



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“PREVALENCIA DE MACROADENOMAS NO FUNCIONANTES DE HIPÓFISIS
EN RELACIÓN CON EL GRADO DE EXTENSIÓN E INVASIÓN Y SU
RECURRENCIA EN PACIENTES OPERADOS EN EL SERVICIO DE
NEUROCIRUGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE 2019 A 2021”**

TESIS

Que para obtener el título de especialista en:
NEUROCIRUGÍA

PRESENTA:
DR. FRANCISCO DAVID CEDEÑO REYES

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ARTURO AYALA ARCIPRESTE

ASESOR DE TESIS:
DR. RAFAEL MENDIZABAL GUERRA

DIRECTOR METODOLÓGICO:
DRA. MARÍA GUADALUPE ORTIZ LÓPEZ

Ciudad Universitaria, Cd. México 2023



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título de tesis:

**"PREVALENCIA DE MACROADENOMAS NO FUNCIONANTES DE HIPÓFISIS
EN RELACIÓN CON EL GRADO DE EXTENSIÓN E INVASIÓN Y SU
RECURRENCIA EN PACIENTES OPERADOS EN EL SERVICIO DE
NEUROCIRUGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE 2019 A 2021"**

Número de registro:

HJM249/21-R

DR. CEDEÑO REYES FRANCISCO DAVID

Tesista

DR. AYALA ARCIPRESTE ARTURO

Director de tesis

DR. RAFAEL MENDIZABAL GUERRA

Asesor de tesis

DRA. ORTIZ LÓPEZ MARÍA GUADALUPE

Director metodológico

DRA. GÓMEZ ZAMORA ERIKA

Subdirector de enseñanza H.J.M.

DR. SOSA DURÁN ERICK EFRAÍN

Jefe del servicio de posgrado H.J.M.

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PREVALENCIA DE MACROADENOMAS NO FUNCIONANTES DE HIPÓFISIS EN RELACIÓN CON EL GRADO DE EXTENSIÓN E INVASIÓN Y SU RECURRENCIA EN PACIENTES OPERADOS EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE 2019 A 2021

AUTORES

Investigador Principal	DR. ARTURO AYALA ARCIPRESTE Medico neurocirujano adscrito al Hospital Juárez de México Cedula profesional: 3168318 Teléfono: 55 2218 5064 e-mail: neuroaxial@gmail.com
Investigador Asociado	DR. RAFAEL MENDIZABAL GUERRA Medico neurocirujano adscrito al Hospital Juárez de México Cedula profesional: 420315 Teléfono: 55 3659 0681 e-mail: neurozabal@hotmail.com
Investigador Asociado	DR. FRANCISCO DAVID CEDEÑO REYES Residente de quinto año de la especialidad de neurocirugía, Hospital Juárez de México. Cedula profesional: Teléfono: 55 1981 8310 e-mail: franciscodavid85@hotmail.com
Investigador Asociado	DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGÍA Hospital Juárez de México
Domicilio y Teléfono de Investigadores	Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, Gustavo A. Madero, 07760 Ciudad de México. Tel. 55 5747 7560 Ext. Ext. 7383
Firma del Jefe de Servicio	DR. RAFAEL MENDIZABAL GUERRA Jefe de servicio del departamento de neurocirugía del Hospital Juárez de México e-mail: neurozabal@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los que contribuyeron de manera directa e indirecta en la elaboración y culminación de esta tesis.

“La vida es breve, el arte es largo, la oportunidad fugaz, la experiencia engañosa y el juicio difícil”

Hipócrates.

ÍNDICE

		Página
1	Resumen _____	6
2	Marco teórico _____	7
3	Justificación _____	23
4	Pregunta de investigación _____	24
5	Hipótesis _____	24
6	Objetivos _____	25
7	Metodología _____	26
	7.1 Diseño _____	26
	7.2 Definición de la población _____	26
	- Criterios de inclusión _____	26
	- Criterios de exclusión _____	26
	- Definición de variables _____	27
8	Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de información _____	28
9	Análisis e interpretación de resultados _____	29
10	Recursos _____	29
11	Aspectos éticos _____	30
12	Aspectos de bioseguridad _____	30
13	Resultados _____	31
14	Discusión _____	39
15	Conclusiones _____	43
16	Anexos _____	45
17	Bibliografía _____	47

1. RESUMEN

Los tumores de la región selar en su mayoría provienen de la adenohipófisis, los cuales tienen un comportamiento benigno y estos representan el tercer tumor cerebral más frecuente con un 10 – 15%. Los adenomas hipofisarios son considerados un “reto microquirúrgico” ya que involucran múltiples disciplinas para su diagnóstico y tratamiento por lo que la cirugía es la indicación para la mayoría de los pacientes. En el servicio de neurocirugía del Hospital Juárez de México se realizan estos procedimientos quirúrgicos desde hace muchos años siendo la cirugía transcraneal y los abordajes transesfenoidales los más comúnmente utilizados en colaboración con otros servicios quirúrgicos, así como con ayuda del microscopio y endoscopio en el contexto de cirugía de mínima invasión.

La predicción de la recurrencia de este tipo de tumores así como su tratamiento es dependiente de trabajo mancomunado un grupo multidisciplinario (Neurocirugía, neuro-oncología, neuro-radiología, neuro-patología, radioterapia, endocrinología), y la utilización de una clasificación que valore; Tanto los factores patológicos, como las características clínicas, invasividad, tamaño del tumor y resultados postoperatorio (recidiva/residual) ya que son predictores significativos para la supervivencia libre de recurrencia/progresión.

2. MARCO TEÓRICO

El neurólogo francés Pierre Marie del Hospital Salpetriere fue el primero en describir la enfermedad relacionada a la glándula hipófisis en 1886 cuando estudiaba a dos pacientes con particularidades clínicas a las que llamó acromegalia y postuló la teoría de una disfunción relacionada a la glándula hipófisis.¹ Horsley y Krause fueron los pioneros en el tratamiento quirúrgico de estos tumores a través de craneotomías en los años 1889 a 1906; en 1907 Hernan Shloffer en Viena introdujo el abordaje transesfenoidal, siendo Harvey Cushing quien modificó el abordaje por la vía sublabial y posteriormente se inclinó por la cirugía transcraneal siendo sus discípulos Guiot con ayuda del fluoroscopio y Hardy con la introducción del microscopio los que nuevamente colocaron en la palestra al abordaje transesfenoidal desde 1967.² Fue hasta los años 90 en que Jho, Dedivitis y Cappabianca introdujeron el endoscopio para la realización de estos abordajes siendo en la actualidad la indicación para el 95% de cirugías en la región de la silla turca ya que muestra ventajas importantes asociadas con el acceso directo y más rápido a la región sellar, menor morbilidad y mejor ángulo visual.³

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La mayor parte de los tumores hipofisarios corresponden a adenomas de comportamiento benigno que se originan de la adenohipófisis; múltiples estudios han demostrado que corresponden a proliferaciones monoclonales en los que una célula mutada prolifera de manera descontrolada y que factores promotores como la herencia, la influencia hormonal y las mutaciones genéticas cooperan para la

expansión clonal, conservando su capacidad secretora, características morfológicas y nomenclatura de la célula que lo originó, sin embargo los mecanismos fisiopatológicos y moleculares exactos que conducen al desarrollo de adenomas de hipófisis siguen siendo desconocidos. ^{1,2,3,4} Por otra parte, los tumores de la neurohipofisis, conocidos como pituitomas son infrecuentes, predominan en mujeres y generan defecto campimétrico. ^{5,6}

Múltiples anomalías oncogénicas se han relacionado a la tumorigénesis de los adenomas hipofisarios como anomalías en la proteína señalizadora transmembrana Gs (GSP) localizada en el cromosoma 20 y que principalmente se da en tumores productores de hormona del crecimiento, mutaciones del gen RAS que tiene tres tipos funcionales: HRAS, KRAS y NRAS siendo el HRAS reportado en prolactinomas agresivos y en carcinomas pituitarios, deleciones del gen p53 reportados en carcinomas pituitarios, mutaciones y asociaciones con el síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple 1 (NEM 1) hasta en el 3% siendo en su mayoría macroadenomas secretores de hormona de crecimiento o prolactina. Un miembro de la familia INK4, el p16 (CDKN2A) localizado en el cromosoma 9p21 cuya función es de supresor tumoral se encuentra disminuida y se debe a la hipermetilación del gen. ^{6,7}

El Gen Transformante Tumoral Pituitario-1 (PTTG-1) es un oncogén recientemente descubierto que sirve como marcador de malignidad en múltiples neoplasias endocrinas y cuya función es la transactivación de genes, transformación celular, angiogénesis, apoptosis, reparación de DNA, inestabilidad genética y actividad mitótica, regulando así la mitosis celular por lo que su sobre expresión conlleva a la

formación tumoral en ratones y está sobre expresado en los adenomas hipofisarios.

