



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

ESTUDIO RETROSPECTIVO PARA ANALIZAR LA EFECTIVIDAD
DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y ADYUVANTE PARA EL
CONTROL HORMONAL EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS
FUNCIONANTES

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA

PRESENTA: DR. OSCAR MALO MACÍAS

DIRECTOR DE TESIS: DR. RICARDO VALDEZ ORDUÑO

MÉXICO, D.F. 12 DE NOVIEMBRE 2013



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.

Jefe de enseñanza e investigación
Dra. Aura A. Erazo Valle Solís

Jefe del servicio de neurocirugía
Dr. Ricardo Valdez Orduño

Director de tesis
Dr. Ricardo Valdez Orduño

Profesor titular del curso de neurocirugía
Dr. Antonio Zarate Méndez

Profesor adjunto del curso de neurocirugía
Dr. Manuel Hernández Salazar

INDICE

ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACION	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
OBJETIVOS	15
POBLACION	15
METODOLOGIA.....	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIÓN	23
REFERENCIA.....	23

ANTECEDENTES

Introducción

Los Adenomas hipofisarios tienen una incidencia anual de alrededor del 1 por 100,000 y representan aproximadamente el 10% y el 15% de los tumores intracraneales. Su incidencia es la misma para hombres y mujeres, y son más comunes entre la tercera y la sexta décadas de la vida, con una edad media al diagnóstico es 49 años.(1,5). Más datos precisos sobre su incidencia y prevalencia varían en cierta medida, en función de la encuesta, la población estudiada, y el período de del estudio. Los datos de los centros médicos académicos sugieren que los tumores hipofisarios representan hasta el 20% de los tumores resecados quirúrgicamente.(6) Estudios epidemiológicos de tumores cerebrales primarios indican una incidencia anual de 8.2 a 14,7 casos por cada 100.000 personas, por estas medidas, los tumores hipofisarios son el tercer tumor intracraneal primario más frecuente, precedido por los gliomas y meningiomas. Aunque los adenomas hipofisarios se pueden presentar en todos los grupos de edad, la mayor incidencia es entre la tercera y sexta décadas de la vida. Como regla general, los tumores hipofisarios funcionantes tienden a ser más comunes entre los adultos más jóvenes, mientras que los adenomas no funcionantes se vuelven más comunes con el aumento de la edad. Los adenomas hipofisarios son poco frecuentes en la población infantil, lo que representa sólo el 2% de todos los tumores cerebrales pediátricos primarios. (3) Los adenomas hipofisarios es una de las neoplasias primarias mas encontradas en los pacientes adultos, pueden ser secretores ó “funcionantes” y no secretores ó “no funcionantes”. Estas lesiones pueden originarse de cualquier población celular secretora de la adenohipófisis como son las células que producen prolactina, hormona adenocorticotropa, hormona de crecimiento, hormona foliculoestimulante/luteinizante. Es necesaria la evaluación histoquímica para identificar los subtipos, y la RM identifica microadenomas (<1cm) en donde se utiliza cirugía transesfenoidal y en macroadenomas (>1cm) identifica las extensiones selares, supraselares y paraselares, y las relaciones con estructuras que lo rodean como el quiasma óptico, nervios ópticos, hipotálamo, seno cavernoso y la ACI en su segmento cavernoso y supraclinoideo. Aunque los

avances se siguen realizando en el tratamiento farmacológico y en la radioterapia para los tumores de la hipófisis, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para la mayoría de estas lesiones. (1,5)

ANATOMOPATOLOGIA

El peso de la glándula hipofisiaria es de apenas 0,6 g., es una estructura neuroendocrina bilobulada. Se compone de una porción anterior ó adenohipofisis y con un componente morfológicamente, embriológicamente, y funcionalmente distintos a la parte posterior ó neurohipofisis. (6)Cualquier porción puede servir como un sustrato para la transformación neoplásica, pero la mayoría de tumores pituitarios se originan dentro de la adenohipofisis, tomando la forma de adenomas histológicamente benignos. Los tumores primarios de la neurohipofisis son raros y son generalmente menos diversos morfológicamente, la mayoría son tumores de células granulares, gliomas o hamartomas, con cada uno teniendo similitudes histológicas correspondientes a los tumores encontrados en otras partes del tubo neural. La neurohipofisis es el sitio intraselar favorecida para los tumores metastásicos. En conjunto, la adenohipofisis incluye la pars distalis (lóbulo anterior), pars intermedia (lóbulo intermedio) y pars tuberalis (en forma de embudo extensión hacia arriba de las células del lóbulo anterior de la cara anterior del tallo hipofisario). (7)La adenohipofisis es el sitio intraselar primaria para la mayoría de procesos patológicos, incluyendo la enfermedad neoplásica, y representa aproximadamente el 80% de la totalidad de la glándula pituitaria. El lóbulo anterior se compone de cinco tipos de células secretoras principales, bien diferenciadas funcionalmente y ultraestructuralmente, y cada uno distribuidos en una posición topológica bastante consistente dentro de la glándula. Estos cinco tipos de células son somatotrofos, Lactotrofos, corticotrofos, tirotrofos y gonadotropos, y se distinguen funcionalmente por su secreción de GH, PRL, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), estimulante de la tiroides-ción hormonal (TSH) y las gonadotropinas (hormona luteinizante [LH] y hormona estimulante de los folículos [FSH]), respectivamente. (8)

