

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL ESCUELA ANTONIO LENIN FONSECA
SERVICIO NACIONAL DE NEUROCIRUGÍA



Tesis para optar al título de especialista en neurocirugía

Evolución de los pacientes con adenomas de hipófisis operados a través de un abordaje endonasal en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de enero 2018 a diciembre 2019.

Autor:

Dr. Early Yamil Céspedes Reynosa
Médico residente de neurocirugía

Tutor:

Dr. Rolando Hernández Olivas

Managua, Nicaragua 11 de febrero del 2020

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios, mis padres y esposa.

Agradecimientos

iii

Agradezco en primer lugar a Dios, que me dio la oportunidad de progresar en mi formación como médico.

Agradezco a mi familia por haberme apoyado a cumplir todas mis metas

Agradezco al Dr. Rolando Hernández quien me apoyó con este trabajo de investigación

Agradezco a todos mis maestros del Hospital Antonio Lenin Fonseca quienes participaron en mi formación.

Los adenomas de hipofisis representan aproximadamente el 10% de los tumores del sistema nervioso central. Se realizó un estudio retrospectivo de corte transversal en el servicio Nacional de Neurocirugía que incluyó a 32 pacientes operados a través de la ruta transesfenoidal en el periodo comprendido de enero del 2018 a diciembre del 2019. Se pretendió conocer las características de los pacientes en el estudio, principales síntomas al ingreso, clasificar el tumor según extensión extrasellar e invasión al seno cavernoso, grado de resección y las complicaciones del procedimiento. La mayoría de los pacientes en el estudio fueron del sexo masculino entre la tercera y cuarta década de vida, los principales síntomas al ingreso fueron cefalea y déficit de la agudeza visual. El 90% de los tumores fueron clasificados como macroadenomas y el grupo principal según Hardy Wilson corresponde al grado II B, el 90% de estos presentaron algún grado de invasión al seno cavernoso. En el 69% de los casos se alcanzó un porcentaje de resección superior al 75%. Las principales complicaciones fueron la fístula de líquido cefalorraquídeo y la diabetes insípida. Con el abordaje endonasal se alcanzó un alto grado de resección tumoral con pocas complicaciones y tiempo hospitalario corto. Es necesario que se realice de manera rutinaria a todos los pacientes el perfil hormonal antes y después de la cirugía para el seguimiento de los pacientes, perfeccionamiento en la técnica quirúrgica para disminuir la incidencia de fístulas en el postquirúrgico.

Palabras clave: adenoma de hipófisis, cirugía transesfenoidal, complicaciones.

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN.....	iv
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES.....	3
III. JUSTIFICACION.....	5
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
V. OBJETIVOS.....	7
5.1. Objetivo General:.....	7
5.2. Objetivos específicos:.....	7
VI. MARCO TEORICO.....	8
6.1. Introducción.....	8
6.2. Anatomía	8
6.3. Epidemiología	12
6.4. Clasificación de los tumores de hipófisis	13
6.4.1. <i>Presentación clínica y actividad secretoria</i>	14
6.4.2. <i>Clasificación patológica</i>	27
6.4.3. <i>Clasificación genética de los tumores pituitarios</i>	29
6.4.4. <i>Clasificación por neuroimagen</i>	29
6.5. Presentación clínica	32
6.5.1. <i>Estados por exceso hormonal</i>	33
6.5.2. <i>Insuficiencia pituitaria</i>	34
6.5.3. <i>Efecto de masa</i>	34
6.5.4. <i>Apoplejía hipofisiaria</i>	37
6.5.5. <i>Incidentalomas</i>	39
6.6. Evaluaciones y diagnostico.....	40
• <i>Evaluaciones endocrinas</i>	41

6.7. Manejo quirurgico.....	42vi
1.1.1. Indicaciones y objetivo de la cirugía	43
1.1.2. Abordaje transfenoidal	44
1.1.3. Abordaje transcraneal	50
6.8. Complicaciones	51
6.8.1. Complicaciones rinosinuales	51
6.8.2. Compromiso visual	52
6.8.3. Lesión vascular.....	52
6.8.4. Fistulas de líquido cefalorraquídeo	52
6.8.5. Disfunción hipofisiaria	53
6.8.6. Lesión hipotalámica	53
6.9. Radioterapia	54
VII. DISEÑO METODOLOGICO.....	56
7.1. Tipo de estudio	56
7.2. Lugar del estudio.....	56
7.3. Universo.....	56
7.4. Muestra	56
7.5. Criterios de inclusion.....	56
7.6. Criterios de exclusion	57
7.7. Instrumento	57
7.8. Tecnica de recoleccion de datos.....	57
7.9. Procesamiento y analisis de la informacion.....	57
VIII. RESULTADOS.....	58
IX. DISCUSION Y ANALISIS.....	60
X. CONCLUSIONES.....	62
XI. RECOMENDACIONES	63
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
XIII. ANEXOS	67