8,9

EPIDEMIOLOGÍA, FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA HIPÓFISIS Y FISIOPATOLOGÍA DE LOS TUMORES HIPOFISIARIOS

Los adenomas hipofisarios que exceden los 10 milímetros se denominan macroadenomas y aquellos que miden menos de 10 milímetros son microadenomas; la mayoría de los adenomas son microadenomas con una prevalencia estimada de 16.7% (14.4% en autopsias y 22.5% en estudios imagenológicos) y en la mayoría de las veces son diagnosticados incidentalmente con estudios imagenológicos por cefalea. Representan la tercera causa de tumores encefálicos luego de gliomas y hemangiomas.^{9, 10}

No existe predilección por razas, los adenomas secretores de prolactina son más frecuentes en mujeres en edad fértil ya que se acompañan de anomalías como la amenorrea o galactorrea; estos tumores pueden afectar a todas las edades, pero la incidencia es mayor entre la tercera y sexta década de vida, presentándose en niños en menos del 10%.¹¹

La glándula hipófisis forma parte del eje hipotalámico – hipofisario y su adecuado conocimiento anatómico es fundamental para entender su patología. Controla la mayoría de las funciones hormonales y se encuentra en el piso del cerebro en el interior de la fosa del esfenoides llamada silla turca. Está anatómica y funcionalmente conectada al cerebro por el tallo hipofisario y separada del espacio subaracnoideo por el diafragma selar. Tiene 2 lóbulos separados por la pars

intermedia, el lóbulo anterior que ocupa dos terceras partes llamado adenohipófisis, en donde se secreta adenocorticotropa (ACTH 20%), tirotrona (TSH 5%), hormona foliculo estimulante (FSH 5%), luteinizante (LH 5%) y en alas laterales en donde se secretan las hormonas de crecimiento (GH 50%) y prolactina (PRL 15%).¹² Por su parte, el lóbulo posterior o neurohipófisis contiene axones de las neuronas del hipotálamo que se conectan a través del tallo hipofisario, considerada extensión del sistema nervioso central y conformada por células entrelazadas que liberan vasopresina (que regula hemostasia del agua) y oxitocina (interviene en el parto y lactancia).¹³

Los pacientes con adenomas hipofisarios pueden estar asintomáticos y ser diagnosticados incidentalmente con la realización de tomografías o resonancias magnéticas como parte del estudio de otra patología o pueden presentar síntomas relacionados con el efecto de masa del tumor o alteraciones hormonales que dependerán de las hormonas afectadas tanto en sobreproducción o deficiencia (funcionantes o no funcionantes); no todos los grupos celulares son sensibles al efecto de masa siendo los somatotropos y gonadotropos los más sensibles y las células corticotropas y tirotropas más resistentes.¹⁴

La sobreproducción hormonal clínicamente puede presentarse como hiperprolactinemia con hipogonadismo, infertilidad, amenorrea y galactorrea; puede deberse a un prolactinoma o como consecuencia de la compresión del tallo hipofisario por otro tumor. Los tumores productores de tirotrona son raros y producen hipertiroidismo secundario con comportamiento agresivo e invasivo. El exceso de hormona de crecimiento se presenta como acromegalia en adultos y

gigantismo en niños, usualmente son macroadenomas. En el caso de gonadotropinomas, estos son asintomáticos y secretan hormona folículoestimulante y luteinizante que son inactivas y generalmente son macroadenomas que conllevan a infertilidad e hipogonadismo. ¹⁵

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LOS TUMORES HIPOFISIARIOS

En orden de frecuencia decreciente los adenomas pueden ser:

- Cromóforos: los más frecuentes, se solían catalogar como no secretores, pero pueden secretar somatotropina, prolactina o tirotrópina.
- Acidófilos (eosinófilos): secretan prolactina, tirotrópina o somatotropina.
- Basófilos: secretan gonadotropinas y corticotropina¹⁵

Esta clasificación es obsoleta porque teniendo en cuenta el origen monoclonal de los adenomas hipofisarios, no permite estratificar adecuadamente a los tumores según la producción hormonal lo cual dificulta el tratamiento adecuado por lo que se recomienda la ampliación del estudio con inmunohistoquímica. ^{6,8}

CLASIFICACIÓN DE LOS ADENOMAS SEGÚN LA SUSTANCIA QUE SECRETAN

a) Tumores funcionantes de la adenohipófisis: aproximadamente el 70% de los tumores secretan una o dos hormonas que es posible cuantificar en suero y que producen síndromes clínicos definidos. ¹⁵

- Adenoma productor de prolactina (PRL): es el adenoma hipofisario más frecuente representando un tercio de todos los adenomas; actualmente son infrecuentes en series quirúrgicas debido a que su primera opción terapéutica es médica con agonistas dopaminérgicos. La mayoría ocurren en mujeres en edad reproductiva manifestándose con galactorrea – amenorrea. En hombres se manifiesta con impotencia y disminución de libido y al igual que en mujeres post menopaúsicas, clínicamente son silenciosos cobrando importancia clínica, alteraciones visuales u otros a consecuencia del efecto de masa. Valores mayores de 150 ng/ml son diagnósticos y valores inferiores pueden corresponder al efecto gancho que ocasionan otros tumores al interrumpir el flujo de dopamina. Son cromóforos debido al abundante retículo endoplásmico rugoso que muestran a la tinción de hematoxilina y eosina. Su pronóstico se relaciona con el tamaño tumoral, sexo y edad. ^{16,2,11}
- Adenoma productor de hormona de crecimiento: aproximadamente el 10% de todos los tumores hipofisarios producen hormona de crecimiento con la consecuente acromegalia y menos frecuentemente gigantismo; sus

efectos son mediados por el factor de crecimiento insulínico (IGF1). La mayoría de los adenomas productores de GH son densamente acidófilos y difusamente granulados; la respuesta al tratamiento médico con análogos de somatostatina no es tan ominosa como en prolactinomas teniendo como factores predictivos la presencia de GSP y receptores de somatostatina. ^{2,9}

- Adenomas productores de GH y PRL: compuesto por células eosinófilas productoras de GH y células cromóforas productoras de PRL; ambos son acidófilos. ⁹
- Adenoma adrenocorticotrópico (ACTH): adenomas basófilos generalmente microadenomas que comprenden aproximadamente el 10%, son PAS positivo y fuertemente inmunorreactivos a keratina. ¹⁷
- Adenomas plurihormonales: producen combinaciones de aminoácidos hormonales (GH, PRL, ACTH) y glicoproteínas (LH/FSH/TSH, subunidades alfa); la mayoría se asocia clínicamente al desarrollo de acromegalia. ¹⁸

b) Tumores no funcionantes de adenohipófisis

- Adenomas de células nulas: representan el 20% de los adenomas y al ser en su mayoría macroadenomas condicionan síntomas por efecto de masa e hipopituitarismo; histológicamente son cromofóbicos.
- Adenoma secretor de glicoproteínas: incluye los gonadotróficos (FSH/LH); representan hasta el 15% de adenomas secretores de

glicoproteínas y se cree se originan de células esparcidas que secretan FSH o LH, son cromofóbicos positivo.