SINTOMAS

Los síntomas de los tumores hipofisarios son endocrinopatías y compresión local. Por lo general, los tumores no secretores se vuelven sintomáticos debido a problemas de visión causada por la compresión del quiasma óptico, mientras que los tumores secretores se vuelven sintomáticos como resultado de la función relacionada con las hormonas. (10) El setenta por ciento de los tumores hipofisarios son hormonalmente activos. De hecho, el 97% de los microadenomas y 70% de los macroadenomas tienen secreción, y el 90% de los tumores no secretoras y sólo 35% de los tumores secretores son grandes. Aproximadamente el 63% de los adenomas son macroadenomas. Los adenomas funcionales secretan cantidades excesivas de hormonas hipofisarias y pueden ser diagnosticados cuando son pequeños-menos de 5 mm de diámetro. Los adenomas no funcionales son más grandes en el momento del diagnóstico y se pueden discernir por su compresión directa de las estructuras circundantes. (9,10) La compresión de estructuras adyacentes por los tumores de la hipófisis puede llevar a tres consecuencias importantes: la insuficiencia pituitaria, causada por la compresión de la glándula pituitaria; compromiso del eje hipotálamo-hipofisario, causado por la compresión del tallo pituitario, o problemas visuales, tales como hemianopsia bitemporal, causada por la compresión de la trayectoria de las vías ópticas. Además, estos tumores pueden causar problemas oculomotores y a veces accidente cerebrovascular mediante la compresión de los senos cavernosos y las estructuras neurovasculares contenidas en ellos. Los dolores de cabeza es un síntoma comúnmente asociado con estos tumores. Los pacientes con microadenomas se ha demostrado que tienen un riesgo significativamente menor para el desarrollo de la pérdida visual que los pacientes afectados por adenomas mayores a que 1.2 cm. (18)

La apoplejía pituitaria es un evento raro que puede ocurrir en un paciente con un adenoma de la pituitaria. Se trata de una hemorragia súbita o infarto isquémico o hemorrágico del adenoma de la pituitaria, lo que provoca un rápido aumento en la presión intraselar. Los síntomas más comunes son dolor de cabeza repentino o

violento con frecuencia acompañadas de vómitos y un rápido deterioro de la visión o de la motilidad ocular. Es necesario un tratamiento de emergencia con un procedimiento quirúrgico de descompresión para evitar la progresión del síndrome y la potencial muerte. (12)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de un tumor de hipófisis se basa en la triada clásica de neuroimagen, pruebas endocrinas, y las pruebas neuro-oftalmológicas (18)

Los estudios de imagen para la evaluación de los pacientes con tumores hipofisarios han mejorado significativamente. Las radiografías del cráneo y la tomografía, que identifican signos indirectos de los tumores hipofisarios en forma de erosión ósea de la silla turca y la clinoides, han sido sustituidos por TC de alta resolución y la resonancia magnética. En la TC y la RM se pueden observar incluso los tumores más pequeños y sus efectos sobre estructuras neurovasculares que lo rodean. La RM es el procedimiento de diagnóstico preferido para los adenomas hipofisarios, ya que permite la visualización de los detalles de las estructuras vasculares, lo que prácticamente elimina la necesidad de una angiografía, y ofrece la ventaja de puntos de vista multiplanares, que son esenciales para una evaluación completa. La TC, sin embargo, proporciona una definición detallada de la silla turca y las estructuras óseas circundantes. Esta información es de particular importancia en la evaluación preoperatoria de los huesos esfenoidales cuando se está planeando la resección transesfenoidal. (18,20,21)

La evaluación por resonancia magnética de un adenoma hipofisario requiere de un examen de rutina específico. Por otra parte, el estudio debe ser adaptado de forma diferente para un micro-adenoma o un macroadenoma. Cuando se observa una imagen de un microadenoma, el objetivo más importante de este estudio es identificar la presencia de este y la correlación con los hallazgos clínicos y de laboratorio. En la RM para un macroadenoma, el objetivo principal es definir el tumor y su relación con las estructuras parenquimatosas y vasculares que lo

rodean. La ponderación en T1 con gadolinio de la RM es la secuencia de imagen más importante para la evaluación de los adenomas hipofisarios. Las imágenes deben incluir (de 2 a 3 mm) imágenes coronales finas a través de la silla turca con un pequeño campo de visión. En microadenomas, las imágenes dinámicas de la glándula se deben hacer con una serie de 357 imágenes coronales delgadas, que son rápidamente obtenidos durante un periodo de 2 a 3 minutos durante la inyección intravenosa en bolo de gadolinium. Esta técnica se utiliza para identificar un microadenoma dentro del parénquima normal y se delinea como una lesión hipocaptante / hipointensa con contraste. Otros hallazgos de imagen asociada con un microadenoma incluyen desviación del infundíbulo hacia el lado de la glándula que contiene el adenoma, convexidad asimétrica del borde superior de la glándula, o contorno anormal del piso de la silla turca. (1,2,3,5)

