no statistical significant values. The familiar history for cancer was found in 1 patient of whom did not recur, in the recurrence group there was no family history for cancer. Comorbidity was found in 6 patients with hypertension (17.1%) in the non recurrence group ( $p < 0.05$ ) and diabetes in 1 case (8.3%), there were no history of cancer or pituitary adenoma prior to first surgical event. The number of surgeries done by a pterional approach compared to the trans sphenoidal approach had statistical frequency in the recurrence group. Sellar localization was the most frequent localization in the non recurrence group in 60% ( $n=21$ ); and parasellar in the recurrence group in 58.3% ( $n=7$ ), with a statistical significance. The overall size of the tumor was present in the recurrence group, with an average size of 2.25 cm, compared with the other study group average of 1 cm ( $p < 0.05$ ). All patients had vascular and/or neural involvement. In accordance to the Hardy-Vezina classification the most frequently tumor found was macroadenoma type 3 in 58.3% ( $n=7$ ), compared to 31.4% ( $n=11$ ) in the non recurrence group macroadenoma type 2 ( $p < 0.05$ ). In the recurrence group the most common type was "E", while in the other group was "A" in a 42.9%, ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** We conclude that these are important recurrence factors for the development of pituitary adenomas. Thus it is of great importance to determine the histological grade and the biological potential of the lesion with the histochemical markers such as Ki 67 in all pituitary adenomas sent to the pathologist.

**Keywords:** Pituitary Adenoma, recurrent pituitary adenoma, hypophysis, radiosurgery.



## DEDICATORIA

Para Ana

## INTRODUCCIÓN

### MARCO TEORICO

Existen reportes sugestivos de alteraciones clínicas secundarias a tumores hipofisarios desde la prehistoria y el imperio romano, pasando por la edad media y el renacimiento. El rol de la glándula hipofisaria a interesado a la comunidad científica por siglos. Fue hasta en 1887 que su rol en la clínica se descubrió por Minkowski, un año posterior a la descripción de la acromegalia por Pierre Marie<sup>7</sup>. Existen reportes sugestivos de alteraciones clínicas secundarias a tumores hipofisarios desde la prehistoria y el imperio romano, pasando por la edad media y el renacimiento. Las primeras cirugías de la glándula hipofisaria por un tumor se realizaron a finales del siglo 19. Las técnicas quirúrgicas vía transeptoefenoidal se han ido desarrollando desde 1907 cuando Schloffer practicó la primera cirugía transnasal en Viena. Hirsch en los Estados Unidos en 1910 y en 1912 Cushing mejoró la técnica y con ello la tasa de mortalidad de 9.5 a 4.8 % sin uso de cortisona o antibióticos. Guiot y Derome en 1967 en París y Hardy en 1969 en Montreal repopularizaron el uso de este abordaje con la introducción del microscopio quirúrgico, rayos X intraoperatorios e intensificación de imágenes. Con la introducción de los antibióticos y la cortisona en estas cirugías su mortalidad descendió al 1 %. La reciente introducción del endoscopio nasal ha reducido las complicaciones nasales y ha brindado mayor confort al paciente. El endoscopio desde hace mas de 40 años ya se utilizaba por Guiot para el abordaje transeptoefenoidal; pero el abordaje endoscópico puro para lesiones pituitarias se introdujo a la práctica médica por Jankowski y Jho a mediados de la década de los 90's. los tumores hipofisarios pueden ser abordados por vía transcraneal o transesfenoidal, dependiendo su forma y extensión. <sup>1</sup>

La glándula hipófisis comprende una porción anterior (adenohipófisis) y una posterior (neurohipófisis), cada una de un origen embriológico distinto. La adenohipófisis se subdivide en 3 porciones, la pars distalis, la pars intermedia y la pars tuberalis, todas se desarrollan durante la etapa embrionaria de la bolsa de Rathke. La hipófisis posterior se desarrolla del diencéfalo como la eminencia media, el tallo hipofisario y el lóbulo posterior. La estructura final del lóbulo anterior de la hipófisis (formado por la pars distalis), tallo hipofisario (formado por el tallo neural y pars tuberalis) y el lóbulo posterior se empieza a formar durante el segundo mes de vida embrionaria. Las células glandulares de la hipófisis anterior se detectan desde el segundo mes de vida in utero, y todas las líneas celulares están presentes para el final del primer trimestre de gestación. La actividad funcional de las células hipofisarias empieza al final del segundo mes de vida intrauterina; las últimas células en ser funcionantes son los mamotropos, que se vuelven activos al final del 5º mes de gestación. La hipófisis adulta mide aproximadamente 13 mm en su diámetro transversal, 6 mm de altura y 9 mm anteroposterior. En los adultos la glándula hipófisis pesa de 0.5-1 g dependiendo de la edad y el sexo; la hipófisis es mayor en individuos jóvenes y en las mujeres. La hipófisis descansa en una región de la base del cráneo llamada fosa hipofisaria de la silla turca. Inferolateralmente, la hipófisis está limitada por el esfenoides, por debajo se limita el seno esfenoidal. Superiormente la hipófisis está cubierta por el diafragma selar, una sección de la duramadre por el cual el tallo hipofisario atraviesa y se conecta con el hipotálamo. Superior al diafragma selar se encuentra el quiasma óptico. Lateralmente las paredes de la silla turca las cubren los senos cavernosos; que contienen a la arteria carótida interna, y a los nervios craneales III, IV, V1, V2 y VI. Histológicamente, la hipófisis anterior consiste en zonas de tejido glandular de distinto potencial secretor, constituido de una red de vasos sanguíneos sinusoidales. Las hormonas secretadas por la adenohipófisis se clasificaron previamente de acuerdo a su tinción (acidófila, basófila y cromófila); sin embargo se obtiene mayor información de acuerdo al tipo de hormona que las células que se producen. El tipo celular más común es el *somatotrofo*, que representa hasta la mitad de las células del lóbulo anterior y es la responsable de la producción de la hormona del crecimiento (GH). Los somatotropos se encuentran localizados principalmente en las regiones laterales del lóbulo anterior de la hipófisis. Son de un tamaño mediano, con un aparato secretor intracelular prominente (Golgi y retículo endoplásmico rugoso [RER]). Los gránulos secretores de los somatotropos varían en tamaño de 150 a más de 800 nm de diámetro. Los gránulos mayores usualmente se asocian a los llamados somato-mamotropos, una subdivisión celular productora de ambas hormonas GH y prolactina.

Los *lactotropos/mamotropos* secretan prolactina y constituyen entre el 25-30% de las células del lóbulo anterior. Localizados a través de todo el lóbulo anterior, con concentraciones específicas cerca de la pars nervosa. Los lactotropos muestran una gran variedad morfológica y características ultraestructurales; características que se encuentran en predominancia durante el embarazo y lactancia cuando las células habitualmente cambian a una gran hipertrofia. Los *corticotropos* se cree que constituyen alrededor del 10% de las células del lóbulo anterior y se localizan al centro del mismo. El análisis inmunohistoquímico de estas células demuestran positividad para pro-opiomelanocortina y sus péptidos derivados, hormona adrenocorticotrópica (ACTH),  $\beta$ -endorfina y  $\beta$ -lipotropina. Los *gonadotropos* representan alrededor del 20% de las células del lóbulo anterior y están localizados a través de todo el lóbulo. Estas células producen ambas hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) o cada hormona por separado; igualmente sufren variaciones en su tamaño acorde a la etapa del ciclo hormonal. Los tiotropos representan alrededor del 5-10% de la adenohipófisis, y se encuentran localizados hacia la región anteromedial de la misma. Y así como los demás puede cambiar su ultraestructura en casos de hipotiroidismo, cambios morfológicos en el RER y Golgi. La irrigación de la eminencia media y parte del tallo es dada por las arterias hipofisarias superiores, antes de la formación del plexo capilar superficial; que a su vez coalesce para formar a los vasos porta largos que terminan en el plexo interno. Los vasos porta cortos también comunican la neuro con la adenohipófisis y llevan aproximadamente el 25% del aporte sanguíneo de la glándula. La mayoría de la irrigación de la hipófisis es a través del hipotálamo, aunque existe un asa de retroalimentación de la hipófisis a través de la arteria hipofisaria media. La sangre (con contenido hormonal hipofisario) abandona la adenohipófisis a través del sistema venoso el cual drena a la circulación sistémica vía vena yugular interna. Funcionalmente hablando existe una relación entre la GH y el eje del factor de crecimiento similar a la insulina- I (IGF-I). la hormona de crecimiento se codifica en el gen GH1 localizado en el cromosoma 17q22-q24, donde se encuentra como parte de un cluster que incluye genes para el lactógeno placentario y GH-V, u hormona de crecimiento placentario (GH2). La GH y el lactógeno placentario (PL) son proteínas homólogas que comparten 85% de sus secuencias de amino ácidos. La GH, el PL y la prolactina comparten un origen genético ancestral en común alrededor de 400 millones de años atrás. Por lo que mutaciones del gen GH1 o deleciones de las regiones vecinas puede dar origen a formas esporádicas y hereditarias de deficiencia ponderal y corta estatura. La GH es una proteína de 22 kDa de 191 amino ácidos derivado de su precursor de 217 amino ácidos. La GH-V y la GH placentaria es la forma dominante de GH durante el embarazo y es la principal responsable de la secreción del IGF-I. La GH media sus acciones vía el receptor de la GH. La GH se une a dos receptores y activa una señal. La transducción generada se continua con una dimerización del receptor de la GH activando a la proteína cinasa JAK2 que posteriormente la tirosina fosforila STAT5, proteína que puede directamente activar la transcripción de los genes que inducen a la GH. Aproximadamente del 40-50% de la GH circulante se encuentra fija al complejo protéico de la GH (GHBP). Parece ser que la función principal de dicho complejo protéico es evitar la degradación de la GH circulante; por tanto incrementando la vida media de la misma. La GH media su producción tanto por efecto directo de la misma GH como por vía indirecta a través de la síntesis de IGF-I, particularmente por el hígado. Esta secreción promueve el crecimiento de distintos tejidos, entre ellos estimula la actividad de los cartílagos de crecimiento de los huesos longitudinales. En humanos "normales" la secreción de GH responde a un patrón diurno y pulsátil, con picos de GH entrando a la circulación aproximadamente cada 2-4 h, con predominio nocturno. Los niveles diurnos en el adulto deberían de ser prácticamente indetectables. Las mujeres secretan aproximadamente 30% más que los hombres, y la secreción aumenta ante el ejercicio u otros estresantes físicos. A la inversa la secreción diurna en los adultos varía con la edad, en la adolescencia su pico se encuentra elevado. La secreción de GH está regulada por una serie de factores hormonales y bioquímicos y cuya relación entre ambos factores es compleja. La hormona liberadora de GH (GHRH), y la somatostatina juegan un papel importante antagónico en la secreción de GH, siendo la primera un estimulador y la segunda un inhibidor. La GHRH se libera en neuronas de la eminencia media y el núcleo infundibular del hipotálamo, mientras que localmente, la somatostatina se deriva del núcleo paraventricular. La liberación pulsátil de la GHRH del hipotálamo es un estimulante potente de la secreción granular pre-formada de GH que proviene de la hipófisis. Otros efectos de la GHRH incluyen la estimulación de la síntesis de GH por medio de los somatotropos y la estimulación de la secreción de somatostatina. En contraste, la somatostatina inhibe la liberación de GH más no su síntesis y aparentemente también sensibiliza a los somatotropos para la estimulación subsecuente de GHRH. En el hipotálamo la somatostatina actúa como inhibidor de la liberación de GHRH.