- Adenoma secretor de tirotropina (TSH): representan menos del 1%, producen hipertiroidismo y la mayoría son macroadenomas invasivos que pueden presentar fibrosis o calcificaciones. ¹⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los tumores hipofisarios corresponden fundamentalmente a desordenes hormonales tanto de hiperfunción como de hipofunción y efecto de masa por compresión de estructuras neurovasculares. Se encuentran como hallazgo incidental en los estudios solicitados por otras patologías neurológicas y finalmente como cuadro súbito de déficit visual, alteración de conciencia y compromiso de pares craneales. ⁵

TRANSTORNOS ENDÓCRINOS

a) Hipersecreción hormonal

El 65% de los adenomas secretan alguna hormona (48% prolactina, 10% somatotropina, 6% corticotropina 1% tirotropina):

- Secretores de Prolactina (PRL): puede producir efecto de masa al tratarse de macroadenomas y son responsables de la cefalea, disminución de campo visual fundamentalmente con hemianopsia bitemporal, hipopituitarismo, neuropatías de nervios craneales oculomotores, manifestaciones

hipotalámicas como alteración del sueño, conducta y alimentación, hidrocefalia por obstrucción del drenaje del líquido cefalorraquídeo a nivel de tercer ventrículo y síndromes por sobreproducción hormonal con amenorrea y galactorrea a mujeres en edad fértil, ginecomastia e impotencia con disminución de la libido en varones (raramente galactorrea).^{6,10}

- Secretores de Somatotropina (GH): el aumento de esta hormona se debe a un adenoma hipofisario en el 95% de los casos, causando en adultos acromegalia expresándose con crecimiento acral y rasgos faciales toscos, prominencia frontal, prognatismo, visceromegalias, macroglosia, hipertrofia laríngea, neuropatías periféricas, hiperhidrosis, letargo, ensanchamiento óseo y en niños gigantismo. Se asocia a patología metabólica como diabetes mellitus, y alteraciones cardiovasculares como la hipertensión arterial, aterosclerosis, cardiomiopatía y cáncer de colon reduciendo su expectativa de vida.²⁰
- Secretores de Corticotropina (ACTH): las manifestaciones clínicas están dadas por obesidad, cara en luna llena, joroba de búfalo, estrías purpúreas y equimosis, piel delgada, depresión, hipertensión arterial, hiperglicemia, diabetes, estados de hipercoagulabilidad, infecciones micóticas, osteoporosis y fracturas vertebrales.²
- Secretores de Tirotropina (TRH): causa hipertiroidismo secundario de origen central, poco común aproximadamente el 1% con incremento en los niveles de ACTH, T3 Y T4.

- Secretores de Gonadotropinas (FSH Y LH): no provocan ningún síndrome clínico definido debido a la inactividad de sus subunidades, sin embargo, en caso de incremento en su tamaño su sintomatología se relacionaría al efecto de masa y su compromiso por compresión de estructuras neurovasculares.

20

b) Hiposecreción hormonal

Se da por compresión de la hipófisis sana a causa de tumores voluminosos, siendo más frecuente en tumores no funcionantes y pueden afectar de manera parcial o total la producción de hormonas. ⁵

EFECTO DE MASA

Este efecto es más característico de los tumores no funcionantes ya que adquieren un tamaño importante antes del diagnóstico y en caso de los tumores hiperfuncionantes es el prolactinoma el que causa mayor efecto de masa seguido por el somatotropinoma. Las manifestaciones de la compresión involucran:

- Quiasma óptico: la pérdida visual es rápida hasta en el 25% de casos o intermitente en el 12.5% y abrupta en el caso de la apoplejía; causa compromiso monocular el que se identifica incidentalmente o con la confrontación visual. En el 75% de casos se identifica campo visual defectuoso, más frecuentemente involucra el cuadrante superior en el 25% de casos, posteriormente se presenta la hemianopsia bitemporal completa o incompleta y si la compresión persiste se llegaría a la amaurosis; el

pronóstico visual es mejor en casos de paciente jóvenes, con adecuada agudeza visual y sin evidencia de palidez del nervio óptico. ^{5,9}

- Cefalea, hasta en el 75% de los casos por el estiramiento de la duramadre del diafragma sellar, de localización retrorbitaria o frontal y algunas veces no guarda relación con el tamaño del tumor. ^{1,3}

- Hidrocefalia, por compromiso del tercer ventrículo al obstruirlo y comprometer la lámina terminalis. ⁵

- Seno cavernoso: puede comprimir los pares craneales oculomotores, con más frecuencia al III par craneal y al trigémino en casos de adenomas invasores causando dolor facial; si lo ocluye proptosis y quemosis. ^{5,2}

- Manifestaciones hipotalámicas, por compresión del hipotálamo causando sueño, alteraciones de la conducta y alimentación. ⁹

EVALUACIÓN

IMAGENOLOGÍA

La resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio de la región selar con secciones multiplanares es el estudio de elección en pacientes con sospecha de adenoma hipofisario ya que permite visualizar lesiones de hasta 3 mm y evaluar tamaño, ubicación, extensión y su relación con estructuras adyacentes para la planeación quirúrgica y diagnóstico diferencial con otras lesiones como meningiomas, craneofaringiomas, quistes de la bolsa de Rathke y metástasis. ^{21,14}

En microadenomas, el 75% son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 y tras la administración de gadolinio el tumor adquiere refuerzo similar a la glándula normal y detecta macroadenomas que miden desde 10 mm hasta 40 mm o más (gigantes); el 80% se extienden supratentorialmente y el 20% hacia otras regiones como el seno cavernoso, dorso selar o seno esfenoidal y pueden evidenciarse hallazgos más heterogéneos por la presencia de sangrado, necrosis o componentes quísticos.

14

La tomografía axial computarizada es una alternativa en casos de contraindicación para RMN o en casos de urgencia como en la apoplejía hipofisaria, se deben realizar cortes finos de región selar y con reconstrucción en cortes coronales; el tumor capta más contraste que la glándula normal y en casos de microadenomas captan menos contraste. ^{1,9}

NEUROOFTALMOLOGÍA

Es necesaria la evaluación por el oftalmólogo antes de la cirugía de manera completa que incluya fondo de ojo para descartar atrofia óptica; la agudeza visual puede estar disminuida en uno o dos ojos, la reacción a la luz puede ser anormal. Así mismo se debe realizar campimetría para detectar cuadrantopsia superior y bitemporal y en caso de lesiones mayores hemianopsia bitemporal o amaurosis. ¹⁰

TRATAMIENTO MÉDICO

Una vez establecido el diagnóstico de adenoma hipofisario, el plan terapéutico puede incluir cirugía, radioterapia y tratamiento médico, pudiendo necesitar más de

uno. En el caso del tratamiento médico, se requiere de ciertos parámetros como son disminución del tamaño tumoral, normalizar la secreción hormonal, persistencia de su efecto en el tiempo, poseer efectos secundarios tolerables además de su disponibilidad y costo. ^{3,9,20} El tratamiento médico propuesto es de acuerdo con el tipo de adenoma funcionante.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía de los tumores hipofisarios tiene su primer registro a inicios del siglo XIX, en 1906 Hernan Schloffer en Austria realizó la primer cirugía pituitaria a través de abordaje transinusal; posteriormente Harvey Cushing empezó a utilizar el abordaje sublabial transesfenoidal y luego de practicarlo se inclinó por los abordajes transcraneales debido a las limitaciones tecnológicas de la época. Por su parte Guiot con el uso del fluoroscopio y Hardy con la introducción del microscopio en la década de los años 70' se realizaron los abordajes transesfenoidales sublabiales; a finales de los años 80' Griffith y Venparem realizaban abordajes endonasales con el uso del retractor transesfenoidal y microscopio quirúrgico. ^{12,14} En los inicios de los años 90' se estandarizó que el procedimiento de elección era la cirugía transesfenoidal en una transición entre el uso habitual del microscopio en favor del endoscopio por la mejor angulación de la visión en sacrificio de la visión binocular que en la actualidad es compensada con pantallas de alta resolución en tres dimensiones. ^{1,12,14}

CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL

La cirugía selar reúne por su complejidad anatómica y potencial morbimortalidad, las características propias de procedimientos en donde el control visual en todas sus maniobras es crítico en especial si se trata de cirugía mínimamente invasiva.^{12,18} El abordaje transesfenoidal microquirúrgico era la técnica de elección como tratamiento quirúrgico de adenomas hipofisarios durante 30 años a través de una incisión en la columela y amplia disección subpericondral; a inicios de los años 90' y desde su aparición evidenció que la técnica endoscópica endonasal con una mínima disección y tracción de la mucosa nasal lograba mayor excéresis tumoral, mayor control de enfermedad y menores complicaciones, a través de los diferentes ángulos de los endoscopios que permitían la mejor exploración de las regiones supraselares y paraselares.^{9,12,14}

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Consta de 3 etapas, el paciente se coloca en posición semisentado:

Nasal: se realiza limpieza de región nasal con yodopovidona e infiltración de la mucosa con adrenalina, se procede a identificar el cornete inferior, el conducto lacrimal, la coana, el septum nasal y el cornete medio el cual se lateraliza previa instilación submucosa de adrenalina en busca del receso esfenoidal entre el techo de la coana y el ostium esfenoidal respetando a la arteria esfenopalatina (rama terminal de la arteria maxilar); se remueve el tabique en su porción posterior en su unión con el rostrum esfenoidal y se retira la pared anterior del seno esfenoidal.