La evaluación hormonal preliminar para determinar el funcionamiento de la parte anterior y posterior de la hipófisis incluye las siguientes medidas: el volumen de orina, electrolitos séricos y la osmolaridad, la prolactina sérica, niveles de cortisol matutino; gonadotropinas, tiroxina, triyodotironina y la hormona estimulante de tiroides. Si el examen clínico y las pruebas de laboratorio revelan una patología endocrina específica, las pruebas más específicas deben llevarse a cabo. Por ejemplo, el cortisol libre urinario, las pruebas de supresión con dexametasona y los niveles de ACTH ayudan a diagnosticar el síndrome de Cushing. Los niveles séricos de la hormona antidiurética ayudan a diagnosticar la diabetes insípida. La hormona del crecimiento (GH), los niveles de insulina como factor de crecimiento, y las pruebas de supresión de glucosa ayudan a diagnosticar acromegalia, sin embargo, este diagnóstico puede ser difícil de hacer durante el embarazo debido a la secreción placentaria de GH. Por lo tanto, para el diagnóstico de la acromegalia durante el embarazo, se debe medir los niveles de GH por radioinmunoensayo con anticuerpos monoclonales que reconocen epítomos específicos de GH pituitaria y la placenta. A veces, la pérdida de la secreción pulsátil fisiológica de GH ayuda a determinar el diagnóstico. Pruebas neurooftálmicas tales como el campo visual y la agudeza son obligatorios para evaluar el grado de implicación de la vía óptica. (4,5,15,18)

TRATAMIENTO

El primer abordaje transesfenoidal para la eliminación de adenoma de hipófisis se realizó hace más de un siglo, fue recientemente, con el desarrollo de las tecnologías de adyuvantes, que se convirtió en el método de elección en la resección tumores hipofisarios. Innovaciones tales como la fluoroscopia intraoperatoria, el microscopio quirúrgico, la estereotaxia sin marco y el neuroendoscopio, han ayudado a mejorar la navegación en el lecho tumoral y la visualización del tumor para maximizar la resección. Sin embargo, aunque la fluoroscopia permite la rápida formación de imágenes en tiempo real, su visualización se limita a las estructuras óseas de la silla turca, y no es capaz de ayudar en la detección del tumor. (22) El microscopio de operación aumenta en gran medida la visibilidad en el campo quirúrgico, pero se limita por los ángulos de visión, y la visualización microscópica sola no permite la apreciación de la totalidad de la silla turca y sus regiones circundantes. El fenómeno de movimiento de cerebro interfiere con la exactitud de los sistemas de estereotaxia sin marco de neuronavegación y estos sistemas pueden no ser actualizados durante la operación para identificar algún remanente del tumor, disminuyendo por lo tanto su utilidad. Por último, a pesar de la mejora drástica que la endoscopia ha proporcionado en relación con el microscopio quirúrgico, no permite ver más allá de la superficie anatómica. (29) Esto provoca problemas especialmente en la casos de los tumores con extensión supraselar y extensión paraselar porque la eliminación focalizada requiere la apreciación de las estructuras situadas debajo del campo quirúrgico. Teniendo en cuenta estas limitaciones, no es sorprendente que la eliminación completa de los adenomas pituitarios sigue siendo un problema, con estudios que sugieren que esto se logra en sólo alrededor del 65% de los casos con Macroadenoma. El plan terapéutico depende de la composición endocrinológica del tumor y los síntomas de los pacientes. Por lo general, la apoplejía pituitaria requiere de cirugía de emergencia, independientemente de las

características endocrinológicas del tumor, sobre todo cuando se acompaña de deterioro visual y el cambio en el estado mental o coma. (25)