Los adenomas hipofisarios (AH) nacen de la hipófisis anterior representan entre el 10-15 % de los tumores intracraneales. La clasificación moderna histopatológica se basa en inmunohistoquímica y microscopía electrónica.<sup>2</sup> Desde un punto de vista clínico estos tumores se clasifican en adenomas funcionantes y no funcionantes dependiendo si presentan o no signos clínicos o biológicos de hipersecreción hormonal. Cualquier célula de la hipófisis anterior puede dar origen a un adenoma: somatotropo, corticotropo, lactotropo, tirotrópico<sup>4</sup>, gonadotropo o somatomatotropo. Los adenomas funcionantes clínicamente se caracterizan por presentar síntomas de acromegalia, enfermedad de Cushing, amenorrea-galactorrea o hipertiroidismo. Los adenomas hipofisarios son expansiones clonales de células adenohipofisarias que pueden originar una amplia variedad de síndromes clínicos derivados de la producción de una o varias hormonas, o secundarias al crecimiento local. La clasificación anatomopatológica inicialmente se basó en características tintoriales, con pobre correlación clínica. La ultraestructura y la aplicación de la inmunohistoquímica hormonal han permitido clasificaciones funcionales con significado clínico, lo que permite agrupar a los AH en tres familias principales; familia GH-PRL-TSH, ACTH y Gonadotropos. Las tinciones con citoqueratinas o con marcadores de proteínas mitocondriales permiten la valoración de aspectos hasta hace poco limitados a los estudios basados en la microscopía electrónica. Además, el estudio de la actividad proliferativa con Ki-67 o de la expresión de determinadas proteínas codificadas por genes tumor supresores como p53 también ha aportado información de interés. Los adenomas somatotropos, constituyen el 10-15% de todos los adenomas hipofisarios. La mayoría son tumores funcionantes que segregan hormona de crecimiento (GH) lo que provoca acromegalia en adultos y gigantismo en niños. En el suero se observan niveles elevados de hormona de crecimiento e IGF-I y, con frecuencia, aumento de otras hormonas como prolactina (PRL) y subunidad alfa (2,3). Radiológicamente el 70-80% son macroadenomas (<10 mm).

El prolactinoma (adenoma lactotropo) es el tipo más frecuente de AH, si bien su buena respuesta al tratamiento médico a determinado que su prevalencia en las series quirúrgicas sea baja. La secreción en exceso de prolactina originada por estos tumores provoca en la mujer el síndrome de amenorrea-galactorrea, mientras que en el hombre puede haber pérdida de la libido e impotencia. Las cifras de prolactina suelen estar elevadas por encima de 200 µg/mL. En el prolactinoma las pruebas de estimulación con TRH (hormona liberadora de TSH) no modifican las cifras de prolactina. En relación con el tamaño tumoral los microadenomas suelen presentarse en mujeres jóvenes y en los bordes laterales de los lóbulos hipofisarios siendo raramente invasivos; los macroadenomas suelen tener un comportamiento localmente destructivo con invasión del seno esfenoidal o extensión supraselar. Algunos estudios, sin embargo, no encuentran diferencias en el grado de invasión o en el tamaño tumoral de prolactinomas procedentes de mujeres jóvenes, postmenopáusicas y hombres.<sup>16</sup> En general los prolactinomas son tumores tintorialmente cromóforos, con crecimiento difuso, aunque en ocasiones el citoplasma puede tener una leve basofilia debido a la gran cantidad de RER con Golgi paranuclear bien desarrollado, con gránulos inmaduros. La inmunohistoquímica es característica, con positividad paranuclear para prolactina (patrón denominado tipo Golgi), si bien puede expresar otras hormonas hasta en un 50% de los casos. El prolactinoma es el tipo de adenoma más frecuentemente observado en la neoplasia maligna múltiple tipo I (NEM-I). en un 15-20% el tumor hipofisario puede ser la primera manifestación de la enfermedad. El 85% corresponden a macroadenomas, con extensión extraselar en el 30%. Un hallazgo que puede presentarse en el prolactinoma es el depósito de amiloide, que con frecuencia presenta configuración esférica y que parece originarse en prolactina inadecuadamente procesada.

Los adenomas hipofisarios secretores de hormona tirotrópica (tirotrópomas) son tumores poco frecuentes que constituyen entre el 0.5-2% de los adenomas hipofisarios. Son causa infrecuente de hipertiroidismo, que puede simular enfermedad de Graves. Lo habitual es que la inmunohistoquímica demuestre, además de la hormona tirotrópica (TSH), la presencia de otras hormonas como alfa-subunidad. Clínicamente pueden presentar acromegalia, con secreción de GH en el 16-19% de los casos e hiperprolactinemia en un 11-21%.

La hiperprolactinemia, habitualmente con cifras menores de 200µg/mL suele ser debida a efecto de sección del tallo, especialmente en macroadenomas con extensión supraselar; en el 30-80% de los casos se observa elevación de la subunidad alfa de las hormonas glucoproteicas. La presencia de cifras elevadas de TSH permite sospecha diagnóstica, si bien puede estar presente solo en el 41% de los

casos. Estas neoplasias pueden presentarse a cualquier edad y al contrario que las enfermedades relacionadas con la tiroides, no tienen predilección por la mujeres. En el momento de diagnóstico la mayoría corresponden a macroadenomas, con comportamiento localmente agresivo e invasión de estructuras paraselares. Los adenomas tirotrópos suelen ser típicamente cromóforos, con arquitectura cordonal o difusa y es frecuente que presenten fibrosis del estroma. Pueden presentar a su vez pleomorfismo sin que indique un grado de malignidad. Con tinciones de inmunohistoquímica se demuestra positividad para TSH y en la mayoría de los casos para alfa subunidad. Se ha documentado inmunorreactividad para GH o prolactina hasta en un 75% de los casos. Tras el tratamiento quirúrgico la curación de los tirotrópos no supera el 40%. También responden a radioterapia, que se indica cuando la resección ha sido incompleta. La expresión por las células neoplásicas para somatostatina justifica el tratamiento con análogos, especialmente en casos donde la cirugía está contraindicada. Tras el tratamiento con octreótido se ha descrito la normalización de la función tiroidea hasta en un 95% de los casos y reducción del tamaño tumoral en un 52%.

El hipercortisolismo dependiente del exceso de producción de ACTH por la hipófisis constituye la enfermedad de Cushing, que corresponde a dos tercios de los casos de síndrome de Cushing. Antes del desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen muchos casos de enfermedad de Cushing eran tratados con adrenalectomía bilateral, con posterior desarrollo de síndrome de Nelson (aumento de tamaño del adenoma hipofisiario post adrenalectomía). Con la radiografía de cráneo no se observa lesión en la mayoría de las ocasiones, puesto que suelen ser microadenomas. La TAC y la IRM han aumentado la sensibilidad diagnóstica. Ante un exceso de secreción de ACTH otros diagnósticos deben tomarse en cuenta como la secreción ectópica de ACTH por otras neoplasias como el carcinoma de célula pequeña pulmonar o el tumor carcinoide y la secreción ectópica de CRH (hormona liberadora de ACTH) documentada en tumores endócrinos de pulmón, páncreas, tracto gastrointestinal, tiroides, próstata y suprarrenal. La mayor parte de los corticotropinomas corresponden a adenomas densamente granulados, típicamente basófilos y con arquitectura difusa o trabecular. Con tinciones inmunohistoquímicas presentan grados variables de positividad para ACTH, y pueden expresar otros péptidos relacionados con la POMC (proopiomelanocortina) y alfa subunidad. Los tumores de mayor tamaño se observan en el síndrome de Nelson, o corresponden a adenomas corticotropos no funcionantes. Un hallazgo destacado es la presencia de numerosos filamentos de disposición perinuclear. Así como un cúmulo citoplasmático de filamentos de citoqueratina, conocido como cambio hialino de Crooke; consecuencia del efecto supresor de los corticoesteroides. Más infrecuentes son los adenomas pobremente granulados, de aspecto cromóforo con HE. Un 50% de los adenomas corticotropos parecen presentar alteraciones en p53; más no se han identificado mutaciones. Los carcinomas corticotrópos silentes constituyen el 0.05% de los tumores hipofisarios, morfológicamente pueden ser indistinguibles de los adenomas corticotrópos, o bien pueden presentar características atípicas como mayor grado de pleomorfismo, actividad mitótica y mayor actividad proliferativa con Ki-67.<sup>16</sup>

Los gonadotropos (gonadotropinomas), sean tumores funcionantes o no, son detectados en la mayoría de los casos como consecuencia del efecto de masa intracraneal, ya que los síntomas derivados de la disfunción genital que produce el exceso de hormonas gonadotropas suelen ser poco manifiestos. En los pacientes de sexo masculino su diagnóstico se basa en la detección de cifras aumentadas de hormonas gonadotropas. En las mujeres premenopáusicas, estos tumores son raros y en mujeres peri o menopáusicas la diferenciación con adenomas no secretores puede ser imposible, al presentar estas pacientes elevación fisiológica de las hormonas gonadotropas. La mayoría son macroadenomas con extensión extraselar lo que determina la aparición de síntomas compresivos locales. La inmunohistoquímica ha permitido demostrar que la mayoría de los adenomas son "no funcionantes" corresponden a adenomas gonadotropos silentes. La inmunohistoquímica hormonal muestra co-expresión de hormona luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH) o alfa subunidad, en porcentaje y densidad marcadamente variable. Los gonadotropos secretores y no secretores expresan cromogranina A, lo que puede tener utilidad diagnóstica, especialmente en aquellos casos con negatividad inmunohistoquímica hormonal.