Anexo 1. Operacionalización de las variables.....	65
Anexo 2. Instrumento de recolección de datos.....	66

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribucion de pacientes según edad.....	70
Tabla 2. Distribucion de pacientes por sexo.....	70
Tabla 3. Driistribucion de pacientes por edad y sexo.....	70
Tabla 4. Tipo de ingreso de los pacientes.....	70
Tabla 5. Sintomas de los pacientes a su ingreso.....	71
Tabla 6. Comorbilidad de los pacientes al ingreso.....	71
Tabla 7. Clasificacion de los tumores según su tamaño en IRM preoperatoria.....	71
Tabla 8. Clasificación de los tumores según Hardy Wilson.....	72
Tabla 9. Clasificacion de los tumores según escala de Knosp.....	72
Tabla 10. Clasificacion de los tumores según su perfil Hormonal.....	72
Tabla 11. Diagnóstico histopatologico de los pacientes operados.....	73
Tabla 12. Distribucion de pacientes según el tiempo quirurgico.....	73
Tabla 13. Distribución de pacientes según perdidas hematicas trasoperatorias.....	73
Tabla 14. Clasificacion según el porcentaje de reseccion en la IRM posoperatoria....	74
Tabla 15. Distribicion de pacientes según las complicacaciones postoperatorias.....	74
Tabla 16. Clasificacion el tiempo al alta tras la cirugía.....	74
Tabla 17. Relacion de la invasion del seno cavernoso con el grado de resección del tumor.....	75

Gráfico 1. Distribución de pacientes por edad y sexo.....76

Gráfico 2. Tipo de ingreso de los pacientes.....76

Gráfico 3. Síntomas de los pacientes a su ingreso.....77

Gráfico 4. Comorbilidad de los pacientes al ingreso.....77

Gráfico 5. Clasificación de los tumores según su tamaño en IRM preoperatoria.....78

Gráfico 6. Clasificación de los tumores según Hardy Wilson.....78

Gráfico 7. Clasificación de los tumores según escala de Knosp.....79

Gráfico 8. Clasificación de los tumores según su perfil Hormonal.....79

Gráfico 9. Distribución de pacientes según pérdidas transquirúrgicas.....80

Gráfico 10. Distribución de pacientes según el tiempo quirúrgico.....80

Gráfico 11. Distribución de pacientes según resección tumoral.....81

Gráfico 12 . Frecuencia de complicaciones postoperatorias.....81

Gráfico 13. Clasificación según el tiempo al alta tras la cirugía.....82

I. INTRODUCCION

El tratamiento quirúrgico de los tumores sellares ha evolucionado a tal manera que hoy en día corresponde el tratamiento de elección para la mayoría de estos tumores y es mediante éste que se consiguen las tasas más altas de curación y mejoría clínicas.

Los objetivos de la cirugía de la pituitaria son tres: normalización de la secreción de hormonas en exceso, alivio de la compresión relacionada con el efecto de la masa y preservación de la función pituitaria normal. Todo esto debe lograrse mientras se preserva la función sinonasal y se evita la fuga de líquido cefalorraquídeo y el daño a las estructuras circundantes críticas, incluidas las arterias carótidas y los nervios ópticos.

La ruta transesfenoidal proporciona la ruta más segura y efectiva para el acceso quirúrgico a la región sellar para la gran mayoría de los tumores hipofisarios. Si bien los abordajes transesfenoidales endoscópicos y microscópicos tienen ventajas y desventajas, la técnica endoscópica proporciona un campo de visión más amplio y una mejor línea de visión, lo que puede ser particularmente beneficioso durante la resección de macroadenomas grandes.

En general, en manos experimentadas, la morbilidad y la mortalidad asociadas con el abordaje transesfenoidal endonasal endoscópico es baja y las complicaciones comunes (rinorrea postoperatoria del LCR, endocrinopatía, lesión vascular y complicaciones sinonasales) suelen ser leves y transitorias.

Los factores predictivos importantes del resultado incluyen el tamaño del tumor, el grado de extensión y la experiencia del cirujano. En relación a los tumores de mayor tamaño han surgido muchas mejoras en cuanto a la selección de pacientes para abordajes

transcraneales, así como a la preparación preoperatoria de los pacientes, mejoras en la técnica quirúrgica para evitar complicaciones y mejora en el manejo multidisciplinario de los mismos.