^{9,12,13}

Esfenoidal: dentro del seno esfenoidal se procede a resecar la mucosa e identificar las estructuras óseas del plano esfenoidal, clivus, prominencias ópticas, protuberancias carotideas y el piso selar el cual se identifica en este punto con ayuda de fluoroscopia o con neuronavegación y se abre con gubias o drill.

Selar: se abre la duramadre en “x” y se procede a la resección del tumor con ayuda de curetas, aspiradores y se asegura la hemostasia del lecho tumoral, posteriormente se reconstruye el piso selar con injerto de hueso o cartílago y en caso de fístula de líquido cefalorraquídeo se adjunta injerto de grasa y sellado con pegamento de colágeno.

COMPLICACIONES

La más frecuente o principal es el desarrollo de fístula de líquido cefalorraquídeo hasta en el 5% de casos dado por la mínima invasividad y gran extensión de resección que se puede lograr, sin embargo, permite visualizar directamente la zona de solución de continuidad del diafragma selar permitiendo una mejor reparación y cierre primario del mismo, complementar con drenaje lumbar, diuréticos y reposo.

¹⁶ El sangrado intraselar es infrecuente y se presenta hasta en el 3% en relación a tumor residual que incluso puede predisponer al desarrollo de apoplejía, mala hemostasia y lesión de seno cavernoso; la lesión de la arteria carótida es un evento que puede llegar a ser catastrófico si es que no se toman las medidas inmediatas de oclusión y panarteriografía. Es recomendable tener en cuenta la consistencia del tumor, vascularidad y su relación con las arterias carótidas. ^{24,25}

Otras complicaciones como la diabetes insípida que se presenta hasta en el 25%

de pacientes postoperados y que se torna permanente en el 8% de casos, panhipopituitarismo, sinusitis y molestias como congestión nasal en el 30%, hiposmia en el 15%.²⁶

CIRUGÍA TRANSCRANEAL

Este abordaje está reservado para lesiones supraselares que conforman diagnóstico diferencial con adenomas como los craneofaringiomas, meningiomas, metástasis o que sean tumores hipofisarios de consistencia indurada (hasta en el 5% de casos), en forma de reloj de arena, tumores de más de 4 cm, que presenten patrón complejo de crecimiento con invasión del piso de la fosa craneal media o del seno cavernoso o falla del abordaje transesfenoidal.^{21,22}

Se describen diversos abordajes transcraneales como el Transnasal, interhemisférico, subfrontal, superciliar, supraorbitariolateral, pterional, orbitozigomatico, sin embargo, la ruta quirúrgica la decide el equipo quirúrgico valorando cada caso en particular.^{21, 27}

Al ser tumores más grandes y complejos los que se tratan a través de estos abordajes la incidencia de complicaciones es mayor que en la cirugía transesfenoidal, como por ejemplo alteraciones endocrinológicas (hipotalámicas), déficit visual postoperatorio, en general relacionado a la devascularización del sistema óptico.¹⁹

3. JUSTIFICACIÓN

Los tumores de la región selar en su mayoría provienen de la adenohipófisis, los cuales tienen un comportamiento benigno y estos representan el tercer tumor cerebral más frecuente con un 10 – 15%. Los adenomas hipofisarios son considerados un “reto microquirúrgico” ya que involucran múltiples disciplinas para su diagnóstico y tratamiento por lo que la cirugía es la indicación para la mayoría de los pacientes. En el servicio de neurocirugía del Hospital Juárez de México se realizan estos procedimientos quirúrgicos desde hace muchos años siendo la cirugía transcraneal y los abordajes transesfenoidales los más comúnmente utilizados en colaboración con otros servicios quirúrgicos, así como con ayuda del microscopio y endoscopio en el contexto de cirugía de mínima invasión.

Este tipo de tumores afectan a individuos de todas las edades, pero su incidencia se incrementa entre la tercera y sexta década de la vida, teniendo como principales factores de riesgo la predisposición genética. Dentro del protocolo de estudio de cada paciente con sospecha de adenoma hipofisario, se incluyen estudios imagenológicos como la resonancia magnética nuclear con contraste como estudio de elección, reservando los estudios de tomografía para indicaciones precisas (estudiar las características óseas de la silla turca y en pacientes con marcapaso o claustrofobia), al igual que el examen neuro oftalmológico completo y la evaluación endocrinológica perioperatoria. El abordaje transesfenoidal es el de elección en la gran mayoría de los casos, con excepción de los tumores hipersecretores de prolactina cuya primera opción terapéutica es el tratamiento médico, sin embargo,

en caso de persistencia tumoral importante, se deberá considerar la cirugía transcraneal o resección transesfenoidal dependiendo de la extensión del tumor.

Al ser una patología neuroquirúrgica de relativa frecuencia y de competencia multidisciplinaria resulta importante la descripción de las características epidemiológicas, clínicas y quirúrgicas de los pacientes en los que se realizan dichos procedimientos por lo que la finalidad de este estudio es mostrar un panorama general del abordaje diagnóstico y terapéutico y determinar las características epidemiológicas y clínicas de la población de estudio, el abordaje quirúrgico utilizado dependiendo del tamaño de la lesión, las complicaciones postoperatorias, el diagnóstico anátomo – patológico y la frecuencia de recidiva y reoperación de los pacientes con macroadenomas no funcionantes de hipófisis operados en el servicio de neurocirugía del Hospital Juárez de México de 2019 a 2021.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de macroadenomas de hipófisis no funcionantes en relación con el grado de extensión e invasión y su recurrencia en pacientes operados en el servicio de neurocirugía del Hospital Juárez de México de 2019 a 2021?

5. HIPÓTESIS

Los macroadenomas de hipófisis son neoplasias con alto índice de recidiva; existen varios abordajes que pueden utilizarse, pero para elegir el más adecuado deben valorarse el grado de extensión e invasión del tumor por lo que muchos pacientes

necesitarán más de un procedimiento quirúrgico o radioterapia para controlar la enfermedad. Se estima una alta prevalencia de macroadenomas de hipófisis no funcionantes en relación con el grado de extensión e invasión y su recurrencia en pacientes operados en el servicio de neurocirugía del Hospital Juárez de México de 2019 a 2021.

6. OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la relación entre el grado de extensión e invasión de los macroadenomas no funcionantes de hipófisis y su recurrencia en pacientes operados en el servicio de neurocirugía del Hospital Juárez de México de 2019 a 2021.

ESPECÍFICOS

- Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con tratamiento quirúrgico de macroadenomas no funcionantes de hipófisis operados en el servicio de neurocirugía del Hospital Juárez de México de 2019 a 2021.
- Establecer el abordaje quirúrgico en base al tamaño de los macroadenomas no funcionantes de hipófisis operados en el servicio de neurocirugía del Hospital Juárez de México de 2019 a 2021.
- Conocer la prevalencia de recidiva y re operación de los pacientes con macroadenomas de hipófisis no funcionantes operados en el servicio de neurocirugía del Hospital Juárez

7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal

7.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de macroadenoma no funcionante, ambos sexos, mayores a 18 años que recibieron tratamiento quirúrgico.
2. Expediente clínico disponible y completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de macroadenoma no funcionante que no fueron sometidos a procedimiento quirúrgico para su patología
2. Expedientes incompletos

La muestra de estudio se hizo en base a 41 pacientes de la población total. La población de estudio fueron pacientes de ambos sexos con diagnóstico de macroadenoma no funcionante, mayores a 18 años, del servicio de Neurocirugía del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de enero 2019 a diciembre 2021 que recibieron tratamiento quirúrgico.