La OMS los clasifica de acuerdo a su funcionalidad; de tal manera tenemos:

1 Hiperfunción endócrina (evidencia clínica o bioquímica de elevación hormonal)

Acromegalia/gigantismo

Hiperprolactinemia y/o secuelas

Enfermedad de Cushing con elevación de ACTH y cortisol

Hipertiroidismo con secreción inapropiada de TSH

Elevación de FSH/LH y/o niveles de subunidad alfa

Sobreproducción hormonal múltiple por tumores plurihormonales o adenomas dobles

## 2 Clínicamente no funcionante

Producción hormonal nula o desconocida

Producción hormonal o fragmentos hormonales sin repercusión clínica

Manifestaciones clínicas secundarias a elevación hormonal sérica sin demostrarse (adenomas silentes)

Hormonas biológicamente inactivas

## 3 Estado funcional indeterminado

La clasificación de acuerdo a la OMS de los tumores de la región selar<sup>3</sup> son grado I y se dividen a continuación en I. Craneofaringioma: tumor benigno de la región selar parcialmente quístico epitelial presumiblemente originado de la bolsa de Rathke. II. Tumor de células granulares de la neurohipófisis: masa intra y/o supraselar originada de la neurohipófisis o infundíbulo, compuesta de nidos de células grandes con granulos, citoplasma eosinofílico debido a lisosomas intracitoplasmáticos abundantes. III. Pituicitoma: tumor raro, circunscrito y solido generalmente, de bajo grado, de células fusiformes, neoplasia glial en los adultos que se origina de la neurohipofisis o infundíbulo. Y IV. Oncocitoma de células fusiformes de la adenohipófisis: neoplasia epitelioide a fusiforme, oncocitica, no endócrina de la adenohipófisis, que se manifiesta en los adultos y sigue un curso benigno.

La epidemiología de la acromegalia se ha descrito en innumerables estudios en distintos países todos muestran una incidencia y prevalencia similar. El primer estudio de la edad moderna se realizó en 1980 en Newcastle, Reino Unido y describió a pacientes diagnosticados posterior a 1971. La incidencia y prevalencia reportada fue de 2.8 casos por millón por año y 38 casos por millón respectivamente. Estudios subsecuentes por Bengtsson en Gotemburgo, Suecia (incidencia 3.3 por millón por año; prevalencia 69 por millón), Ritchie en Irlanda del Norte (incidencia de 4.0 por millón por año; prevalencia 63 por millón), y Etxabe en el país Vasco, España (incidencia 3.1 por millón por año; prevalencia 60 por millón) todos reportando una mayor frecuencia de acromegalia. El dato más reciente reportado proviene del Registro Español de Acromegalia, el cual reporta 2.1 casos por millón por año y una prevalencia media de 36 casos por millón en la población, aunque la variación de la prevalencia fue muy grande siendo de 15.7 a 75.8 casos por millón.

Recopilando de forma conjunta estos datos, se puede estimar una incidencia promedio de acromegalia de 3.06 casos por millón de la población por año y una prevalencia de 53.2 casos por millón de la población. Debido a que la acromegalia es una enfermedad insidiosa, habitualmente el diagnóstico tarda desde la aparición de los síntomas. Holdaway y Rajasoorya estiman un promedio de 6.6 a 10.2 años, con un promedio de retraso de 8 años.

En un estudio por Nabarro, se reportó que el diagnóstico tardó el doble de tiempo en pacientes mayores de 50 años que en pacientes menores a 30 años (12.3 y 6 años, respectivamente). Las tasas de

incidencia en hombres y mujeres son iguales, y la edad promedio al momento del diagnóstico varía entre los 40 a 50 años de edad. Más del 95 % de los casos de acromegalia suceden esporádicamente secundarios a un AH en pacientes sin enfermedad genética asociada a otros tumores endócrinos. Y el 1% aproximadamente son causados por enfermedades familiares o hereditarias como la neoplasia endócrina múltiple tipo I (MEN-1). Los carcinomas hipofisarios son muy raros y hasta el 2005 solo se habían reportado 140 en la literatura mundial. Algunas otras formas de acromegalia son: síndrome de McCune-Albright; displasia fibrosa polióstica, manchas café-au-lait, y alteraciones endocrinas, incluidas pubertad precoz, hipersecreción GH y acromegalia. El complejo Carney; manchas hiperpigmentadas, mixomas, hipersecreción endócrina y Schwannomas. Acromegalia asociada a MEN-1. Acromegalia ectópica; causada por hipersecreción de GHRH o GH por un tumor ectópico hipersecretor de hormona, como bronquial, tracto gastrointestinal o del timo.

Al igual que cualquiera de los tipos de AH la acromegalia se asocia a una amplia variedad de manifestaciones patológicas con involucro de uno o más órganos. Entre ellos al igual que cualquier AH, puede existir manifestaciones clínicas directas de la expansión del tumor, como compresión del quiasma óptico (síndrome quiasmático), afección del campo visual por extensión supraselar de un macroadenoma entre otros.<sup>6</sup>

El diagnóstico de los adenomas hipofisarios, es clínico, perfil hormonal e imagen. Además de lo ya comentado en cuanto a hallazgos clínicos y variaciones hormonales o interacción con una o más hormonas, cabe particularizar algunas manifestaciones agregadas antes de entrar con los rasgos de imagen mas generales. En el caso de la acromegalia, la presentación clínica es muy variada (y puede estar presente en cualquier AH); dentro de estas manifestaciones se incluyen: cefalea, disfunción eréctil, depresión, deformidad facial, diaforesis aumentada, neuropatía periférica, parestesias, galactorrea. En la acromegalia el crecimiento acral anormal es característico, desarrollo anormal de cara (facies acromegálica) y de la cavidad oral acompañada de macroglosia. El estudio bioquímico ya se ha mencionado y se completará de acuerdo al tipo de AH productor de alguna/s hormonas asociada a las manifestaciones clínicas e imagen. En el caso de la acromegalia los niveles elevados de GH se ha asociado por muchos años al diagnóstico de acromegalia. Otro marcador para acromegalia es el nivel sérico de IGF-I; el cual es bastante confiable para su diagnóstico, y medición del estadio clínico de la enfermedad. Los niveles elevados de IGF-I pueden ser utilizados para diagnosticar incluso aquellos casos en los que clínicamente no se ha manifestado por completo la enfermedad. La prueba de tolerancia a la glucosa se hace diagnóstica para acromegalia cuando hay falla en la supresión de GH < 1µg/L durante una prueba de tolerancia a la glucosa durante 2 h; (se indica al paciente lleve ayuno a partir de las 22 h, a la mañana siguiente se canaliza una vena 30 minutos previos al inicio de la prueba, se administran 75 g de glucosa por vía oral al tiempo 0 y se toman muestras séricas de GH y glucosa cada 30 minutos por 120 minutos).

Por medio de la imagen la resonancia magnética es el método mas sensible para complementar la sospecha diagnóstica y clasificar por medio de la imagen al tipo de tumor hipofisario. Por imagen los tumores se clasifican en microadenomas (<10 mm de diámetro) o macroadenomas (>10 mm), mientras que los adenomas hipofisarios gigantes son aquellos con un diámetro máximo de >40 mm. La clasificación de los AH se ha desarrollado con los años utilizando una combinación de hallazgos clínicos y de imagen por Hardy, Vezina, y se ha aplicado a los hallazgos de IRM. Este esquema gradua a los AH primero con el involucro de estos con la silla turca:

0 microadenoma intraselar con silla turca normal o intacta

1 microadenoma intraselar con distorsión local de la silla turca

2 macroadenoma con expansión global de la silla turca

3 macroadenoma con destrucción del piso de la silla turca e invasión del seno esfenoidal o del seno cavernoso

4 macroadenoma con destrucción total de la silla turca e invasión local

Para aquellos tumores con extensión supraselar, se ha desarrollado una subclasificación:

Supraselar/simétrico

A.10 mm: involucro de la cisterna quiasmática

B.20 mm: eleva los recesos del tercer ventrículo

C.>30 mm: involucro de la porción anterior del tercer ventrículo

Paraselar/asimétrico

D.Extensión intracraneal

E.Extensión lateral hacia el seno cavernoso

El tratamiento neuroquirúrgico de los AH se ha descrito desde los 60's como un tratamiento efectivo y desde dicha década la cirugía hipofisiaria se ha beneficiado con la introducción de los adelantos tecnológicos televisuales y de imagenología. En la actualidad las técnicas endoscópicas se han ido integrando al manejo integral de los AH. Existen numerosas técnicas para el abordaje quirúrgico de los AH entre ellas la técnica endoscópica<sup>11</sup>, transesfenoidal<sup>10</sup> y transcraneal. Un adecuado diagnóstico clínico y manejo preoperatorio impactará directamente con una adecuada evolución clínica en el postoperatorio inmediato y a largo plazo, así como a un pronóstico favorable aunado a un complemento con terapia adyudante<sup>8,13</sup> (radioterapia fraccionada externa, radioterapia estereotáctica conformacional o radiocirugía), lo anterior; una vez contando con un adecuado diagnóstico histopatológico. Y por último esto a su vez repercute directamente con una mayor o menor tasa de recidiva del tumor.



## **JUSTIFICACIÓN**

Es necesario determinar los principales factores de riesgo para recidiva de adenomas hipofisarios en pacientes operados de resección de este tipo de lesiones para determinar un pronóstico, prevenir la recidiva, evitar la realización de nuevo evento quirúrgico, disminuir la morbimortalidad y generar nuevas líneas de investigación.