II. ANTECEDENTES

Existen 6 estudios a nivel nacional (en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca):

1. Complicaciones quirúrgicas de Tumores sellares operados de Enero a Diciembre del 2003 en HEALF / Dr. Norori. De este estudio no se logró encontrar los resultados del mismo porque la investigación no se pudo encontrar en la biblioteca del hospital Antonio Lenin Fonseca.
2. Evolución de pacientes operados por Tumor de Hipófisis en el HEALF de Enero 2007 a Diciembre del 2008 /Dr. Cáceres. Un estudio de serie de casos (n: 37) con una mortalidad de 5.4% y una morbilidad del 27 %. El 97.2% de los abordajes quirúrgicos fue transcraneal. Se logró una resección total en el 27 % de los casos.
3. Descripción de experiencia quirúrgica en HEALF con manejo de tumores de hipófisis usando abordaje sublabial transesfenoidal y abordaje transcraneal de Enero a Diciembre del 2010 / Dr. Jirón. La mortalidad total fue de 29.4%. El 64.7 % de las cirugías fue vía transcraneal y un 35.3 % fue transesfenoidal sublabial.
4. Evolución de pacientes operados por tumores de hipófisis en el HEALF de Enero 2007 a Diciembre del 2010 / Dra. Castro. Fue un estudio de serie de casos (n:79). Se encontró una mortalidad de 11.3 % y una morbilidad del 35.5 %. El 91.1 % se abordó por vía transcraneal y un 8.8 % por vía transesfenoidal sublabial. En este estudio se encontró una resección total en el 46.8% de los casos.
5. Evolución de pacientes operados de tumor de hipófisis en el servicio de neurocirugía del hospital escuela Antonio Lenin Fonseca de febrero 2015 a enero del 2016 /Dr. Perera. Operados por vía transcraneal es de un 38.46% y por vía transesfenoidal endonasal es de

un 61.5%. Teniendo este último abordaje un notable aumento con respecto a hace 6 años. Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes fueron la fistula de LCR en el abordaje transesfenoidal con un 25% y la muerte con un 15 % de frecuencia global.

6. Evolución postquirúrgica de los pacientes operados de tumor de hipófisis en el servicio de neurocirugía del hospital escuela Antonio Lenin Fonseca, enero 2013 a diciembre del 2016. / Dr. Real mayor tasa de éxito quirúrgico en la remoción de los adenomas pituitarios cuando se realiza por vía transesfenoidal (33.33% vs 8.3% transcraneal) complicaciones (38.3%) están presente en los abordajes transesfenoidales (vs 18.3% de los transcraneales), las complicaciones más graves (porque alteran la calidad de vida y la supervivencia postoperatoria) están presentes mayormente en los abordajes transcraneales.

III. JUSTIFICACION

En el Hospital Antonio Lenin Fonseca, desde el año 2003 se han realizado estudios que abordaron : Complicaciones , evolución , experiencia quirúrgica de los tumores de hipófisis y a partir de los cuales han surgido recomendaciones que se han tratado de ir introduciendo en el manejo de esta patología; sin embargo es importante que con el mejor despiertaje quirúrgico y la horas quirúrgicas en el abordaje de resección de tumores de la región sellar entre ellos los tumores de hipófisis , conocer el nivel de resección alcanzado mediante esta técnica en los paciente atendidos.

Si bien con el facil acceso a los medios diagnósticos en esta era, el numero de casos de adenomas hipofisarios ha aumentado, por lo cual se hace util ofrecer a la población la mejor opcion de tratamiento disponible.

En los ultimos años se ha dado una dominancia del abordaje endonasal en el manejo quirurgico de los tumores de la región sellar, en especial los adenomas de hipófisis, por lo que es de suma importancia conocer los resultados, ventajas en cuanto a la morbilidad y mortalidad, tiempo quirurgico y el grado de reseccion que ofrece esta via.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cómo es la evolución de los pacientes con adenomas de hipófisis operados a través de un abordaje endonasal en el Hospital Antonio Lenin Fonseca en el Periodo de enero 2018 a diciembre del 2019?

V. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General:

Describir cual es la evolución de los pacientes con adenomas de hipófisis operados a través de un abordaje endonasal en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2019.

5.2. Objetivos específicos:

- Determinar las características clínicas de los pacientes en el estudio.
- Clasificar a los pacientes según los hallazgos radiológicos.
- Conocer el grado de resección de los tumores operados.
- Especificar las principales complicaciones de los pacientes operados.
- Conocer la mortalidad en los pacientes sometidos a este procedimiento.