Los tumores secretores de prolactina son los adenomas pituitarios más comunes y representan aproximadamente el 50% de ellos. Los prolactinomas no tratados son peligrosos no sólo a causa de la función pituitaria deprimida y el compromiso visual asociada con un tumor de gran tamaño, sino también por la osteoporosis asociada. Los pacientes con tumores secretores de prolactina se les ofrece generalmente el tratamiento médico con agonistas de la dopamina, y la cirugía está reservada para aquellos que son resistentes o intolerantes al tratamiento médico. La cirugía puede ser ofrecida como primera opción cuando se ha producido un deterioro visual rápidamente. (28) La Radiocirugía se puede ofrecer cuando los pacientes no tiene control con tratamiento médico ó cirugía. Los criterios de cura se definen como la normalización de la concentración sérica de prolactina a menos de 25 ng / ml en las mujeres y menos de 20 ng / ml en los hombres, a pesar de que algunos autores utilizan un nivel de menos de 10 ng / ml en la primer día postoperatorio. La reducción de los niveles de prolactina después de la terapia con agonistas de dopamina se produce en cuestión de días, pero la reducción del tumor puede llevar meses. (24) Los agonistas de dopamina tienen éxito en la normalización de los niveles de prolactina en más de 90% de pacientes. Acerca de 10% a 20% de los microadenomas y 20% a 30% de los macroadenomas son resistentes a los agonistas de la dopamina. La cirugía transesfenoidal para la eliminación de los prolactinomas se asocia con una tasa de curación de aproximadamente 90% con microadenomas y menos de 50% con macroadenomas, pero la curación es difícil de alcanzar con tumores que invaden al seno cavernoso. La terapia de radiación es la última elección en los adenomas farmacológicamente y quirúrgicamente resistentes; la cura se define por un nivel de prolactina de menos de 30 ng / ml que fue reportado por Pan y sus colegas en 50% de 128 pacientes con un diámetro medio del tumor de 13 mm tratado con radiocirugía Gamma Knife. La primera línea de tratamiento depende del tipo de adenoma, los agonistas de dopamina siempre son propuestos, enseguida de un menor porcentaje la cirugía en caso de macroadenomas. La remisión medica o

quirúrgica fue reportada en cerca del 90% en pacientes con microprolactinomas y los rangos de resección quirúrgica no excedieron el 50% en estos con macroprolactinomas (18,21). En resumen, la bromocriptina (u otros agonistas de la dopamina) es por lo general suficiente para controlar la mayoría de los prolactinomas, sin embargo, la interrupción del tratamiento con el fármaco con frecuencia da lugar a la recurrencia de los síntomas y requiere el uso de cirugía o RT para proporcionar control bioquímico a largo plazo. La bibliografía retrospectiva sugiere que las dosis más altas de RT convencional (54 Gy en 30 fracciones) se traducen en un mejor control local y bioquímica. (22)

La secreción anormal de hormona de crecimiento se asocia con un máximo de un incremento de dos veces en la mortalidad en comparación con la población general secundaria a secuelas cardiovasculares, respiratorias, y maligna de esta condición. La cirugía es el tratamiento de elección y alcanza alrededor de un 90% de curación bioquímica (niveles de IGF-I) para microadenomas, una tasa de curación del 50% para los macroadenomas (tasa de curación del 67% para los macroadenomas invasivos). Una combinación de terapia farmacológica con agonistas de la dopamina o análogos de la somatostatina, o ambos, y radiocirugía, ya sea en fracciones simples o múltiples, es considerada para los pacientes que no logran alcanzar la curación bioquímica. Witt revisó 20 estudios de radiocirugía publicados entre 1997 y 2002, las tasas de curación (normalización de IGF-I) fueron en su mayoría en el rango de 20% y el 30%. (23). La primera línea de tratamiento de la acromegalia es cirugía transesfenoidal pero las tasas de remisión se encuentran en un rango de 44% a 74%, con variaciones debido a la experiencia de el neurocirujano, del tamaño del adenoma (microadenomas o macroadenomas), y los niveles de GH prequirúrgicos. En otros casos, la cirugía está contraindicada y la cura no es posible debido a la invasión al seno cavernoso. Actualmente los estudios publicados han informado de una amplia gama de eficacia de la Radiocirugía que varía de 17% a 100%. Este amplio rango se debe probablemente a diversos criterios para la remisión; sólo unos pocos estudios

hasta la fecha han utilizado los criterios más recientes, y la Radiocirugía es probablemente eficaz en aproximadamente el 40% a 50% de los pacientes. Uno de los principales inconvenientes de la técnica es el retraso en la remisión, con un tiempo medio de remisión variando de 12 a 60 meses, se requiere un tratamiento adyuvante durante este período para controlar el exceso de secreción. Factores predictivos de remisión varían, la dosis de radiación a la lesión, los niveles iniciales de GH e insulina como factor de crecimiento (IGF-I), y el volumen de la lesión podrían ser factores predictivos valiosos, pero su impacto en el resultado final no fue informado de manera sistemática en la literatura. La cuestión del efecto radioprotector de agonistas de la somatostatina dadas en el momento de la radiocirugía sigue siendo motivo de controversia, y la hipótesis inicial de que los agonistas de la somatostatina podrían reducir la tasa de proliferación de los adenomas y luego disminuir la eficacia de la radiocirugía no fue confirmada. (21)