## **HIPÓTESIS**

En pacientes operados de resección de adenoma hipofisiario, el grado de resección tumoral, localización de la lesión, tamaño, extensión e involucro de estructuras neurales, tipo histológico, experiencia y destreza quirúrgica del cirujano así como la infraestructura e instrumental con el que se cuenta en la unidad hospitalaria para el tratamiento de pacientes con esta patología son los factores de riesgo para recidiva postquirúrgica.

## **OBJETIVOS**

1. Determinar en pacientes operados de resección de adenoma hipofisiario, la totalidad de los factores de riesgo de recidiva de este tipo de lesiones e incidir en estos factores para disminuir la recidiva, disminuir en número de reoperaciones y la morbimortalidad asociada a nuevos eventos quirúrgicos así como la estancia hospitalaria de estos pacientes.

2. Realizar una estadística descriptiva de la población estudiada. determinar la relación de momios de los factores determinantes de la recidiva tumoral en pacientes operados de resección de adenoma hipofisiario y comparar los factores de riesgo que se presentan en cada grupo estudiado en el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012.

## **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Diseño de la investigación: Se realizó la estadística descriptiva y la determinación de la razón de momios de los factores de riesgo que se presentan en cada grupo estudiado en el periodo comprendido de marzo de 2008 a enero del 2012. A través de una investigación observacional, longitudinal, prospectiva, abierta, aplicada, biomédica y clínica.

## **DISEÑO DE MUESTREO**

Se realizó por conveniencia y se revisaron los expedientes clínico, radiológico y de patología de todo paciente operado de resección de adenoma hipofisaria por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Durante el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012, quienes tuvieron una recidiva tumoral y nuevo tratamiento quirúrgico, así como tratamiento adyuvante con radioterapia o radiocirugía.

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Todo paciente operado de resección de adenoma hipofisiario por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Durante el periodo comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012, quienes no tuvieron una recidiva tumoral.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todo paciente operado de resección de adenoma hipofisiario por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Durante el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Todos los pacientes que no aceptaron ser incluidos en el estudio.



### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El tipo de muestreo se realizó por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que fueron operados de resección de adenoma hipofisiario en el periodo comprendido de Marzo de 2008 a Enero de 2012.

**VARIABLE INDEPENDIENTE**

Neurocirugía craneal.

## VARIABLES DEPENDIENTES

- Grupo
- Edad
- Género
- Antecedentes Heredo-Familiares para cáncer
- Antecedentes Heredo-Familiares para tumor intracraneal
- Origen
- Residencia
- Escolaridad
- Ocupación
- Tabaquismo
- Hipertensión arterial sistémica
- Diabetes mellitus
- Cáncer
- Adenoma hipofisiario
- Número de cirugías
- Localización del tumor
- Tamaño del tumor
- Involucro a estructuras vasculares y/o nerviosas
- Clasificación de Hardy Vezina
- Tamaño del tumor de acuerdo a la clasificación de Hardy Vezina
- Transfusión perioperatoria
- Tejido residual
- Embolización prequirúrgica
- Tratamiento coadyuvante

### **TIPO DE INVESTIGACIÓN.**

Estadística descriptiva y la determinación de la razón de momios de los factores de riesgo que se presentan en cada grupo estudiado en el período comprendido de marzo de 2008 a enero del 2012. A través de una investigación observacional, longitudinal, prospectiva, abierta, aplicada, biomédica y clínica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación: Estadística descriptiva, determinación de la relación de momios de los factores determinantes de la recidiva tumoral en pacientes operados de resección de adenoma hipofisiario en los pacientes atendidos en el servicio de neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos se compararon los factores de riesgo que se presentan en cada grupo estudiado, en el período comprendido de marzo de 2008 a enero del 2012.

Diseño de la investigación: se realizó la estadística descriptiva y la determinación de la razón de momios de los factores de riesgo que se presentan en cada grupo estudiado en el período comprendido de marzo del 2008 a enero del 2012. A través de una investigación observacional, longitudinal, prospectiva, abierta, aplicada, biomédica y clínica.

Grupo de estudio: todo paciente operado de resección de adenoma hipofisiario por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE durante el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012.

Grupo Problema: todo paciente operado de resección de adenoma hipofisiario por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE durante el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012, quienes tuvieron una recidiva tumoral y nuevo tratamiento quirúrgico, así como tratamiento adyuvante con radioterapia o radiocirugía.

Grupo testigo: todo paciente operado de resección de adenoma por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE durante el período comprendido de marzo de 2008 a enero del 2012, quienes no tuvieron una recidiva tumoral.

Tamaño de la muestra: se realizó por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que fueron operados de resección de adenoma hipofisiario por el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE durante el periodo comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012. Cien por ciento de la población de pacientes atendidos el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Se considerara una hipótesis estadística para el análisis comparativo del grupo de pacientes con factores de riesgo contra la población estudiada sin factores de riesgo.

Criterios de inclusión: todo paciente con antecedentes de resección de adenoma hipofisiario.

Criterios de exclusión: todo paciente que no acepto ser incluido en este estudio.

Criterios de eliminación: todo caso en el cual no se encontró el expediente clínico.

Descripción general del estudio: Previa autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE; se incluyeron para estudio todos los pacientes operados de resección de adenoma hipofisiario, comprobados por el estudio histopatológico, en el período comprendido de marzo de 2008 a enero de 2012.

Se incluyeron todos los pacientes con antecedentes de resección de adenoma hipofisiario, no se excluyo ningún paciente y se eliminaron todos los pacientes en los que no se encontró el expediente clínico.

Se dividieron en dos grupos, el grupo R: todos aquellos pacientes que fueron reintervenidos quirúrgicamente por recidiva tumoral; y el Grupo N: todos aquellos pacientes que no han presentado recidiva tumoral hasta la fecha, corroborado por imagen durante el seguimiento clínico.

## RESULTADOS

Se estudiaron 47 pacientes en total, de los cuales 12 (25%), tuvieron recidiva a los 46 meses de seguimiento y 35 (75%) no tuvieron. De las variables demográficas, como: Edad, Género, Antecedentes Heredo-Familiares para cáncer, Antecedentes Heredo-Familiares para tumor intracraneal, Origen, Residencia, Escolaridad, Ocupación, Tabaquismo, Hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus, Cáncer, Adenoma hipofisiario, Número de cirugías, Localización del tumor, Tamaño del tumor, Involucro a estructuras vasculares y/o nerviosas, Clasificación de Hardy Vezina, Tamaño del tumor de acuerdo a la clasificación de Hardy Vezina, Transfusión perioperatoria, Tejido residual, Embolización prequirúrgica, Tratamiento coadyuvante no se encontraron diferencias estadísticamente significativas como se observa en la Tabla 1. Los antecedentes heredofamiliares a cáncer, se encontraron un paciente el cual no recidivó, en el grupo de recidiva no se encontró ninguno con este antecedente, las comorbilidades que se encontraron fueron 6 con hipertensión arterial (17.1%) en el grupo sin recidiva ( $p < 0.05$ ) y Diabetes Mellitus en 1 paciente (8.3%), no se encontraron antecedentes de cáncer o de presentación de adenoma hipofisiario previo, como se observa en la Tabla 2.

**TABLA 1.- Diferencias en las variables demográficas entre ambos grupos  $*=p < 0.05$ .**

	GRUPO CON RECIDIVA (n=12)	GRUPO SIN RECIDIVA (n=35)	VALOR DE p:
<b>EDAD</b>	<b>44.75±15.48</b>	<b>50.03±15.13</b>	<b>&gt;0.05</b>
<b>MASCULINO</b>	<b>66.7%</b> (n=8)	<b>42.9%</b> (n=15)	<b>&gt;0.05</b>
<b>FEMENINO</b>	<b>33.3%</b> (n=4)	<b>57.1%</b> (n=20)	<b>&gt;0.05</b>
<b>ORIGEN DISTRITO FEDERAL</b>	<b>41.7%</b> (n=5)	<b>65.7%</b> (n=23)	<b>&gt;0.05</b>
<b>ORIGEN GUERRERO</b>	<b>58.3%</b> (n=7)	<b>34.3%</b> (n=12)	<b>&gt;0.05</b>
<b>RESIDENTE DISTRITO FEDERAL</b>	<b>66.7%</b> (n=8)	<b>68.6%</b> (n=24)	<b>&gt;0.05</b>
<b>RESIDENTE GUERRERO</b>	<b>33.3%</b> (n=4)	<b>31.4%</b> (n=11)	<b>&gt;0.05</b>
<b>LICENCIATURA</b>	<b>58.3%</b> (n=7)	<b>60.0%</b> (n=21)	<b>&gt;0.05</b>
<b>EMPLEADO</b>	<b>66.7%</b> (n=8)	<b>54.3%</b> (n=19)	<b>&gt;0.05</b>
<b>TABAQUISMO</b>	<b>25.0%</b> (n=3)	<b>5.7%</b> (n=2)	<b>&gt;0.05</b>

**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE**

**TABLA 2.- Diferencias en las comorbilidades entre ambos grupos \*= $p < 0.05$ .**

	<b>GRUPO CON RECIDIVA (n=12)</b>	<b>GRUPO SIN RECIDIVA (n=35)</b>	<b>VALOR DE p:</b>
<b>AHF A CÁNCER</b>	<b>0</b>	<b>2.9% (n=1)</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>AHF A TUMORES INTRACRANEALES</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>&gt;0.05</b>
<b>HIPERTENSION ARTERIAL SISTÉMICA</b>	<b>0</b>	<b>17.1% (n=6)</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>DIABETES MELLITUS</b>	<b>8.3% (n=1)</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>CÁNCER</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>&gt;0.05</b>
<b>ADENOMA HIPOFISIARIO</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>&gt;0.05</b>

**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE**

El número de cirugías realizadas previamente por medio de abordajes transcraneales por craneotomía pterional derecha y/o izquierda vs abordaje transepto esfenoidal se presentó con más frecuencia estadísticamente significativa en el grupo con recidiva. La localización selar se presentó más frecuentemente en el grupo sin recidiva 60% (n=21) en el grupo sin recidiva; y paraselar en el grupo con recidiva en un 58.3% (n=7), con una significancia significativa. El tamaño del tumor resultó ser mayor en el grupo con recidiva, con un promedio de 2.25 cm, en comparación con el otro grupo, cuyo promedio resultó en 1 cm ( $p < 0.05$ ). Todos los pacientes tuvieron involucro de estructuras vasculares, como se observa en la Tabla 3.