VI. MARCO TEORICO

6.1. Introducción

La glándula pituitaria y la silla turca están localizadas bajo el centro del cerebro en el centro de la base del cráneo. El acceso a la silla está limitado por arriba por los nervios ópticos, el quiasma y el polígono de Willis, lateralmente por los senos cavernosos y las arterias carótidas internas, y atrás por el tallo cerebral y la arteria basilar. Las estructuras vitales que protegen su borde superior, lateral y posterior han llevado a preferir rutas quirúrgicas hacia los tumores de la glándula por abajo a través de la cavidad nasal y el seno esfenoidal o anterior entre el lóbulo frontal y el piso de la fosa craneal anterior (Rothon, 2002).

6.2. Anatomía

. La glándula pituitaria es una estructura neuroendocrina bilobulada y compuesta. Tiene tres divisiones: una anterior, la adenohipófisis; una posterior, la neurohipófisis (pars nerviosa); y un lóbulo intermedio (pars intermedia), cada uno con distintos roles morfológicos, embriológicos y funcionales. La amplia colección de condiciones patológicas que ocurren en la región sellar refleja la diversidad embriológica en su espacio compacto. Rathke fue el primero en demostrar que la adenohipófisis deriva de una evaginación del ectodermo en el techo de la cavidad bucofaríngea. Crece como una bolsa rostralmente, envuelve el tallo infundibular y la neurohipófisis adyacente, como “una pelota dentro de un guante de béisbol” en palabras de Cushing. Sin embargo algunas células en la glándula pueden servir como sustrato para transformación neoplásica, la

mayoría de los tumores pituitarios se originan en la adenohipófisis, tomando la forma de adenomas benignos histológicamente (Allen, 1977).

La adenohipófisis segrega en la parte distal (lóbulo anterior) y parte tuberalis (extensión hacia arriba en forma de embudo de las células del lóbulo anterior sobre la superficie anterior del infundíbulo), y constituye el 80% de la glándula pituitaria. El lóbulo anterior está compuesto de cinco principales tipos celulares secretores, cada uno funcional y ultra estructuralmente distinto y cada uno distribuido en una disposición topológica bastante consistente dentro de la glándula. Estos cinco tipos celulares son somatotrofos, lactotrofas, corticotropas, tirotrofas y gonadotropas, y son distinguidos funcionalmente por la secreción de la hormona del crecimiento (GH), prolactina(PRL), hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona estimulante del tiroides (TSH), y gonadotropinas (luteinizante y foliculoestimulante), respectivamente. De una manera notablemente integrada, un equilibrio preciso y continuamente regulado entre estimuladores y las influencias hipotalámicas supresoras y la retroalimentación negativa los efectos impuestos por las hormonas de órganos diana rigen la capacidades secretoras y proliferativas de estas células. (Rothon, 2002)

En una vista microscópica, la glándula pituitaria anterior exhibe una delicada estructura acinar, y cada acino está compuesto de una mezcla de varios tipos celulares secretores. En la glándula, las regiones se encuentran en arreglo topológico definitivo y consistente, en el que diferentes tipos de células tienden a agruparse en ubicaciones preferenciales intraglandulares. A causa de estas diferencias regionales en la densidad de varias células adenohipofisarias, diferentes tipos de adenomas pituitarios varían

correspondiendo en su sitio preferencial de origen dentro de la glándula. Una conciencia de esta organización topológica es importante para los neurocirujanos, quienes ocasionalmente deben diseccionar a través de una glándula pituitaria aparentemente normal en busca de un micro adenoma. En la sección transversal horizontal, el lóbulo anterior parece estar compuesto por dos alas laterales y un centro mucoso trapezoidal. La población de células que producen hormona del crecimiento está en las alas laterales y son especialmente abundantes a lo largo de su superficie anterior (Winn H, 2016).

La mayoría de los adenomas somatotrofos nacen en este sitio. Las células productoras de prolactina pueden ser encontradas en cualquier parte del lóbulo anterior, pero la acumulación más densa está en el aspecto posterior de las alas laterales, justo anterior al lóbulo neural. Los adenomas también se originan en este sitio. Las células corticotrofas, representan el 10 al 15% de todas las células adenohipofisarias, usualmente residen en la cuña central, justo anterior al lóbulo posterior. Este es común pero no un sitio invariable para adenomas de corticotropas. Las células tirotrofas cuentan por menos del 5% de todas las células adenohipofisarias, ocupan zonas pequeñas en el aspecto antero medial de la cuña central. Las células gonadotropas son ampliamente distribuidas fuera de la parte distal y no tienen un sitio predominante de acumulación; los adenomas gonadotropas no tienen un sitio estereotípico de origen y pueden estar relacionados a células del tallo hipofisario, células nulas, y células foliculoestimulantes.