DEFINICIÓN DE VARIABLE

VARIABLE	VARIABLE CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Años cumplidos obtenidos por el expediente	Cualitativa ordinal de intervalo de clase Independiente	-18-29 años -30-44 años -45-64 años -Más de 65 años
Sexo	Conjunto de características biológicas que diferencian al macho de la hembra.	Dato obtenido por el sexo registrado en el expediente	Cualitativa Dicotómica Nominal	-Masculino -Femenino
Tipo de abordaje	Vía de acceso quirúrgico, disección específica por medio de la cual se expone un órgano o una estructura en la cirugía	Dato obtenido por el record quirúrgico del expediente	Cualitativa Nominal	1- Transcraneal 2- Endoscópico 3- Sublabial 4- Transnasal microscópico
Grado de extensión	Es el grado de expansión supraselar y paraselar del macroadenoma	Dato obtenido del expediente de acuerdo con la Clasificación de Hardy	Cualitativa politómica ordinal	Extensión supraselar/paraselar 0: Ninguna A: Expansión a cisterna supraselar B: Receso anterior del tercer ventrículo obliterado C: Piso del tercer ventrículo desplazado considerablemente D: Intracraneal E: Dentro del seno cavernoso
Grado de invasión	Es el grado de ocupación del macroadenoma en el seno esfenoidal	Dato obtenido del expediente de acuerdo con la Clasificación de Hardy	Cualitativa politómica ordinal	Invasión 0: Piso de silla intacta I: Silla normal o tumor menor de 10 mm II: Silla aumentada de tamaño, mayor a 10 mm III: Perforación localizada en el piso selar IV: Destrucción difusa del piso selar

Grado de invasión al seno cavernoso	Es el grado de ocupación del macroadenoma en el seno cavernoso	Dato obtenido del expediente de acuerdo con la Clasificación de Knosp	Cualitativa politémica ordinal	-Grado 0 -Grado 1 -Grado 2 -Grado 3 -Grado 4
Resultado post quirúrgico	Reaparición del tumor visto en estudio de imagen posterior a una resección macroscópicament e completa	Dato obtenido por el record quirúrgico del expediente	Cualitativa Dicotómica	1: Recidiva 2: Residual
Número de reintervenciones	Re intervención quirúrgica	Dato obtenido por el record quirúrgico del expediente	Cualitativa politémica ordinal	1: 2 intervenciones 2: 3 intervenciones 3: 4 o más intervenciones
Resultado histopatológico	Resultado anatomopatológico de macroadenoma	Se obtendrá la conclusión del resultado del expediente	Cualitativa dicotómica nominal	1: no productor 2: productor
Debut clínico	Son los primeros Signos y síntomas que presentaron los pacientes con diagnostico de macro adenomas no funcionantes	Se obtendrá de la historia clínica del expediente	Cualitativa politémica nominal	1: alteraciones visuales 2: hidrocefalia 3: cefalea 4: convulsiones 5: alteraciones endócrinas 6: hemorragia tumoral

8. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los pacientes seleccionados para el estudio fueron extraídos de una base de datos del servicio de neurocirugía de donde se obtuvo el número de expediente y nombre del paciente que posteriormente se revisaron en archivo del Hospital Juárez de México obteniéndose de cada uno de ellos las siguientes variables: edad, sexo, tipo de abordaje, número de intervenciones, grado de extensión e invasión, recidiva y reoperación. Se tomaron los valores de cada una de las variables y se incluyeron

en la hoja de recolección de datos diseñada en el programa estadístico SPSS y Microsoft Excel 2019. Los datos recabados fueron analizados por el programa estadístico SPSS, obteniendo para cada una de las variables, los datos de incidencia, prevalencia y su relación con otras variables.

9. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los datos fueron tabulados en el programa Microsoft Excel 2019, además del uso del programa SPSS para la realización de cuadros y gráficos dependiendo de las variables estudiadas. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva en base a frecuencias y porcentajes y medidas de tendencia central (promedio y DS).

10. RECURSOS

HUMANOS

Autor: Dr. Francisco David Cedeño Reyes

Asesor: Dr. Arturo Ayala Arcipreste/ Dr. Rafael Mendizábal Guerra

MATERIALES

Equipos: 1 computadora

Insumos para recolección y procesamiento de datos: formularios impresos, papel bond, plumas, carpetas.

Paquete estadístico y software de SPSS versión 19 y Microsoft Excel 2019.

Personal: 1 persona que llevó a cabo la recopilación de datos obtenidos de los

expedientes clínicos del archivo del Hospital Juárez de México.

Material: Expedientes del archivo clínico del Hospital Juárez de México, estudios de laboratorio revisados del sistema SofiLab del Hospital Juárez de México

11. ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización de la investigación se efectuó un estudio retrospectivo en el que no se hizo ninguna intervención con los pacientes, ni cambios que pudieran repercutir en la evolución de la enfermedad o tratamientos, además que la información obtenida se utilizó de forma confidencial sin afectar la integridad de los pacientes. Por ello es un estudio sin riesgo para el sujeto de estudio.

12. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Sin procedimientos de riesgo para la población en estudio.

13.RESULTADOS:

Se revisaron 41 expedientes de pacientes que fueron sometidos a cirugía de macroadenoma, observando una media de edad de 48.8 ± 12.9 años, con una mínima de edad de 27 años, máximo de 78 años, predominando el grupo de 30 a 49 años en un 36.6% (n=15), sexo masculino con 58.5% (n=24). **Tabla 1.**

Tabla 1. Variables demográficas

Variable		n	%
Edad			
18-29 años		5	12.2
30-49 años		15	36.6
50-69 años		11	26.8
70 años o más		10	24.4
Media	Mínimo	Máximo	DE
48.8	27	78	12.9

En cuanto al número de intervenciones quirúrgicas, el 63.4% (n=26) de los pacientes fueron sometidos a 2 cirugías. De acuerdo con el abordaje el 70.7% (n=29) llegaron a realizárseles un abordaje transcraneal, en el 85.4% (n=35) un abordaje endoscópico, en el 7.3% (n=3) un abordaje Sublabial y en un 19.5% (n=8) un abordaje microscópico. **Tabla 2.**

Tabla 2. Intervenciones y abordajes

Variable	n	%
Número de intervenciones		
2 intervenciones	26	63.4
3 intervenciones	13	31.7
4 o más intervenciones	2	4.9
Abordaje transcraneal		
Si	29	70.7
No	12	29.3
Abordaje endoscópico		
Si	35	85.4
No	6	14.6
Abordaje sublabial		
Si	3	7.3
No	38	92.7
Abordaje microscópico		
Si	8	19.5
No	33	80.5

En el número de intervenciones de acuerdo con el abordaje, se observó que el 46.3% (n=19) presentaron una cirugía con dicha técnica; el 58.5% (n=24) presentaron una cirugía con la técnica de endoscopia; el 7.3% (n=3) una intervención con la técnica sublabial y en un 17.1% (n=7) por lo menos una intervención con el abordaje microscópico. **Tabla 3.**

Tabla 3. Número de intervenciones de acuerdo con el abordaje

Variable	n	%
Abordaje transcraneal		
0 intervenciones	12	29.3
1 intervención	19	46.3
2 intervenciones	8	19.5
3 intervenciones	2	4.9
Abordaje endoscópico		
0 intervenciones	6	14.6
1 intervención	24	58.5
2 intervenciones	10	24.4
3 intervenciones	1	2.4
Abordaje sublabial		
0 intervenciones	38	92.7
1 intervención	3	7.3
Abordaje microscópico		
0 intervenciones	33	80.5
1 intervención	7	17.1
2 intervenciones	1	2.4