Como se muestra en la Tabla y en la Gráfica 3, el tipo de tumor más frecuentemente encontrado, según la clasificación de Hardy Vezina resultó el Macroadenoma destructivo en un 58.3% (n=7), en contraste con el 31.4% (n=11) del grupo sin recidiva que resultó Macroadenoma que ocupa toda la silla Turca ( $p < 0.05$ ). En la Tabla 3 y Gráfica 4, se observan los resultados del tamaño según la clasificación de Hardy Vezina, en el grupo con recidiva el más frecuente (41.7%) fue "E", mientras que en el otro grupo, fue el "A", en un porcentaje del 42.9%, ( $p = 0.05$ ).

**TABLA 3.- Diferencias en las características tumorales entre ambos grupos \*= $p < 0.05$ .**

	<b>GRUPO CON RECIDIVA (n=12)</b>	<b>GRUPO SIN RECIDIVA (n=35)</b>	<b>VALOR DE p:</b>
<b>NUMERO DE CIRUGIAS REALIZADAS</b>	<b>2.25±0.75</b>	<b>1±0</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>LOCALIZACIÓN SELAR</b>	<b>41.7% (n=5)</b>	<b>60% (n=21)</b>	<b>&gt;0.05</b>
<b>LOCALIZACIÓN PARASELAR</b>	<b>58.3% (n=7)</b>	<b>40% (n=14)</b>	<b>&gt;0.05</b>
<b>TAMAÑO DEL TUMOR</b>	<b>2.29±0.18</b>	<b>1.71±0.76</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>INVOLUCRO DE ESTRUCTURAS NERVIOSAS Y/O VASCULARES</b>	<b>100% (n=12)</b>	<b>100% (n=35)</b>	<b>&gt;0.05</b>
<b>CLASIFICACION HARDY VEZINA MICROADENOMA LOCALIZADO</b>	<b>8.3% (n=1)</b>	<b>28.6% (n=10)</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>CLASIFICACION HARDY VEZINA MICROADENOMA INVASIÓN VASOS</b>	<b>8.3% (n=1)</b>	<b>17.1% (n=6)</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>CLASIFICACION HARDY VEZINA MACROADENOMA QUE OCUPA TODA LA SILLA TURCA</b>	<b>25.0% (n=3)</b>	<b>31.4% (n=11)</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>CLASIFICACION HARDY VEZINA MACROADENOMA DESTRUCTIVO</b>	<b>58.3% (n=7)</b>	<b>22.9% (n=8)</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>TAMAÑO DE ACUERDO A CLASIFICACIÓN HV "A"</b>	<b>8.3% (n=1)</b>	<b>42.9% (n=15)</b>	<b>&lt;0.05*</b>



TAMAÑO DE ACUERDO A CLASIFICACIÓN HV "B"	25.0% (n=3)	25.7% (n=9)	>0.05
TAMAÑO DE ACUERDO A CLASIFICACIÓN HV "C"	25.0% (n=3)	5.7% (n=2)	<0.05*
TAMAÑO DE ACUERDO A CLASIFICACIÓN HV "E"	41.7% (n=5)	25.7% (n=9)	<0.05*

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

TABLA 4.- Diferencias en los tratamientos adyuvantes entre ambos grupos \*=p< a 0.05.

	GRUPO CON RECIDIVA (n=12)	GRUPO SIN RECIDIVA (n=35)	VALOR DE p:
TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA	0	0	>0.05
TEJIDO TUMORAL RESIDUAL	100% (n=12)	100% (n=35)	>0.05
EMBOLIZACIÓN PREVIA A CIRUGÍA	0	0	>0.05
TRATAMIENTO COADYUVANTE	16.7% (n=2)	11.4% (n=4)	>0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

## DISCUSIÓN

Este estudio puede evidenciar nuestros resultados quirúrgicos, y las tasas de recurrencia para la resección de adenomas hipofisarios.

La eventualidad de una recidiva en pacientes con adenomas hipofisarios es un hecho bien conocido, ya relatado por Cushing a principios del siglo XX<sup>1,7</sup> constituyendo esta la principal complicación clínica de este tipo de tumores.

Muchos estudios han identificado factores predictivos de recurrencia de adenomas, incluida la extensión de la resección quirúrgica, clasificación histopatológica y terapia adyuvante.

El primer estudio epidemiológico de la edad moderna se realizó en 1980 en Newcastle, Reino Unido y describió a pacientes diagnosticados posterior a 1971. La incidencia y prevalencia reportada fue de 2.8 casos por millón por año y 38 casos por millón respectivamente. Estudios subsecuentes por Bengtsson en Gotemburgo, Suecia (incidencia 3.3 por millón por año; prevalencia 69 por millón), Ritchie en Irlanda del Norte (incidencia de 4.0 por millón por año; prevalencia 63 por millón), y Etxabe en el país Vasco, España (incidencia 3.1 por millón por año; prevalencia 60 por millón) todos reportando una mayor frecuencia de acromegalia. El dato más reciente reportado proviene del Registro Español de Acromegalia, el cual reporta 2.1 casos por millón por año y una prevalencia media de 36 casos por millón en la población, aunque la variación de la prevalencia fue muy grande siendo de 15.7 a 75.8 casos por millón.

Recopilando de forma conjunta estos datos, se puede estimar una incidencia promedio de acromegalia de 3.06 casos por millón de la población por año y una prevalencia de 53.2 casos por millón de la población. Debido a que la acromegalia es una enfermedad insidiosa, habitualmente el diagnóstico tarda desde la aparición de los síntomas. Holdaway y Rajasoorya estiman un promedio de 6.6 a 10.2 años, con un promedio de retraso de 8 años.

En un estudio por Nabarro, se reportó que el diagnóstico tardó el doble de tiempo en pacientes mayores de 50 años que en pacientes menores a 30 años (12.3 y 6 años, respectivamente). Las tasas de incidencia en hombres y mujeres son iguales, y la edad promedio al momento del diagnóstico varía entre los 40 a 50 años de edad. Más del 95 % de los casos de acromegalia suceden esporádicamente secundarios a un AH en pacientes sin enfermedad genética asociada a otros tumores endócrinos. Y el 1% aproximadamente son causados por enfermedades familiares o hereditarias como la neoplasia endócrina múltiple tipo I (MEN-1). Los carcinomas hipofisarios son muy raros y hasta el 2005 solo se habían reportado 140 en la literatura mundial. Algunas otras formas de acromegalia son: síndrome de McCune-Albright; displasia fibrosa polióstica, manchas café-au-lait, y alteraciones endocrinas, incluidas pubertad precoz, hipersecreción GH y acromegalia. El complejo Carney; manchas hiperpigmentadas, mixomas, hipersecreción endócrina y Schwannomas. Acromegalia asociada a MEN-1. Acromegalia ectópica; causada por hipersecreción de GHRH o GH por un tumor ectópico hipersecretor de hormona, como bronquial, tracto gastrointestinal o del timo.

Al igual que cualquiera de los tipos de Adenoma Hipofisario (AH) la acromegalia se asocia a una amplia variedad de manifestaciones patológicas con involucro de uno o más órganos. Entre ellos al igual que cualquier AH, puede existir manifestaciones clínicas directas de la expansión del tumor, como compresión del quiasma óptico (síndrome quiasmático), afección del campo visual por extensión supraselar de un macroadenoma entre otros.<sup>6</sup>

El diagnóstico de los adenomas hipofisarios, es clínico, perfil hormonal e imagen. Además de lo ya comentado en cuanto a hallazgos clínicos y variaciones hormonales o interacción con una o más hormonas, cabe particularizar algunas manifestaciones agregadas.

En el caso de la acromegalia, la presentación clínica es muy variada (y puede estar presente en cualquier AH); dentro de estas manifestaciones se incluyen: cefalea, disfunción eréctil, depresión, deformidad

facial, diaforesis aumentada, neuropatía periférica, parestesias, galactorrea. En la acromegalia el crecimiento acral anormal es característico, desarrollo anormal de cara (facies acromegálica) y de la cavidad oral acompañada de macroglosia.

#### Potencial Biológico de Recurrencia.

La recurrencia no se limita a los adenomas hipofisarios funcionantes o no funcionantes con características histológicas benignas. Todos los tumores selares o paraselares benignos o malignos (raros) también presentan recurrencia sobre todo después de una resección quirúrgica incompleta.

#### Grado de resección y recurrencia

La necesidad de un segundo evento quirúrgico puede deberse a una recurrencia del tumor o a un crecimiento subsecuente de un remanente del tumor irresecable. En algunas series del grupo de Hardy la recurrencia en casos de acromegalia es menor al 10%.

El riesgo de recurrencia no se puede predecir de manera individual solo por las características histológicas. La estimación de la actividad de proliferación es muy importante para predecir la recurrencia. Un alto índice mitótico es un predictor significativo para un intervalo más corto libre de progresión.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio considerado como estudio piloto para determinar los factores que condicionan la recurrencia de lesiones selares como adenomas hipofisarios, en los pacientes atendidos en el servicio de neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos y poder influir en estos para abatir la incidencia y por consiguiente disminuir el índice de reoperaciones y la morbimortalidad de cada una de estas.

Se ha encontrado que en una cuarta parte de los pacientes con recurrencia tumoral, sin embargo por el tamaño de la muestras, no se puede determinar con certeza el riesgo relativo ni la razón de momios, con validez estadística que nos permita determinar los factores de riesgo directo y poder modificar los mismo para disminuir la incidencia de recurrencia en este tipo de lesiones tumorales.

Se requiere de tener un grupo mayor de pacientes, para que un resultado con significancia clínica tenga potencia o significancia estadística. Así mismo se debe de evitar el cometer un error alfa que consiste en aceptar que existe una diferencia entre las muestras comparadas cuando en realidad no existe. Error Beta es rechazar que existe una diferencia entre las muestras cuando en realidad si existe.

### Recomendaciones para disminuir el error de tipo I:

- Disponer de una teoría que guíe la investigación, evitando el "salir de pesca" con el CPU buscando asociaciones entre variables.
- Disminuir el número de test estadísticos llevados a cabo en el estudio.
- Depurar la base de datos para evitar errores de valores extremos que puedan producir hallazgos significativos.
- Utilizar valores de alfa más reducidos (0.01 ó 0.001).
- Reproducir el estudio. Si al reproducir el estudio se obtienen resultados similares, estaremos más seguros de no estar cometiendo el error de tipo I.