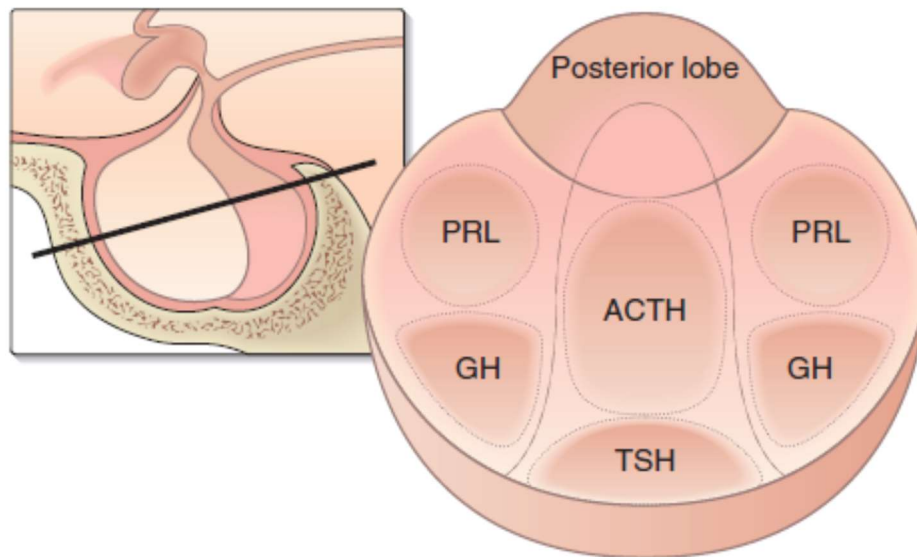


Figura 1. Distribución topográfica de regiones específicas hormono-secretoras en la glándula. Youman 7ma edición

La porción posterior de la glándula pituitaria desciende del piso del diencefalo y permanece continuo con el hipotálamo a través del infundíbulo y la eminencia media del tuber cinereum. Una invaginación del tercer ventrículo en el tallo pituitario crea el receso infundibular. La vasopresina y oxitocina de la neurohipófisis son secretadas por los núcleos supra ópticos y para ventricular del hipotálamo. La secreción de estas hormonas está claramente regulada por conexiones neurales, y la transacción del tallo pituitario puede resultar en degeneración walleriana de las neuronas hipotalámicas asociadas. El lóbulo anterior y posterior de la hipófisis se separa en una hendidura natural, la cual representa el lumen vestigial de la bolsa de Rathke.

De acuerdo con su origen embriológico dual, la glándula pituitaria esta irrigada por dos principales fuentes vasculares. La arteria hipofisiaria superior y sus ramas, la arteria

premamilar, y ramas de la arteria comunicante posterior de un plexo que nutre la adenohipófisis y el infundíbulo; la arteria hipofisiaria inferior deriva del tronco meningohipofisiario de la arteria carótida interna e irriga la neurohipófisis; la capsula de la pituitaria esta irrigada por finas arterias capsulares del sifón carotideo. Los vasos superiores dan origen a conexiones de capilares, también conocidos como glomérulos, los cuales llenan al sistema venoso portal y subsecuentemente se anastomosan con un plexo inferior.

Como otras estructuras del sistema nervioso central, la pituitaria esta bordeada por duramadre, con excepción de una pequeña apertura superiormente, que habilita el paso del infundíbulo del hipotálamo a la silla. El diafragma sellar es una barrera entre procesos patológicos intrasellares y el resto del espacio intracraneal. La elevada presión intracraneal se transmite a través de la apertura del diafragma y puede ampliar esta brecha con un divertículo de aracnoides hasta crear la apariencia de una silla vacía. Controversialmente, tumores sellares agresivos pueden ensanchar y erosionar a través del diafragma para invadir el compartimento intracraneal (winn H, 2016).

6.3. Epidemiologia

Los tumores pituitarios cuentan con aproximadamente 15% de todos los tumores primarios del cerebro y el 25% de los tumores primarios benignos del cerebro. Datos de centros académicos sugieren que los tumores de hipófisis representan como mucho el 20% de los tumores cerebrales primarios operados. Con una incidencia anual que va de 3 a 94 casos por 100,000 habitantes. De acuerdo a estas mediciones, los tumores de

hipófisis son el tercer más común tumor primario intracraneal, superado solo por los gliomas y meningiomas. Estas lesiones son usualmente silentes clínicamente; ocurren en pacientes sin aparente síntomas endocrinos; pueden tener origen nulo, plurihormonal, gonadotrófico, somato trófico o lacto trófico (Ezzat S, 2004).