De acuerdo con la invasión al seno cavernoso, se observó que el 53.7% (n=22) presentaba un Grado 4 de acuerdo con la Clasificación de KNOSP; en cuanto con la Clasificación de Hardy en el rubro de invasión se encontró que el 68.3% (n=28) contaba con un Grado IV, mientras que en la extensión el 56.1% (n=23) un grado E; predominando la combinación de IV-E en un 51.2% (n=21). **Tabla 4.**

Tabla 4. Extensión e invasión del microadenoma

Variable	n	%
KNOSP		
Grado 1	2	4.9
Grado 2	6	14.6
Grado 3	11	26.8
Grado 4	22	53.7
Invasión de Hardy		
Grado II	3	7.3
Grado III	10	24.4
Grado IV	28	68.3
Extensión de Hardy		
B	3	7.3
C	12	29.3
D	3	7.3
E	23	56.1
Clasificación de Hardy		
II-B	1	2.4
II-C	1	2.4
II-E	1	2.4
III-B	2	4.9
III-C	6	14.6
III-D	1	2.4
III-E	1	2.4
IV-C	5	12.2
IV-D	2	4.9
IV-E	21	51.2

En el resultado de las intervenciones quirúrgicas se observó que el 51.2% (n=21) fue recidiva tumoral, con un resultado histopatológico de macroadenoma no funcionante en el 100% (n=41). **Tabla 5.**

Tabla 5. Resultados postquirúrgicos

Variable	n	%
Resultado postquirúrgico		
Residual	20	48.8
Recidiva	21	51.2
Resultado histopatológico		
No funcionante	41	100

En cuanto a los signos y síntomas primarios con los que debutaron los pacientes intervenidos, se observó que el 68.3% (n=28) debutaron con alteraciones visuales.

Tabla 6.

Tabla 6. Signos y síntomas primarios de debut

Variable	n	%
Signos y síntomas		
Alteraciones visuales	28	68.3
Hidrocefalia	3	7.3
Cefalea	5	12.2
Convulsiones	2	4.9
Síntomas endócrinos	2	4.9
Hemorragia tumoral	1	2.4

ANÁLISIS BIVARIADO:

En relación del número de abordajes transcraneales con el número de intervenciones quirúrgicas se observó que los pacientes que fueron sometidos a 2 intervenciones el 53.8% (n=14) presentó un abordaje transcraneal; a los que se les realizaron 3 intervenciones el 38.5% (n=5) se presentó en pacientes que tuvieron 1 abordaje transcraneal y un 38.5% (n=5) en 2 abordajes transcraneales; mientras que en 4 intervenciones se observó que el 100% (n=2) presentaron 3 abordajes transcraneales, presentando una p de 0.000. En relación del número de abordajes endoscópicos con el número de intervenciones quirúrgicas se observó que los pacientes que fueron sometidos a 2 intervenciones el 61.5% (n=16) presentó un abordaje endoscópico; a los que se les realizaron 3 intervenciones el 46.2% (n=6) se presentó en pacientes que tuvieron 1 endoscópico; mientras que en 4 intervenciones se observó que el 100% (n=2) presentaron 1 abordajes endoscópico, presentando una p de 0.656. En relación del número de abordajes sublabial con el número de intervenciones quirúrgicas se observó que los pacientes que fueron sometidos a 2 intervenciones el 88.5% (n=23) presentó un abordaje sublabial; a los que se les realizaron 3 intervenciones el 100% (n=13) no fueron sometidos a abordaje sublabial; mientras que en 4 intervenciones se observó que el 100% (n=2) no fueron sometidos a abordaje sublabial, presentando una p de 0.393. En relación del número de abordajes microscópicos con el número de intervenciones quirúrgicas se observó que los pacientes que fueron sometidos a 2 intervenciones el 84.6% (n=22) no fueron sometidos a un abordaje microscópico; a los que se les realizaron 3 intervenciones el 69.2% (n=9) no fueron sometidos a un abordaje microscópico; mientras que en 4 intervenciones se observó que el 100% (n=2) no

presentaron abordaje microscópico, presentando una p de 0.530. **Tabla 7.**

Tabla 7. Relación del tipo de abordaje con el número de intervención

Variable	2		3		4		p
	intervenciones	intervenciones	intervenciones	intervenciones	intervenciones	intervenciones	
	n	%	n	%	n	%	
Abordaje transcraneal							
0 intervenciones	9	34.6	3	23.1	0	0	.000
1 intervención	14	53.8	5	38.5	0	0	
2 intervenciones	3	11.5	5	38.5	0	0	
3 intervenciones	0	0	0	0	2	100	
Abordaje endoscópico							
0 intervenciones	4	15.4	2	15.4	0	0	.656
1 intervención	16	61.5	6	46.2	2	100	
2 intervenciones	6	23.1	4	30.8	0	0	
3 intervenciones	0	0	1	7.7	0	0	
Abordaje sublabial							
0 intervenciones	23	88.5	13	100	2	100	.393
1 intervención	3	11.5	0	0	0	0	
Abordaje microscópico							
0 intervenciones	22	84.6	9	69.2	2	100	.530
1 intervención	4	15.4	3	23.1	0	0	
2 intervenciones	0	0	1	7.7	0	0	

En relación de la extensión del macroadenoma con el número de intervención se analizó que los pacientes sometidos a 2 intervenciones presentaron el 50% (n=13) una invasión del seno cavernoso en la escala de KNOSP Grado 4, los que fueron sometidos a 3 intervenciones se observó que el 61.5% (n=8) una invasión del seno cavernoso en la escala de Hardy Grado 4; mientras que los sometidos 4

intervenciones presentaron el 50% (n=1) un Grado 2 y el 50% (n=1) un Grado 4. En relación a la escala de Hardy vecina con el número de intervención se analizó que los pacientes sometidos a 2 intervenciones presentaban 38.5% (n=10) un grado IV-E, con igual preponderancia en los que fueron sometidos a 3 y 4 intervenciones 69.2% (n=2) y 100 % (2) respectivamente. **Tabla 8.**

Tabla 8. Relación de la extensión e invasión con el número de intervención

Variable	2		3		4		p
	intervenciones	intervenciones	intervenciones	intervenciones	intervenciones	intervenciones	
	n	%	n	%	n	%	
KNOSP							
Grado 1	0	0.0	2	15.4	0	0.0	.123
Grado 2	3	11.5	2	15.4	1	50.0	
Grado 3	10	38.5	1	7.7	0	0.0	
Grado 4	13	50	8	61.5	1	50.0	
Invasión de Hardy							
Grado II	3	11.5	0	0.0	3	7.3	.365
Grado III	8	30.8	2	15.4	10	24.4	
Grado IV	15	57.7	11	84.6	24	68.3	
Extensión de Hardy							
B	2	7.7	1	7.7	0	0.0	.671
C	10	38.5	2	15.4	0	0.0	
D	2	7.7	1	7.7	0	0.0	
E	12	46.2	9	69.2	2	100	
Clasificación de Hardy							
II-B	1	3.8	0	0.0	0	0.0	.979
II-C	1	3.8	0	0.0	0	0.0	
II-E	1	3.8	0	0.0	0	0.0	
III-B	1	3.8	1	7.7	0	0.0	

III-C	5	19.2	1	7.7	0	0.0
III-D	1	3.8	0	0.0	0	0.0
III-E	1	3.8	0	0.0	0	0.0
IV-C	4	15.4	1	7.7	0	0.0
IV-D	1	3.8	1	7.7	0	0.0
IV-E	10	38.5	9	69.2	2	100

14. DISCUSIÓN

Los adenomas hipofisarios, son comunes y comprenden aproximadamente un tercio de todos los tumores intracraneales. Los adenomas hipofisarios no funcionantes, son los adenomas hipofisarios más comunes. Aunque generalmente benignos, los adenomas hipofisarios no funcionantes representan desafíos terapéuticos debido a su ubicación cercana al quiasma y los nervios ópticos, y la proximidad a la glándula pituitaria, las alternativas terapéuticas son la cirugía y la radiación. Los adenomas hipofisarios no funcionantes son clasificados según diferentes modalidades, pero no existen marcadores fiables de agresividad que orienten al clínico en el seguimiento de estos pacientes.