El Síndrome de Cushing no tratado se asocia con una mortalidad a los 5 años del 50%, Sin embargo, cualquier exceso continuo de cortisol puede alterar el control glucémico y la presión arterial y por lo tanto puede estar asociado con la disminución de la expectativa de vida. La cirugía es el tratamiento de elección para tumores secretores de hormona adrenocorticotrópica (ACTH)(enfermedad de Cushing). La cura se define como un nivel de cortisol postoperatorio de menos de $1\mu\text{g} / \text{dL}$, y estos pacientes generalmente requieren el reemplazo de glucocorticoides durante un máximo de 1 año. Al igual que con todos los tumores de la hipófisis, los microadenomas tienen una mayor probabilidad de curación (> 90%), los macroadenomas ($\approx 50\%$) o adenomas invasores ($\approx 20\%$). Cuando falla la cirugía, la radiocirugía se puede usar y logra tasas de curación de aproximadamente 50% . El tratamiento con inhibidores de la enzima suprarrenal pueden tener un papel en la disminución los niveles de cortisol antes de la cirugía o durante la espera para el efecto de la radiocirugía. La Adrenalectomía bilateral puede ser la última opción, cuando la cirugía o radiocirugía fallan. (20,23). El tratamiento de primera línea es la cirugía transesfenoidal. Los rangos de tasa de remisión son del 50% al 80% y varía con el tipo de adenoma y de la experiencia del neurocirujano. Sólo unos pocos estudios han informado de los resultados del

tratamiento de la enfermedad de Cushing con Radiocirugía, y la tasa de remisión ha oscilado entre 10% a 83%. La tasa de remisión con radiocirugía es probablemente de 40% a 50%. El principal inconveniente de la técnica es de nuevo el retraso hasta la remisión, estimada en 24 a 36 meses, con un tratamiento médico eficaz que se requiere durante este período para controlar los signos de exceso de cortisol, que puede ser un reto. Los factores predictivos de remisión varían, sin embargo, la dosis y el volumen de la lesión parecen ser factores predictivos de valor. Curiosamente, se encontró que el grupo de pacientes tratados con ketoconazol en el momento de la radiocirugía tenían una menor tasa de remisión que el grupo que no se trató, pero la explicación fisiopatológica de este mecanismo no está claro. (24,25)

Los Tumores de hormona estimulante de la tiroides (TSH) son raros y representan menos del 1%. Casi todos ellos son macroadenomas. La cirugía es el tratamiento de elección, y la radiocirugía debe tenerse en cuenta si no se logra cura endocrinológica. En un estudio, los niveles de TSH se normalizaron hasta 79% de los pacientes con octreotide. (24)

Los tumores de hormona folículo-estimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH) que son endocrinológicamente sintomáticos son extremadamente raros, a pesar de que la mayoría de los tumores no funcionales son de origen hipofisario gonadotropos. (22)

Los adenomas hipofisarios No funcionales son el segundo adenoma hipofisario más frecuente después del prolactinoma y representan alrededor del 20% de todos los adenomas hipofisarios, el 80% de ellos son de origen celular gonadotrófico. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. En un estudio reciente, la extirpación quirúrgica completa fue posible en el 64% de los 491 pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes (todas, a excepción de uno, fueron macroadenomas). Los pacientes con hallazgos de la RM limpias después de la intervención tuvieron una recurrencia libre de supervivencia a los 5 años del 87%, mientras que los pacientes con tumor residual en la RM tenían una tasa de supervivencia libre de recurrencia de 5 años de 100% cuando recibieron

radioterapia profiláctica y sólo el 68% cuando no lo hizo. El uso de la terapia de radiación después de la operación se asocia con un 30% a 70% de la tasa de insuficiencia pituitaria (19). Son la forma más común de macroadenoma hipofisario. Debido a su naturaleza no secretor, estos tumores comúnmente afectan a las estructuras visuales anteriores tales como el quiasma y causan defectos del campo visual o tiene un impacto sobre la agudeza visual (o ambos). Síntomas endocrinológicos también pueden estar presentes Aunque la cirugía aguda puede abordar los síntomas visuales, varios estudios publicados sugieren que la cirugía sola no da como resultado control aceptable a largo plazo. La RT se reserva generalmente para el ajuste postoperatorio para prevenir la recidiva del tumor.

RADIOTERAPIA Y RADIOCIRUGIA

La RT es típicamente una segunda o tercera línea de tratamiento, después de las intervenciones médicas o quirúrgicas (o ambos) cuando han fallado o si el paciente no es un candidato para la cirugía. Varios estudios han abordado la eficacia de la RT convencional en el tratamiento postoperatorio y en el entorno primario. La interpretación de estos estudios se complica por el uso de diferentes puntos finales y definiciones de curación. (21)

JUSTIFICACION

Conocer la efectividad del tratamiento quirúrgico para el control hormonal en pacientes con adenoma de hipófisis, ayudara a la planeación, organización, implementación y evaluación mejor de este tipo de tratamiento, esperando con la información obtenida lograr una mejor estratificación de los pacientes con esta patología mejorando así la atención que se ofrece en nuestra institución.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento quirúrgico para el control hormonal de pacientes con adenoma hipofisiario funcionante atendidos en el servicio de neurocirugía del CMN 20 de Noviembre tiene una efectividad similar a lo reportado en la literatura medica entre 40 y 75%.

OBJETIVOS

Conocer la efectividad del tratamiento quirúrgico para el control hormonal en pacientes con adenomas de hipófisis funcionantes.