Los tumores de hipófisis pueden ocurrir en todos los grupos de edad, sin embargo la incidencia es más alta entre la cuarta y la séptima década de vida. En los niños, los adenomas de hipófisis representan solo el 2 % de todos los tumores cerebrales primarios pediátricos. Como regla general, los tumores funcionales de hipófisis tienden a ser más comunes en los adultos más jóvenes, mientras que los tumores no funcionales tienden a ser más prominentes con el incremento de la edad. En la mayoría de las series quirúrgicas, los tumores de hipófisis son más frecuentes en las mujeres, particularmente en la pre menopausia. La incidencia de tumores de hipófisis en hombres sobrepasa la edad de la mujer a 55 a 85 años. Una explicación de la alta prevalencia en mujeres pre menopáusicas puede ser por sus manifestaciones clínicas, la más notable la disfunción menstrual (Rojas, 2017).

6.4. Clasificación de los tumores de hipófisis

Una variedad de abordajes que va de simple a sofisticado pueden ser usados para clasificar los tumores pituitarios, cada uno con sus méritos y limitaciones. El manejo de los tumores de hipófisis es un esfuerzo multidisciplinario, preferencias nosológicas varían a lo largo de las especialidades; la patología puede estar a favor de una clasificación morfológica, la endocrinología a favor de la base de la actividad endocrina y los neurocirujanos en base al tamaño y la invasividad. En un intento por crear una

clasificación comprensiva esquemática universalmente aceptable por el clínico, patólogo y cirujano, la organización mundial de la salud ha propuesto una clasificación multinivel de los tumores adenohipofisarios. En este esquema, muchos niveles descriptivos son aplicados a cada adenoma:

- Presentación clínica y actividad secretoria.
- Características histopatológicas, incluyendo un perfil inmunohistoquímico y ultraestructural.
- Biología molecular y características genéticas.
- Características de neuroimagen.

6.4.1. Presentación clínica y actividad secretoria

6.4.1.1. Prolactinomas

Los prolactinomas son los adenomas endocrinos activos más comunes, que comprende 40% de los tumores de la hipófisis (Colao, 2009).

Los síntomas asociados con prolactinomas son debido a 2 factores:

- (1) los efectos endocrinos de la hipersecreción de prolactina y
- (2) el efecto de masa sobre las estructuras circundantes.

Los síntomas endocrinos incluyen disminución de la libido, galactorrea, ginecomastia, amenorrea en las mujeres, y la infertilidad. Debido a la amenorrea detectada fácilmente en las mujeres y la disminución de la libido a menudo no reportada por los hombres, las mujeres con más frecuencia presentan microprolactinomas mientras que los hombres

suelen presentarse con macroprolactinomas. La prevalencia de los prolactinomas es generalmente más alta en mujeres y posiblemente porque los síntomas endocrinos se detectan más fácilmente en las mujeres que en los hombres.

Los pacientes con grandes macroprolactinomas, sin embargo, pueden presentar síntomas de efecto de masa, incluyendo hemianopsia bitemporal causada por extensión suprasellar con la compresión de la quiasma óptico , dolor de cabeza potencialmente atribuibles al estiramiento de la duramadre o en las inmediaciones del diafragma sellar, hipopituitarismo causado por compresión de los vasos portales, del tallo hipofisario, o de la glándula pituitaria, y neuropatías craneales resultantes de extensión parasellar con invasión del seno cavernoso.

El Hipopituitarismo, más a menudo se manifiesta como hipogonadismo, puede estar presente en 43% de los pacientes con macroadenomas. Aunque de forma aguda es reversible, la compresión prolongada del quiasma óptico puede conducir a la atrofia del nervio óptico, déficit del campo visual permanente, y la disminución de agudeza visual. Neuropatías craneales pueden incluir ptosis, oftalmoplejía y diplopía de la compresión de los nervios craneales III, VI y IV, en orden de frecuencia.

6.4.1.2. Adenomas productores de hormona del crecimiento

Acromegalia y gigantismo son debidos a un exceso de producción de GH (Hormona del crecimiento), por lo general causada por un adenoma hipofisario. El diagnóstico es a menudo precedida por alrededor de 10 años de enfermedad. Las manifestaciones clínicas

dependerán de los niveles de GH e IGF -I, la edad, el tamaño del tumor, y el retraso en el diagnóstico.

Los adenomas hipofisarios secretores en los niños antes del crecimiento es causa gigantismo completa. El gigantismo pituitario es muy poco frecuente: en una muestra total de 2.367 niños y adolescentes con adenomas hipofisarios, sólo el 0,6 % tenía gigantismo (winn H, 2016).