En los resultados del trabajo se pudo apreciar que variables como la edad, el volumen tumoral, y la extensión al seno cavernoso, contribuyen como factores que afectan la recurrencia posoperatoria en pacientes con diagnóstico de macro adenoma no funcionales, con una media de 48 años de edad en nuestro estudio en el análisis univariado, lo que coincide con las investigaciones publicadas en el año 2021 por Venkatram Subramanian, Joseph M. Pappachan y col.²⁸ (2021) donde concluyen que la edad más joven, es un predictor de recurrencia. Solo la edad más

joven, el volumen del tumor y la extensión del seno cavernoso bilateral fueron estadísticamente significativos en el análisis univariado de riesgo de recurrencia tumoral. En el análisis multivariado de Cox, solo la edad permaneció estadísticamente significativa, mientras que la covaria el volumen tumoral y la extensión del seno cavernoso ya no fueron estadísticamente significativos. Respecto a la invasión del seno cavernoso, el 57,3% de los pacientes presentaron invasión grado IV en la escala de Knosp al seno cavernoso, comparado con Algunos estudios que han encontrado que la invasión del seno cavernoso es predictiva de recurrencia futura de macro adenomas no funcionantes, como lo publicó G. Soto-Ares y col.²⁹ (2002).

Los patrones de crecimiento tanto extensión e invasión en la periferia de la región selar, encontramos 10 combinaciones en la Clasificación de Hardy, en el rubro de invasión se encontró que el 68.3% (n=28) contaba con un Grado IV, mientras que en la extensión el 56.1% (n=23) un grado E; predominando la combinación de IV-E en un 51.2% (n=21). Lo que lo comparamos con el estudio Noruego publicado por Kristin Astrid Øystese y col.³⁰ (2016) donde concluyen que la invasión al seno cavernoso, tiene mayor importancia que la extensión e invasión supra e infraselar, ya que estos tumores son clínicamente silentes con diagnostico tardíos. La tasa de progresión es difícil de estimar en base a su extensión/invasión en el momento del diagnóstico, refieren que algunos macro adenomas no funcionantes muestran un crecimiento lento y requieren un tiempo de observación prolongado, mientras que otros actúan de manera más agresiva e invaden las estructuras vecinas, por lo que

requieren una intervención neuroquirúrgica rápida para prevenir el deterioro a largo plazo del campo visual o la deficiencia hipofisaria.

Los macro adenomas no funcionantes se manifiestan clínicamente tarde en el desarrollo, en el momento en que causan un efecto de masa en el tejido circundante lo que condiciona la deficiencia visual, y cefalea. En nuestro estudio, el 68.3% (n=28) de los pacientes estudiados, debutaron con alteraciones visuales, seguido de la cefalea como síntomas preponderantes en el debut de la patología estudiada, esto es consistente con otros estudios como el publicado por, G. Vargas, B. González y col.³¹ (2015) donde en 485 pacientes estudiados la anomalía del campo visual es el síntoma de presentación en el 87 % de los pacientes y cefalea en el 66%.

En los pacientes que presentaron recurrencia de macro adenomas no funcionantes se observó que el 51.2% (n=21) fue recidiva tumoral, y un 48% de los pacientes estudiados fueron secundarios a residual tumoral, lo que contrasta sobre todo con la progresión residual, con el estudio retrospectivo a 10 años, publicado por Liang Lv, Senlin Yin y col.³² (2018) este estudio refiere que la recurrencia más que el crecimiento residual es quien lidera la reaparición de estos tumores, utilizan dos términos: recidiva tumoral y progresión residual 48 (37,2%) y 29 (25,0%), pacientes, respectivamente. El estudio chino determinó grado de resección quirúrgica se determinó mediante exámenes de resonancia magnética dentro de los 3 días y 3 meses después de la cirugía inicial, lo que es considerado una buena práctica clínica, aunque poco realista prospectivamente en el sistema de salud de la población estudiada.

De acuerdo con el abordaje en el 85.4% (n=35) llegaron a realizárseles un abordaje endoscópico trans esfenooidal, esto es comparables con resultados publicados en muchos estudios como por ejemplo; J.H. Kim y col.³³ (2018) y F. Langlois y col.³⁴ (2017) donde refieren que Respecto al beneficio del abordaje transesfenoidal: las pautas del manejo se basan en gran medida en la evidencia del beneficio de la citorreducción transesfenoidal de varios estudios observacionales debido a la relativa escasez de ensayos controlados aleatorios de buena calidad. Dado que los resultados quirúrgicos inmediatos y a largo plazo dependen de la experiencia del centro y del cirujano, Varios factores como el tamaño del tumor, la invasión local, las características histológicas, la completitud de la resección del tumor durante la cirugía transesfenoidal, la cantidad de residuo posoperatorio se encontraron que influyen en la recurrencia del tumor en estudios previos.

En relación del número de abordajes transcraneales con el número de intervenciones quirúrgicas se observó que los pacientes que fueron sometidos a 2 intervenciones el 53.8% (n=14) presentó un abordaje transcraneal; a los que se les realizaron 3 intervenciones el 38.5% (n=5) se presentó en pacientes que tuvieron 1 abordaje transcraneal y un 38.5% (n=5) en 2 abordajes transcraneales; mientras que en 4 intervenciones se observó que el 100% (n=2) presentaron 3 abordajes transcraneales, presentando una p de 0.000. El abordaje transcraneal fue el único abordaje que mostro una p significativa, en todos los estudios se sugiere la vía endoscópica para este tipo de tumores ya que el principal objetivo radica en la citorreducción y descompresión del quiasma y nervio óptico, como lo describe la publicación de Venkatram Subramanian y col.²⁸

15. CONCLUSIONES:

La investigación realizada determina la prevalencia de macro adenomas no funcionantes y que si bien algunos factores, como características epidemiológicas y clínicas determinan la recurrencia de estos tumores, fue la edad del paciente al momento del diagnóstico lo que se relacionó con la recurrencia del macro adenoma no funcionantes, pese a que la alteración óptica fue preponderante no determina la recurrencia de los macro adenomas hipofisarios. Mientras que otros factores como las características patológicas determinan directamente la recurrencia de estos tumores prevalentes en la región selar.

Lo anterior permite desechar la hipótesis planteada ya que el grado de invasión, extensión, características epidemiológicas y clínicas, no son directamente los responsables por ellos mismos de la recurrencia de los macroadenomas hipofisarios, sino las características patológicas de estos tumores, quedando demostrada su prevalencia.

Se estableció que el abordaje que mejores resultados mostro, respecto al tamaño de la lesión fue el endoscópico transesfenoidal, cumpliendo los objetivos de citorreducción tumoral y descompresión de estructuras nerviosas.

La prevalencia de los macro adenomas de hipófisis no funcionantes, es cuatro veces mayor que la reportada previamente, lo que sugiere que los tumores tienen una carga importante en el Sistema de Salud. Por lo tanto, se necesita una distribución óptima de recursos tanto para la atención clínica como para las actividades de investigación con el objetivo de mejorar el resultado para estos pacientes.

Un desafío importante en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes es que no parece haber una correlación confiable entre la caracterización radiológica o histológica de los tumores, el abordaje quirúrgico y el curso clínico, respecto a lo publicado.

Ya que estos tumores, como se ha demostrado en el estudio son agresivos se debe de disponer de criterios específicos que definan el concepto de “agresividad” en los tumores hipofisarios, y Establecer un plan de acción frente a ellos.

La clasificación de la OMS de 2004 estratificaba 3 subcategorías de adenomas hipofisarios en función de la agresividad de su comportamiento: adenoma típico, adenoma atípico y carcinoma. Definía el adenoma atípico sobre la base de criterios exclusivamente patológicos: elevado índice mitótico, un índice de proliferación Ki-67 superior al 3% y una tinción intensa para p53. Durante los 10 años posteriores se demostró que estos criterios eran insuficientes al no poder establecerse su significado pronóstico. Consecuentemente, la clasificación de la OMS 2017 excluyó el subtipo adenoma atípico. Pero admitió la existencia de tumores hipofisarios de elevado riesgo y mantuvo la recomendación de la determinación de marcadores de proliferación tumoral como indicadores de agresividad.