- Conocer la edad y sexo más frecuentes tratados con cirugía
- Conocer el estirpe de producción hormonal de adenoma de hipófisis con tratamiento quirúrgico
- Conocer las complicaciones relacionadas con esta enfermedad por el tratamiento quirúrgico
- Conocer los niveles hormonales antes y después del tratamiento quirúrgico.

POBLACION

Criterios de inclusión:

- Pacientes hombres o mujeres con diagnóstico de adenoma de hipófisis funcional tratados con cirugía

Criterios de exclusión:

- Pacientes con tumores intracraneales sinérgicos.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

Tamaño de la muestra:

Cohorte retrolectiva.

En la literatura médica se ha observado una efectividad del tratamiento quirúrgico para el control hormonal de adenomas hipofisarios que oscila entre 40 y 75%. Asumiendo que nuestros hallazgos pudieran encontrar la diferencia entre estos rangos. Utilizando una fórmula para proporciones, para un poder del 0.80 y un error tipo I de 0.05 se requiere la siguiente población de estudio:

Para una efectividad del 40% se requiere una población de estudio de 67 pacientes.

Para una efectividad del 75% se requiere una población de estudio de 73 pacientes.

Para cubrir ambas proporciones el estudio reclutará 73 pacientes

$$n = \frac{Z\alpha + Z\beta pq}{d^2}$$

$Z\alpha = 1.96$

$Z\beta = 0.84$

$p = 40 \text{ y } 75\%$

$q = 1 - p$

$d = 10\%$

Variables:

Variable independiente:

Adenoma hipofisario con tratamiento quirúrgico: Tumores intracraneales de la región selar que comprenden todo proceso neoplásico confinado a este y que estuvo sometido a tratamiento quirúrgico (Nominal presente/ausente)

Tipo de estirpe de producción hormonal: se refiere a la producción específica que produce el adenoma de hipófisis. (nominal)

Dependiente

Efectividad: Utilidad del procedimiento quirúrgico para el control hormonal, el cual consiste en la reducción de los niveles hormonales después de un tratamiento quirúrgico. Se utilizan los siguientes criterios de cura bioquímica de acuerdo al consenso mexicano de adenomas funcionantes. (Cuantitativa de acuerdo a los niveles hormonales y estratificada de acuerdo a los criterios) prolactina: menos de 25 ng / ml en las mujeres y menos de 20 ng / ml en los hombres. Cortisol postdexametasona: menos de 1ug / dl, ACTH 6 – 76pg/ml, cortisol 5-25g/dl. Hormona de crecimiento 0-5 ng/ml, IGF-I <200 ng / mL

Covariables

Edad: Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento expresado en años (cuantitativa continua).

Sexo: característica fenotípica y genotípica que identifica a los seres humanos como masculino y femenino (Nominal).

Complicaciones: Conjunto de alteraciones derivadas de la patología, del diagnóstico o del tratamiento médico quirúrgico que aumentan la morbimortalidad del paciente (Nominal presente/ausente)

METODOLOGIA

Revisaremos los registros de los servicios de Endocrinología y Neurocirugía para el reclutamiento de pacientes. De los pacientes que reúnan criterios de selección se obtendrán del expediente clínico y electrónico las siguientes: Edad, sexo, tipo de producción hormonal del tumor, valor hormonal previo al tratamiento, valor hormonal posterior al tratamiento a un año, tamaño del tumor, sustitución hormonal previa y posterior al tratamiento, complicaciones posteriores al tratamiento

Análisis estadístico

Utilizaremos el programa estadístico STATA-I. El análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión. Para la comparación utilizaremos t de student o suma de rangos de Wilcoxon de acuerdo al comportamiento de variables cuantitativas y para variables nominales Chi2. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Analizamos 34 pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal con microscopio por adenoma hipofisario funcionante, del sexo femenino fueron 21 (62%) y del masculino 13 (38%) con una relación 1.6:1 respectivamente. La mayoría de los tumores con producción de ACTH y hormona de crecimiento. Tabla y gráfica1

La edad mas frecuente se observó entre 30 y 49 años de edad. Tabla 2.

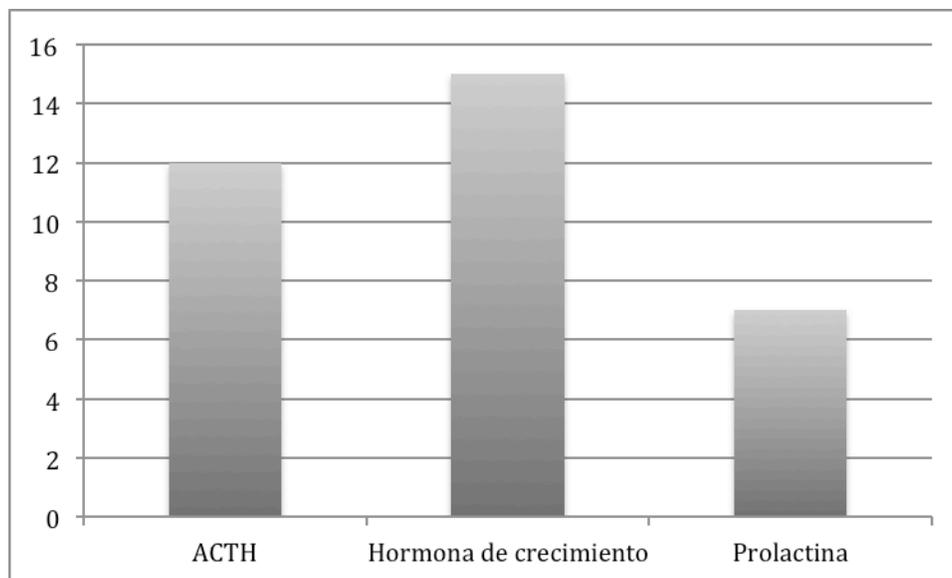
La efectividad del procedimiento quirúrgico solo se observó significativamente en los casos de tumores de hipófisis productores de Prolactina ($p=0.001$). Tabla 4