El crecimiento del adenoma hipofisario puede comprimir estructuras locales y causar sintomatología neurológica y alteraciones visuales .Los adenomas somatotropos crecen lentamente, y los pacientes que presentan estos adenomas son generalmente mayores de 50 años. Cambios en la apariencia se derivan de crecimiento esquelético y agrandamiento de los tejidos blandos, que es sutil en la etapa temprana de la enfermedad. La presencia de visceromegalia es común, en la forma de bocio, hepatomegalia, esplenomegalia, y macroglosia. Cambios faciales incluyen grandes labios y la nariz, abombamiento frontal del cráneo, crecimiento excesivo, prognatismo mandibular, con ensanchamiento maxilar con dientes separados, mal oclusión mandibular y de la mordida. El crecimiento se produce en las partes acras con incremento de los pies.

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia incluyen cambios en la piel, tales como hiperhidrosis, piel grasa y olor desagradable, que son debidos al depósito de glicosaminoglicanos.

Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la acromegalia afecta a las articulaciones en aproximadamente el 70 % de los individuos en el momento del

diagnóstico .Las alteraciones articulares son la causa más frecuente y grave de morbilidad y discapacidad en estos pacientes. La patogénesis de la artropatía en la acromegalia se compone de dos mecanismos: endocrino inicial, la elevación de los niveles de GH y IGF - I promueve el crecimiento del cartílago articular y los ligamentos periarticulares que posteriormente conducen a los cambios mecánicos. La artralgia es una de las quejas más comunes de los pacientes con acromegalia. Artropatía de las grandes articulaciones es una característica común de la enfermedad, que ocurre en aproximadamente el 70 % de los pacientes. Aproximadamente el 50 % de los pacientes tienen artropatía axial (ensanchamiento del espacio intervertebral, el agrandamiento vertebral, y la formación de osteofitos) que afecta principalmente a la zona lumbar .Esta afectación de la zona lumbar puede causar una gama restringida de movimiento, inestabilidad articular y deformidad de la articulación (Rojas-Zalazar D, 2011).

El síndrome del túnel carpiano se produce en aproximadamente el 30 % a 50 % de los pacientes con acromegalia y con frecuencia es bilateral. La patología predominante de la neuropatía mediana en la acromegalia de debió a edema del nervio mediano en el túnel carpiano, en lugar de la compresión extrínseca debido al aumento de volumen de los contenidos del túnel carpiano (winn H, 2016).

Las manifestaciones cardiovasculares ocurren en el 60% de los pacientes. La hormona de crecimiento elevada, la hipertensión y las enfermedades del corazón son determinantes negativos de la esperanza de vida en la acromegalia. Por lo tanto el control de GH, la hipertensión y las enfermedades del corazón son relevantes en la disminución de la tasa de mortalidad. La afectación cardíaca en la acromegalia, en ausencia de otros factores

que contribuyen, se llama cardiomiopatía acromegálica, que se caracteriza inicialmente por la hipertrofia cardíaca, seguido por la disfunción diastólica y en última instancia, la insuficiencia de la función sistólica. Esta situación se ve agravada por la presencia de otras complicaciones, como la diabetes o la hipertensión. La presencia de arritmias (fibrilación auricular, taquicardia supra ventricular y arritmias ventriculares) es también más común, especialmente durante el ejercicio (G.Lugo, 2012).

Los pacientes con acromegalia desarrollan un pecho de barril, debido a los cambios en su morfología vertebral y costal (Melmed S, 2009). La obstrucción de las vías respiratorias superiores es un resultado de macroglosia, prognatismo, labios gruesos y la hipertrofia de la mucosa y el cartílago de la laringe que puede causar apnea del sueño y ronquidos excesivos y puede complicar la intubación traqueal durante la anestesia. Hipoventilación e hipoxemia también pueden surgir de la depresión respiratoria central y cifoescoliosis. Los pulmones muestran un aumento de la distensibilidad con la capacidad de difusión normal.

Teniendo en cuenta todos los estudios de investigación de la colonoscopia prospectivos, un aumento de la prevalencia de cáncer colorrectal se ha encontrado en la acromegalia, en comparación con los controles. No hay un aumento demostrable si la acromegalia fue controlada pero si la enfermedad estaba activo los pólipos premalignos fueron más frecuentes y aumentó su tendencia a convertirse en maligno. Una vez desarrollado, el cáncer es más agresivo, con una mayor mortalidad. Por lo tanto, la colonoscopia completa debe ser ofrecida, y por lo menos se requiere una línea de base en la evaluación de una colonoscopia diagnóstica en todos los pacientes con acromegalia.