La predicción de la recurrencia de este tipo de tumores así como su tratamiento es dependiente de trabajo mancomunado un grupo multidisciplinario (Neurocirugía, neuro-oncología, neuro-radiología, neuro-patología, radioterapia, endocrinología), y la utilización de una clasificación que valore; Tanto los factores patológicos, como las características clínicas, invasividad, tamaño del tumor y resultados

postoperatorio (recidiva/residual) ya que son predictores significativos para la supervivencia libre de recurrencia/progresión.

16. ANEXOS.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES							RESPONSABLES
	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	
Elaboración y entrega de diseño de estudio	X	X					Autor
Fundamento Teórico		X					Autor
Recolección de Datos			X	X	X		Autor
Tabulación de Datos					X	X	Autor
Informe Final						X	Autor y Colaboradores

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"PREVALENCIA DE MACROADENOMAS NO FUNCIONANTES DE HIPÓFISIS EN RELACIÓN CON EL GRADO DE EXTENSIÓN E INVASIÓN Y SU RECURRENCIA EN PACIENTES OPERADOS EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE 2019 A 2021"

Datos del paciente

Nombre:	Edad:	Sexo: (F) (M)
N. expediente	Fecha:	

Tipo de abordaje

1. Transcraneal

2. Endoscópico

3. Sublabial

4. Transnasal microscópico

Número de intervenciones

Grado de extensión e invasión (Clasificación de Hardy Vezcina)

Extensión supraselar		Extensión paraselar		Invasión	
0: Ninguna		D: Intracraneal		Piso de la silla intacta	
A: Expansión a cisterna supraselar		E: Dentro del seno cavernoso		I: Silla normal o tumor menor de 10 mm	
B: Receso anterior del tercer ventrículo obliterado				II: Silla aumentada de tamaño mayor a 10 mm	
C: Piso del tercer ventrículo desplazado considerablemente				III: Perforación localizada en el piso selar	
				IV: Destrucción difusa del piso selar	
Recidiva					
Reoperación					

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Rojas D. Manejo de los Tumores de Hipófisis. Revista Médica Clínica Las Condes, 2017; 28 (3): 409 – 419.
2. Vaughan T, et al. Técnicas Quirúrgicas Operatorias. Cap. 16: Tumores Pituitarios y Parapituitarios: Evaluación Multimodal de Lesiones Pituitarias. Vol 1, Editorial Amolca 2017, pp 192 -280.
3. Mitchel S. Berger and Michael D. Pradas. Textbook of Neurooncology. Chapter 47: Pituitary Adenoma, El Sevier 2005, pp 351- 356.
4. Greenberg M. Manual de Neurocirugía: Tumores Hipofisarios. Ediciones Journal 2da Edición Tomo II 2013. pp 617 – 679.
5. Gonzales-Portillo M. Texto de Cirugía de UNMSM: Capt Tumores de Hipófisis. Vol 1. 2002.
6. Perry A. Practical Surgical Neuropathology. Chapter 18: Pituitary Adenoma. Editor Churchill Livingstone 2010; pp 371 – 412.
7. Fajardo-Montañana C et al. Mutaciones del AIP en desordenes Hipofisarios familiares y esporádicos. Endocrinolo Nutr 2009; 56: 353 – 387.
8. Hernández Y. Patogenia de los Tumores Hipofisarios Rev. Cubana de Endocrinología 1998; 9: 72 – 80.

9. Aghi M, Blevins L. Neurosurgery Clinics of North América: Management of Pituitary Tumours, Edit El Sevier. Oct 2012; 123 (4): 601 – 620.

10. López–Arbolay O, Morales-Sabina O, Gonzales-Gonzales JL, Valdés-Lorenzo N. Cirugía Transeptoefenoidal en Adenomas Hipofisarios productores de prolactina. Neurocirugía, 2006; 17 (3): 1-8.

11. Regal M. Epidemiología del Hipotuitarismo y Tumores Hipofisarios, Med Clin 2002; 119:345 – 50

12. Adams y Victor. Principos de Neurologia. Cap 27: Hipotálamo y Transtornos Neuroendocrinos. pag 536 – 538

13. Guinto-Balanzar G, López-Felix B, Cohn-Zurita F, Pérez-Pérez V, Nettel-Rueda B, Domínguez-Cortinas F. Macroadenomas de Hipófisis un reto Neuroquirúrgico. Cirugía y Cirujanos 2003; 71:350 – 358.

14. Gonzales-Gonzales JL, López-Arbolay O. Cirugía Transnasal Transesfenoidal Endoscópica en afecciones de la Región Selar. Neurocirugía, 2005; 16 (2).

15. López O, Gonzales J, Valdez N, Morales O. Abordajes Transesfenoidales: Primera Opción para Lesiones de la región Selar con criterio Quirúrgico. Revista Cubana de Neurocirugía, 2004; 15 (3).

16. Apuzzo M. Surgery of the Third Ventricle Second Ed Lippincott Williams and Wilkins 1998; pp 161 – 162

17. Campero A. Macroadenoma de Hipófisis con extensión supraselar: resultados quirúrgicos de 30 casos por vía endonasal transesfenoidal, Jornal Brasileiro de Neurocirurgia, 2007; 18(3): 23 – 29.

18. Ajler P, et al. Cirugía Transnasal Endoscópica para Tumores de Hipófisis. Surgcal Neurology International, 2012; 3(supl 6): 389 – 394.

19. Almeida J, Larsen A, Rincon-Torella J, Karsorn L, Chauchana y Alfredo Quiñones Hinojosa. Atlas Audiovisual de Neurocirugía. Capt 24: Adenoma Hipofisario, Editorial Amolca 2018; pp 156 – 160.

20. Becker P. Tratamiento Médico de Tumores Hipofisarios, Revista Médica Clínica las Condes 2013; 24(5): 742 – 747.

23. Palacios E. Neurorradiología. Diagnóstico de Procesos Selares e Hipotalámicos. 1ra edición. Ed Journal, Buenos Aires 2010; pp 199- 210.

24. Gómez-Amador JL, Martínez-Anda J, Morales-Martínez J, De La Llata-Segura C, Barges-Coll J, Martínez-Manrique J. Management of Complications in Endoscopic Endonasal Surgery for Pituitary Adenomas. Journal of Neurology Disorders, 2015; 3.

25. Sandoval J, Flores-Cardenas F, Vargas C. Complicaciones del Abordaje Endonasal Directo Transesfenoidal en el Manejo de Adenomas Hipofisarios. Neurocirugía, 2007; 18(6): 485-491.

26. Chipana S, Gonzales-Portillo M. Comparación entre abordaje transesfenoidal sublabial y transesfenoidal endonasal directo en cirugías de Tumores hipofisarios. Diagnóstico, 2009; 48 (2).

27. Sughure M, Teo Ch. Cirugía del Cerebro Mínimamente Invasiva. Capt 7: Cirugía Endonasal y su actual papel en los paradigmas de la Neurocirugía, Editorial Amolca, 2017; pp 80 – 83.



Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	13	JULIO	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
No. de Registro del área de protocolos	Si	X	No	Número de Registro	HJM249/21-R
Título del Proyecto PREVALENCIA DE MACROADENOMAS NON FUNCIONALES DE HIPOFISIS EN RELACIÓN CON EL GRADO DE EXTENSIÓN E INVASIÓN Y SU RECURRENCIA EN PACIENTES OPERADOS EN EL SERVICIO NEUROCIROLOGIA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE 2019 A 2021					
Nombre Residente	FRANCISCO DAVID CEDEÑO REYES				
Director de tesis	ARTURO AYALA ARCIPRESTE / RAFAEL MENDIZABAL GUERRA				
Director metodológico					
Ciclo escolar que pertenece	2021-2022	ESPECIALIDAD	NEUROCIROLOGIA		
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)					
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGSCAN	PORCENTAJE	1%	
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO		
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO		
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO		
RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO		
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO		
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI	X	NO		
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
Si	X	Comentarios			
No					

VoBo. SURPROTEM/DIRECCIÓN
DE INVESTIGACIÓN