Tabla 1. Distribución por estirpe de producción.

Estirpe de producción	Frecuencia	Porcentaje
ACTH	12	35.29
Hormona de crecimiento	15	44.12
Prolactina	7	20.59
Total	34	100.00

Fuente: Base de datos Hospital 20 de Noviembre

Grafico 1. Distribucion por estirpe de producción de las cirugías para adenoma hipofisiario del 2008 al 2012.



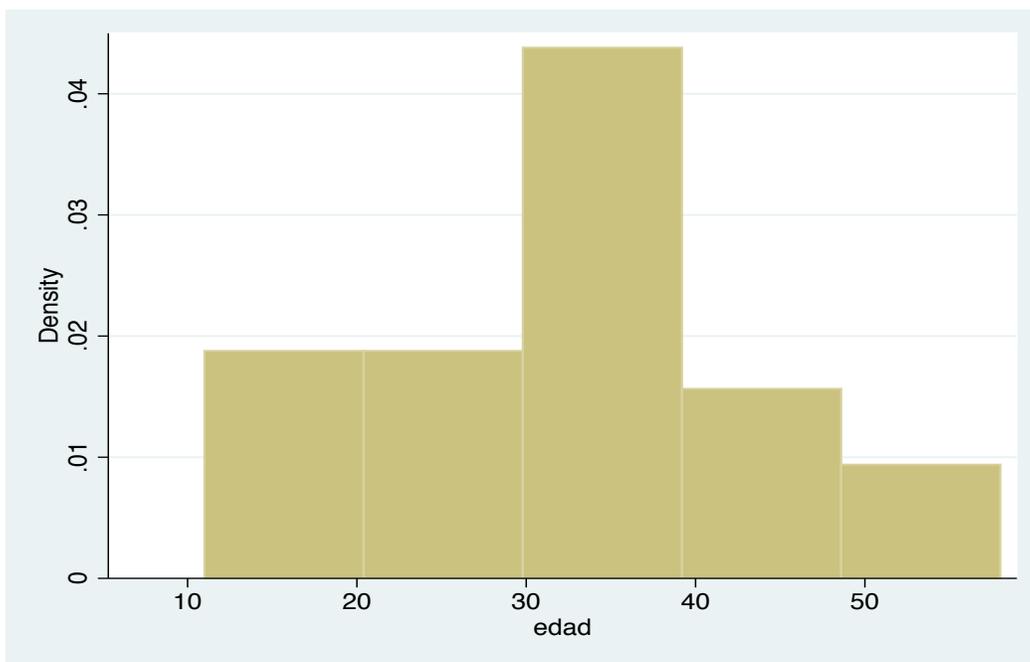
Fuente: Base de datos Hospital 20 de Noviembre

El grupo de edad se muestra en la siguiente Tabla 2 Distribucion por grupo de edad:

Intervalo de Edad	frecuencia	Porcentaje
10 a 14	1	2.94
15 a 19	5	14.71
20 a 24	3	8.82
25 a 29	3	8.82
30 a 34	7	20.59
35 a 39	7	20.59
40 a 44	1	2.94
45 a 49	5	14.71
50 a 54	1	2.94
55 a 59	1	2.94
60 a 64	0	0.00
65 y mas	0	0.00
Total	34	100.00

Fuente: Base de datos Hospital 20 de Noviembre

Grafica 2



Fuente: Base de datos Hospital 20 de Noviembre

gráfica 3: Dentro de las complicaciones



Fuente: Base de datos Hospital 20 de Noviembre

Tabla 4

	BASAL	12 MESES		p
	<i>n</i>	<i>n</i>	%	
ACTH	12	9	75%	.70
Hormona crecimiento	15	9	60%	.86
prolactina	7	2	28%	.001

DISCUSIÓN

El tratamiento de primera línea en adenomas de hipófisis funcionantes es la cirugía, solo en los productores de prolactina es el tratamiento médico pero al no encontrar cifras de curación se indica también el procedimiento quirúrgico.