### Recomendaciones para disminuir el error de tipo II:

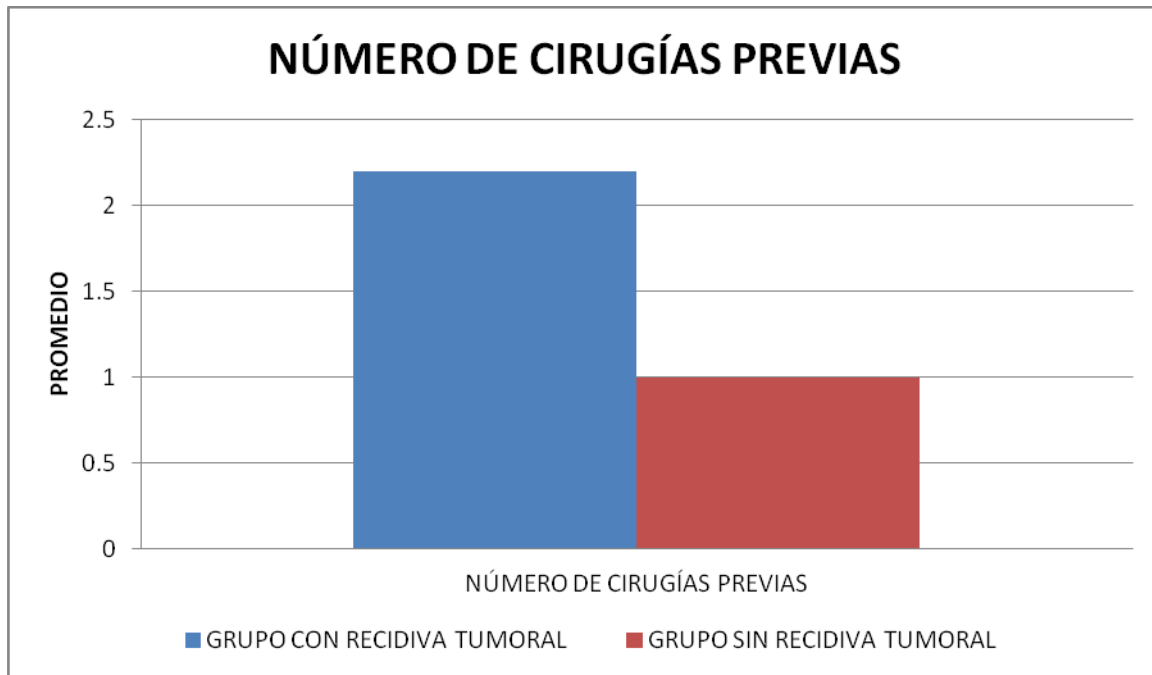
- Incrementar el tamaño de la muestra.
- Estimar el poder estadístico del estudio.
- Incrementar el tamaño del efecto a detectar.
- Incrementar el valor de alfa.
- Utilizar test paramétricos (más potentes) en lugar de test no paramétricos.

Sin embargo es muy importante tener en cuenta todos los factores de riesgo para la recurrencia de adenomas hipofisarios están ampliamente descritos en la literatura como lo son: la extensión de la resección quirúrgica, la clasificación histopatológica, el potencial biológico de la lesión y la aplicación de tratamiento coadyuvante como la radiocirugía. Se puede concluir que estos son algunos de los factores más importantes de recurrencia. Así mismo es de gran importancia determinar el grado histopatológico y también el potencial biológico de la lesión con los marcadores como el Ki 67 en todas las adenomas hipofisarios enviadas al servicio de patología.

Asi mismo es de vital importancia llevar a cabo un seguimiento de estos pacientes para determinar su estado clínico y funcional y el comportamiento tumoral con estudios de imagen como lo son la Resonancia Magnetica con administracion de gadolinio.

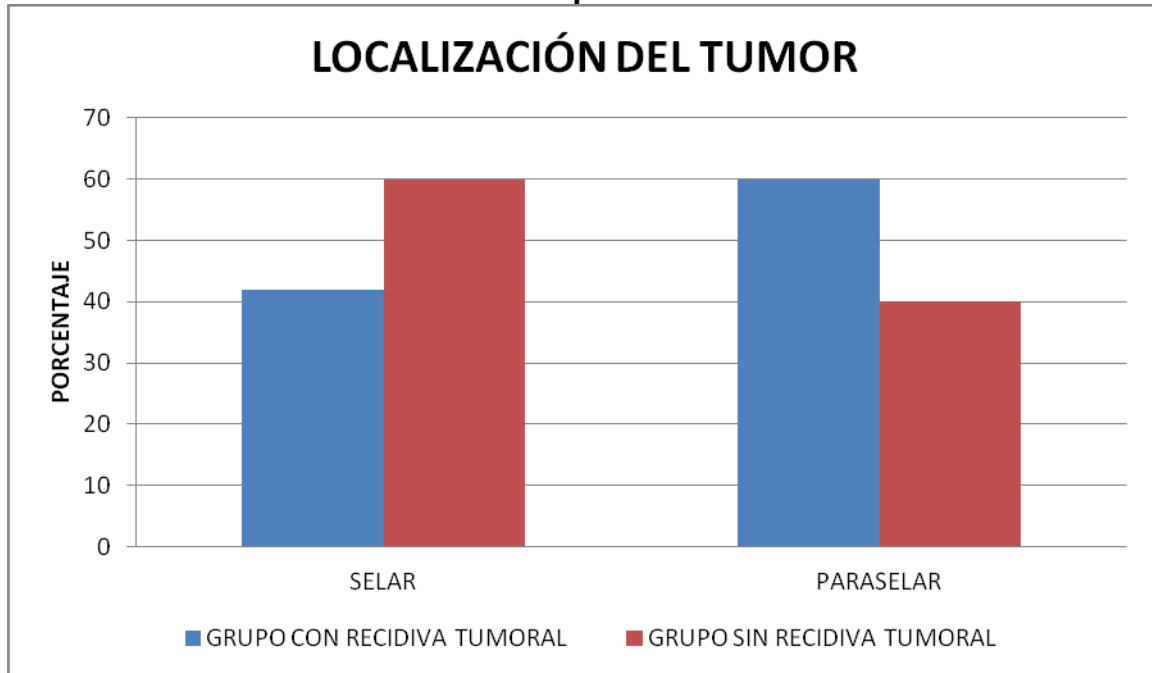
El estudio se continuara con el afán de poder determinar cuáles son los factores que determinan la recurrencia de tumores hipofisarios en los pacientes atendidos en el servicio de Neurocirugia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

**GRÁFICA 1.- Diferencias en el número de cirugías craneales previas entre ambos grupos  $*=p < 0.05$ .**



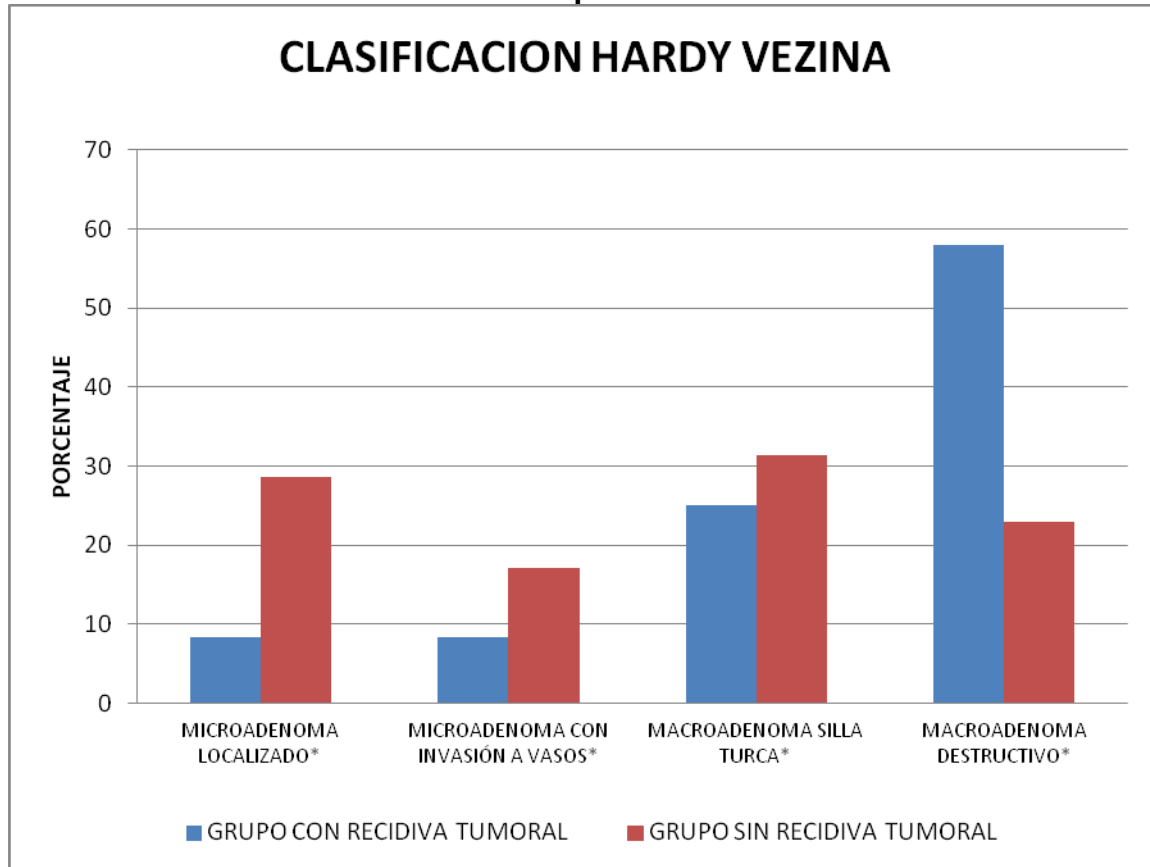
**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE**

**GRÁFICA 2.- Diferencias en la localización del tumor previas entre ambos grupos  
\*= $p < 0.05$ .**



**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE**

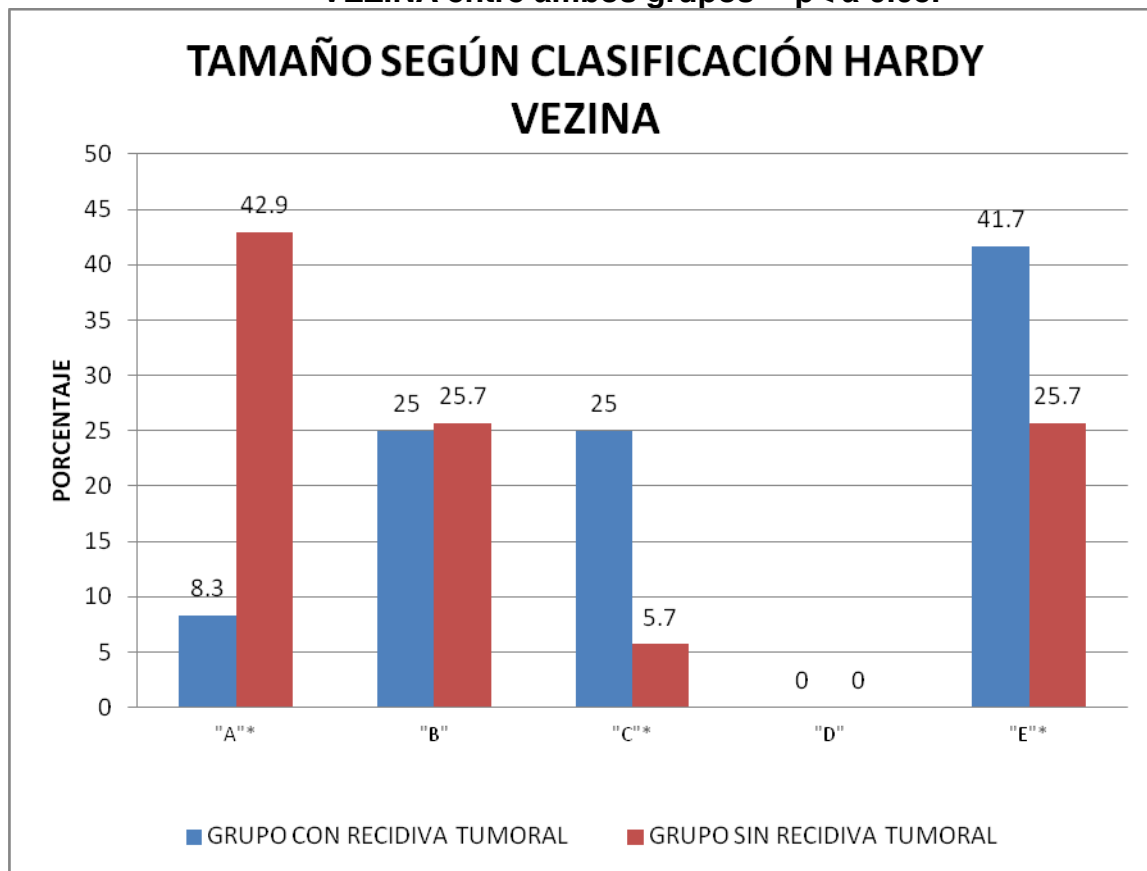
**GRÁFICA 3.- Diferencias en la clasificación HARDY VEZINA entre ambos grupos**  
\*= $p < 0.05$ .



**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE**



**GRÁFICA 4.- Diferencias en el tamaño del tumor según la clasificación HARDY VEZINA entre ambos grupos  $\ast=p < 0.05$ .**



**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE**

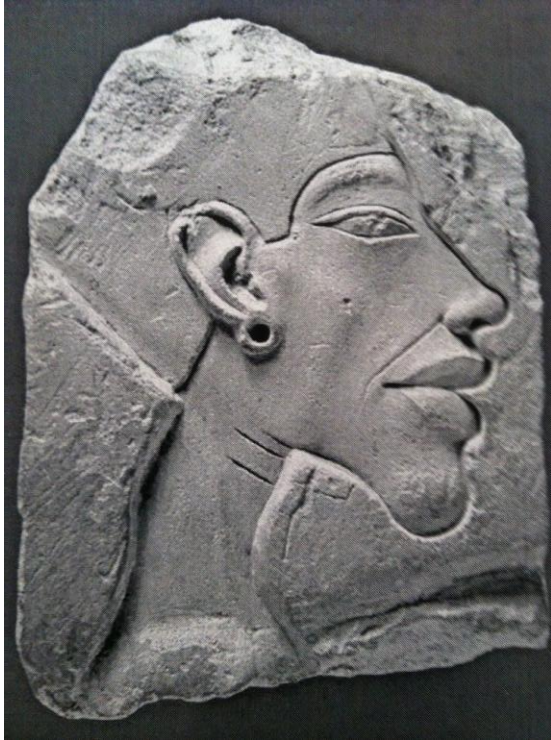


Fig. 1 Retrato de Akhenaten, Faraón de la 18ª dinastía En Egipto. Su perfil puede sugerir signos de acromegalia, particularmente la boca y mandíbula



Fig 2. Retrato del Emperador romano Gaius Julius Verus Maximinus "Thrax" de un sestercio 235 d.C. Maximinus Thrax tenía reputación de ser un gigante.

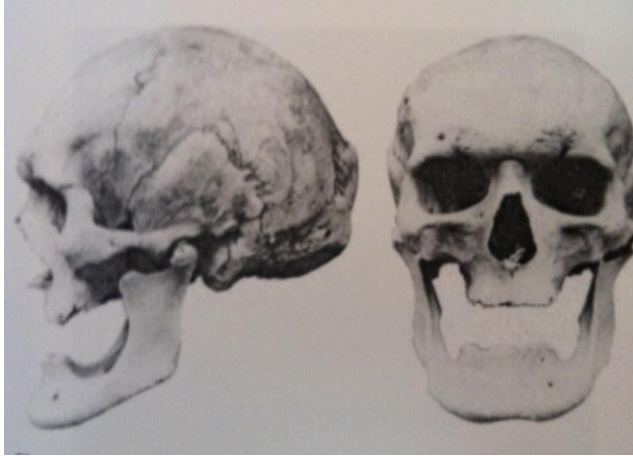


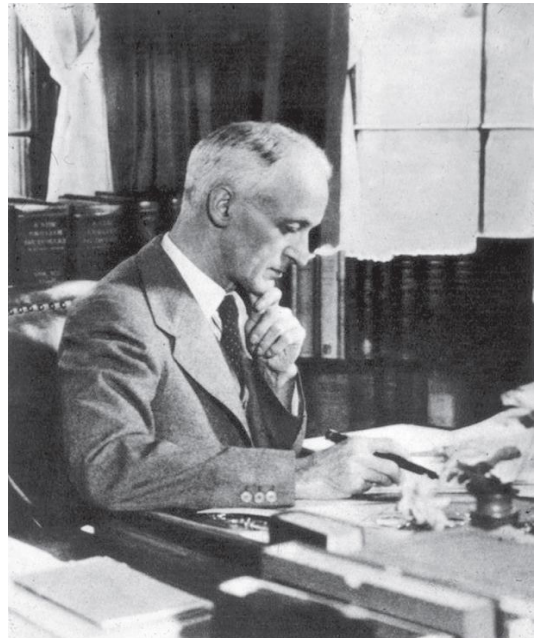
Fig. 3. Fotografía del cráneo de un hombre del s. XIV excavado en Bosnia-Herzegovina. Se demuestra prognatismo e hiperostosis supraorbitaria.



Fig. 4. Johannes Wierus (Johann Weyer), cirujano y escritor humanitario. En su libro *Medicarum observationum rararum*, publicado en 1567, Wierus incluyó probablemente la primera descripción médica de una persona con acro-gigantismo.



Fig. 5. Clase de graduados y profesores de la escuela de Medicina Johns Hopkins entre 1902 y 1912. Harvey Cushing (frente a la izq.), Howard Kelly (de izq a der.), Sir William Osler, y William S. Thayer.



*Harvey Cushing*

Fig. 6. Harvey Cushing (1869 – 1939).



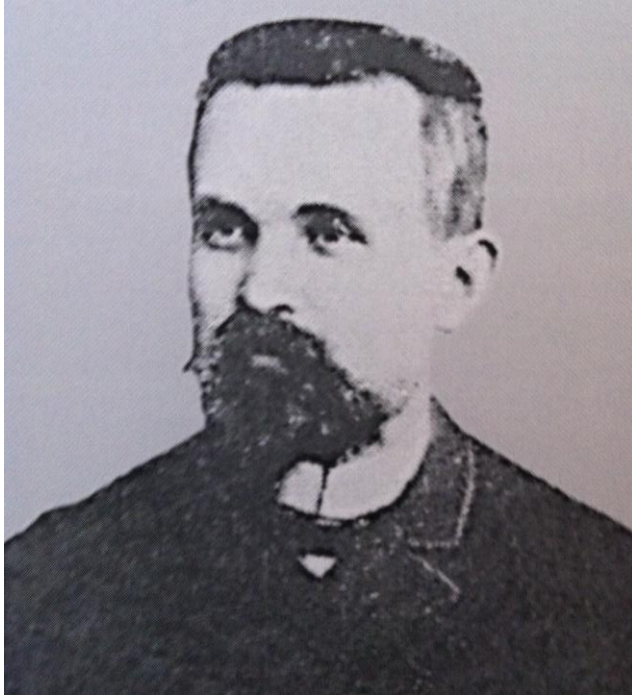


Fig. 7. Antoine Béclere, radiólogo Francés, reporto el primer caso de radioterapia para la acromegalia en 1909.