Los tumores hipofisarios son más comunes entre la tercera y la sexta décadas de la vida, con una edad media al diagnóstico de 49 años. Los tumores hipofisarios funcionantes tienden a ser más comunes entre los adultos más jóvenes, mientras que los adenomas no funcionantes se vuelven más comunes con el aumento de la edad, son poco frecuentes en la población infantil, lo que representa sólo el 2% de todos los tumores cerebrales pediátricos primarios. La tasa de curación varía con el tratamiento quirúrgico siendo de 45 a 75% y en algunos llegando hasta el 90% esto debido a los criterios de cura en los cuales se encuentran importantes variaciones.

En nuestro estudio encontramos importantes variaciones según la estirpe de producción hormonal, siendo el productor de prolactina el mejor resultado con un

porcentaje de 71.42%, seguido del productor de hormona de crecimiento logrando control el 40% y finalmente el productor de ACTH con 25% posterior al tratamiento quirúrgico.

La distribución por sexo encontramos una similitud importante con la literatura mundial, y al identificar los adenomas funcionantes la distribución se desvía hacia el sexo femenino encontrando 1.6:1

Respecto a la edad, los adenomas hipofisarios funcionantes se manifestaron más frecuentemente en la edad de 30 a 40 años. Esto concuerda con la literatura mundial, que reporta que los tumores hipofisarios funcionantes tienden a ser más comunes entre los adultos más jóvenes, mientras que los adenomas no funcionantes se vuelven más comunes con el aumento de la edad. (3)

En cuanto las complicaciones se observaron un total de 10 pacientes de los 34 encontrados esto corresponde al 29% del total, sin embargo en relación a la literatura se reporta que la más común es la diabetes insípida en cambio en nuestro análisis se encontró como la de más baja incidencia, el más común fue el hipocortisolismo, seguida la fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR)

En suma podemos decir que en nuestro hospital los adenomas de hipófisis funcionantes que son tratados mediante tratamiento quirúrgico tienen diferentes resultados siendo los prolactinomas los de mayor éxito no así con los de hormona de crecimiento ó ACTH.

Es importante señalar que en estos resultados encontramos algunas limitaciones importantes de comentar como son que no se tomo en cuenta si se utilizan procedimientos secundarios para lograr control, o si se planearon previamente varios abordajes para realizar una resección más completa esto para el caso de macroadenomas y con esto obtener el control hormonal, es decir, que no se tomo en cuenta las dimensiones de la lesión tumoral, y esto es importante ya que en algunos tumores que abarcan estructuras como el seno cavernoso o las carótidas la resección total generalmente no es posible, no al menos con la técnica utilizada

con microscopio únicamente y esto hara que el tumor residual en estas zonas continua con secreción hormonal.

CONCLUSIÓN

El tratamiento quirúrgico para adenomas de hipófisis funcionantes en nuestro hospital es altamente efectiva en el caso de prolactinomas, a diferencia de los productores de ACTH y de hormona de crecimiento en donde la comparación con la literatura mundial resulto no tener la misma efectividad.

REFERENCIAS

1. Jack CR Jr. Magnetic resonance imaging. *Neuroimaging and anatomy. Neuroimaging Clin N Am.* 1995;5:597-622.
2. Osborne A. *Diagnostic Neuroradiology.* St. Louis: CV Mosby; 1994.
3. Ricci PE. Imaging of adult brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 1999;9:651-669.
4. Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY. Cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992;79:130-137.
5. Elster AD, Sanders TG, Vines FS, et al. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology.* 1991;181:531-535.
6. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrin Metab.* 1999;84:476.
7. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg.* 2002;45:193.
8. Colao A, Attanasio R, Pivonello R. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:85.
9. Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary.* 2005;8:53.
10. Jane JA Jr, Laws ER Jr, The surgical management of pituitary adenomas in

- a series of 3093 patients. *J Am Coll Surg*. 2001;193:651.
11. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg*. 1997;87:44.
 12. Knosp E, Steiner E, Kitz . Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings [see comment]. *Neurosurgery*. 1993;33:610.
 13. Newell-Price J, Trainer P, Besser M. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*. 1998;19:647.
 14. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325:897.
 15. Semple PL, Vance ML, Findling J. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: outcome in patients with a normal magnetic resonance imaging scan. *Neurosurgery*. 2000;46:553.
 16. Thorner MO, Vance ML, Horvath E. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1992:221.
 17. Vance ML, Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Intern Med*. 1991;151:1573.
 18. Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1987;16:731.
 19. Weil RJ, Vortmeyer AO, Nieman LK. Surgical remission of pituitary adenomas confined to the neurohypophysis in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2656.
 20. Weiss MH, Teal J, Gott P. Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. *Neurosurgery*. 1983;12:640.
 21. Brada M, Rajan B, Traish D, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:571-578.
 22. Boelaert K, Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2001;144:569-575..
 23. Grigsby PW, Stokes S, Marks JE. Prognostic factors and results of radiotherapy alone in the management of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15:1103-1110.
 24. Halberg FE, Sheline GE. Radiotherapy of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1987;16:667-684.
 25. Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1971;285:243-247.