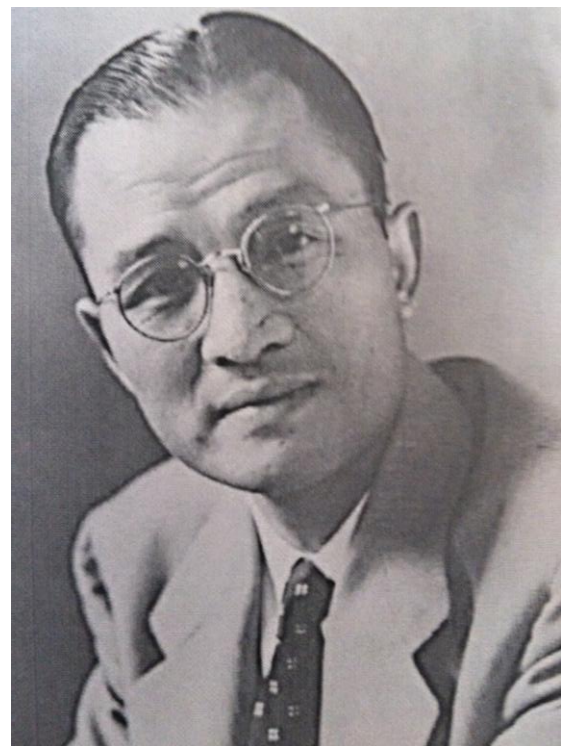


Fig. 8. Choh Hao Li. Director del programa en la Universidad de California, Berkeley, en el cual se aislaron, purificaron, y caracterizaron las hormonas hipofisarias como la HG, FSH, LH, y  $\beta$ -endorfina.



Fig. 9. Andrew V. Schally. Premio Nobel 1977. Por su contribución en el entendimiento de la regulación hipotalámica en la función hipofisiaria.

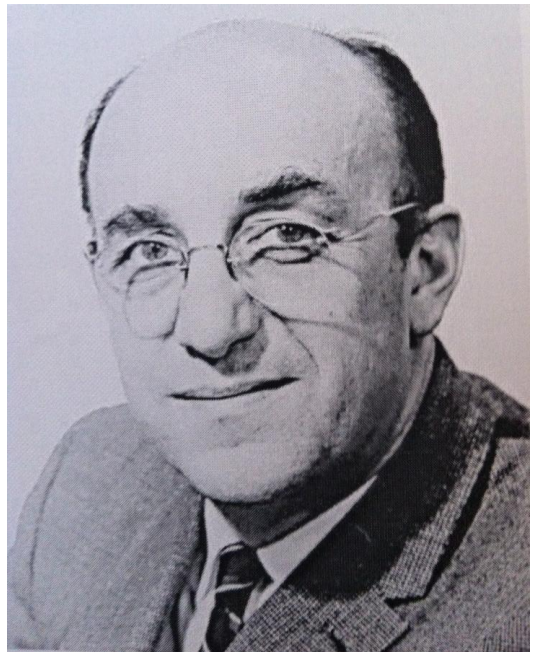


Fig. 10. Roger Guillemin. Premio Nobel 1977. Por su contribución en el entendimiento de la regulación hipotalámica en la función hipofisiaria.



Fig. 11. Coronal T1 IRM. Hipófisis normal

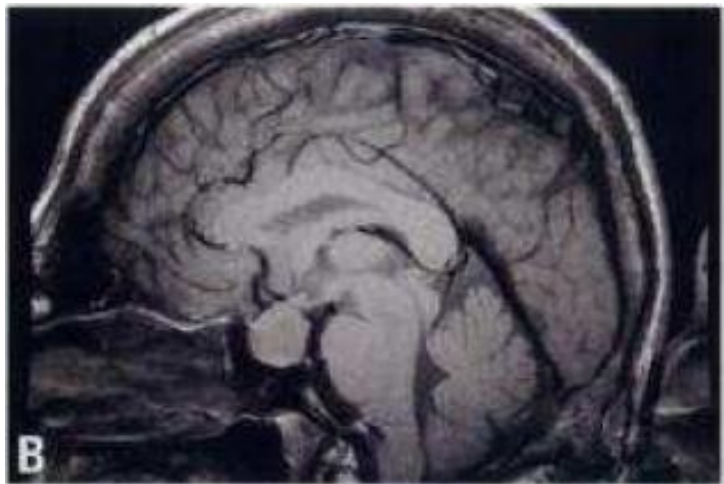


Fig. 12. Macroadenoma productor de GH.

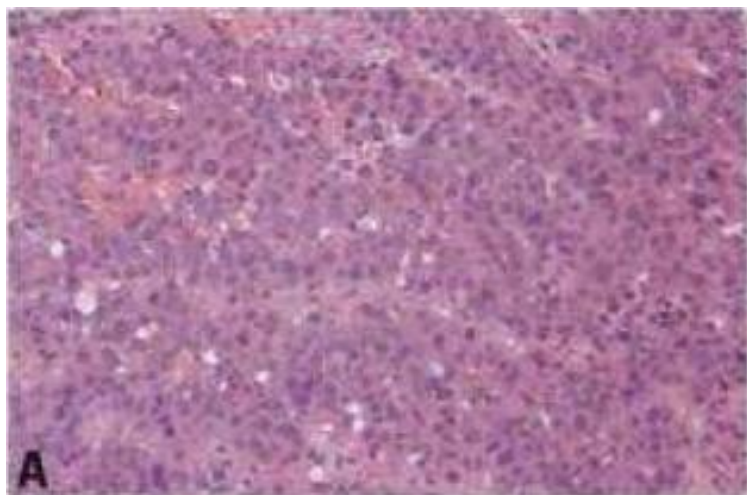


Fig. 13. Adenoma somatotropo. Granulos densos. "acidófilo".





Fig. 14. Microadenoma productor de prolactina.

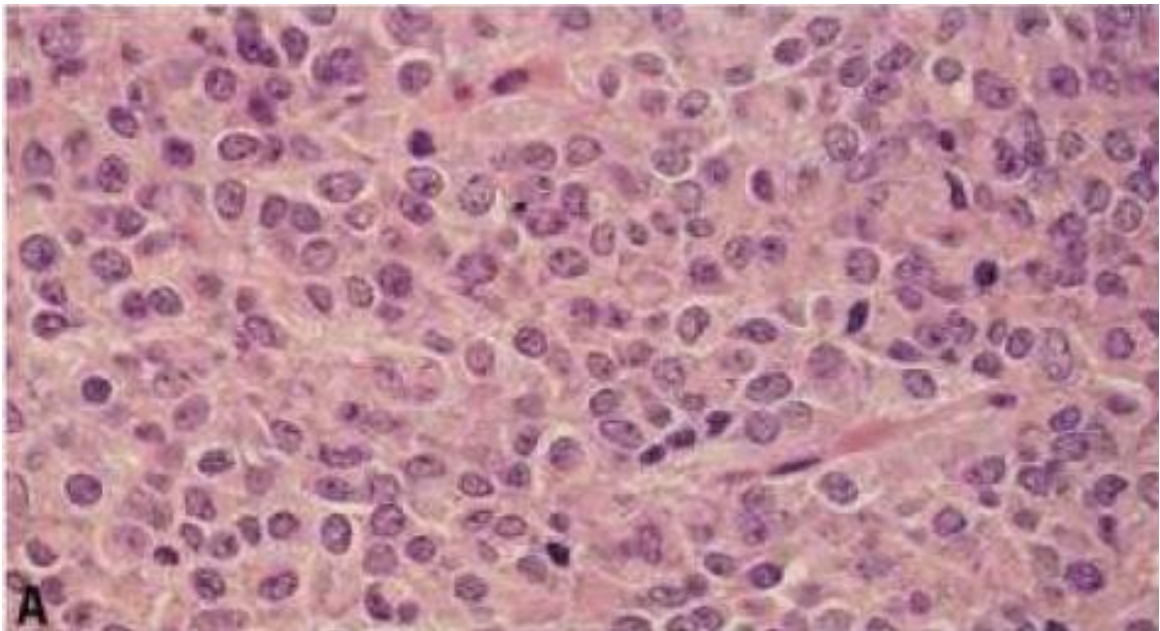


Fig. 15. Prolactinoma. Células cromóforas con aparatos de Golgi prominentes.



## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Gautam U. Mehta, M.D., et al. The history of pituitary surgery for Cushing disease. **J Neurosurg** **116**: 261-268, 2012.
2. Schoemaker Minouk J. et al. Risk factors for pituitary tumors: A case control study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** **18**: 1492-1500, 2009.
3. Louis David N. et al. WHO Classification of tumours of the Central Nervous System. **International Agency for Research on Cancer**, 2007.
4. Clarke Michelle J., M.D., et al. Thyroid-stimulating hormone Pituitary adenomas. **J Neurosurg** **109**: 17-22, 2008.
5. Vance L. Mary M.D., et al. Acromegaly: a fascinating pituitary disorder. **Neurosurg Focus** **29 (4)**: Introduction, 2010.
6. Ebner Florian, M.D. et al. Craniometric changes in patients with Acromegaly from a surgical perspective. **Neurosurg Focus** **29 (4)**: E3, 2010.
7. Mammis Antonios M.D. et al. Early descriptions of acromegaly and gigantism and their historical evolution as clinical entities. **Neurosurg Focus** **29 (4)**: E1, 2010.
8. Rowland Nathan, M.D., et al. Radiation treatment strategies for Acromegaly. **Neurosurg Focus** **29 (4)**: E12, 2010.
9. Manjila Sunil, M.D., et al. Pharmacological management of Acromegaly: a current perspective. **Neurosurg Focus** **29 (4)**: E14, 2010
10. Zada Gabriel, M.D., et al. Transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: operative strategies for overcoming technically challenging anatomical variations. **Neurosurg Focus** **29 (4)**: 2010
11. Gandim Jackson et al. Pure endoscopic transsphenoidal surgery For treatment of acromegaly: results of 67 cases treated in a pituitary center. **Neurosurg Focus** **29 (4)**: E7, 2010.
12. Krieger Mark, M.D., et al. Assesment of long-term remission of acromegaly following surgery. **J Neurosurg** **98**: 719-724, 2003.
13. Sheehan Jason P. M.D., et al. Radiosurgery for nonfunctioning Pituitary adenoma. **Neurosurg Focus** **14 (5)**: Collections 1-6 Oct 2011
14. OH Michael, M.D., et al. Dopamine agonist-resistant prolactinomas **J Neurosurg** **114**: 1369-1379, 2011.
15. Niveiro de Jaime M., et al. Pathology of Pituary Adenomas. **Rev Esp Patol**, vol 36, no. 4; 357-372, 2003.
16. Prevedello D. M.D., et al. Relevance of high Ki-67 in pituitary adenomas. **Neurosurg Focus** **19 (5)**: E11, 2005.