Papilomas cutáneos múltiples, una historia familiar positiva o cualquier otra predisposición genética o la edad avanzada son considerados como características predisponentes a considerar el cáncer de colon.

La hiperprolactinemia con o sin galactorrea se desarrolla en aproximadamente el 30 % de pacientes debido a la compresión del tallo pituitario o la secreción de un tumor mixto de GH PRL. El hipopituitarismo, por la compresión del tejido pituitario normal, ocurre en aproximadamente 40 % de los pacientes; amenorrea, impotencia, o secundaria insuficiencia tiroidea o adrenal se puede desarrollar. Bocio y anomalías tiroideas son comunes, potencialmente como resultado de los efectos estimulantes de IGF- I sobre el crecimiento del tironcito.

6.4.1.3. *Adenomas productores de ACTH*

La deposición de grasa centrípeta es la manifestación más común del exceso de glucocorticoides y muchas veces el síntoma inicial del paciente.

Aunque la ganancia de peso es clásica y puede ser mínima, es la distribución peculiar del tejido adiposo la que lo distingue fácilmente de la obesidad simple. La grasa se acumula en la cara, región supraclavicular y dorso cervical, dando lugar a la cara de luna y a la joroba de búfalo, acompañado por plétora facial. Puede exhibir características inflamatorias con la piel caliente y rojiza y poco doloroso. Este cambio de hábitos adquirido se evidencia mejor por la comparación con fotografías anteriores. La grasa también se acumula en el tórax y el abdomen, que se convierte en protuberante (Cushing, 1932).

Desarrollo de la lipomatosis en diversas situaciones se ha descrito y de vez en cuando puede inducir un ensanchamiento reversible del mediastino en la radiografía de tórax.

La distribución anormal de la grasa es de grado variable y es probablemente el síntoma más sensible de la enfermedad de Cushing, estando excepcionalmente ausente. Desaparece rápidamente y totalmente después de que se reduce la hipersecreción de cortisol. El fino mecanismo fisiopatológico que determina la redistribución de la grasa se encuentra probablemente en la sensibilidad diferencial de los adipocitos centrales y periféricos de las acciones lipolíticas y lipogénica opuestos del exceso de cortisol por una parte y el hiperinsulinismo secundario por otra.

Menos frecuente, pero sin duda fundamental, son las características clínicas que correspondan al efecto de pérdida de proteína del cortisol. Ausente en obesidad simple y tienen un alto valor diagnóstico y deben ser cuidadosamente buscado en la examinación:

- Adelgazamiento de la piel debido a la atrofia de la epidermis y el tejido conectivo subyacente puede ser leve y es mejor apreciado por el roce de la piel con suavidad sobre el cresta tibial. En algunos pacientes, la piel es tan frágil que se puede rayar simplemente quitando una tira de cinta adhesiva. Adelgazamiento y tensión por la grasa acumulada cuentan para la apariencia pletórica de la cara y el aspecto de las estrías púrpura debido a las rayas de los capilares, que casi se convierten en visibles. Las estrías están de hecho presente en muchos pacientes y están más comúnmente en el abdomen y flancos, pero también en los senos, las caderas y las axilas. En contraste con las estrías blanquecinas y pequeñas que se ven a menudo después del embarazo o un rápido aumento de peso, las estrías de la enfermedad de

Cushing son típicamente púrpura a rojo, y amplia (> 1 cm). Casi el 62% de los pacientes se quejan de tendencia a los moretones y heridas, mientras que es relativamente poco común en obesidad simple.

- El desgaste muscular es frecuente y característico, atrofia muscular proximal que lleva a la fatigabilidad que ocurre principalmente en las extremidades inferiores. Se encuentra en pruebas formales en aproximadamente 60% de los pacientes. La desaparición de la masa muscular puede ponerse de manifiesto y mensurables y contrasta con la obesidad troncal. La debilidad puede ser tan grave como para evitar que el paciente se levanta de una silla sin ayuda.
- La pérdida ósea resulta en osteoporosis en general. La enfermedad de Cushing se asocia con la pérdida de hueso y un aumento del riesgo de fracturas. Fracturas por compresión de la columna vertebral son evidentes en las radiografías simples en aproximadamente el 20% de los pacientes y casi la mitad de los pacientes se quejan de dolor de espalda. Complicaciones neurológicas casi nunca suceden. Por el contrario, cifosis y pérdida de altura, a veces dramático (hasta a 20 cm), son frecuentes. Pueden producirse fracturas patológicas en otros lugares, especialmente en las costillas y la pelvis. La desmineralización es fácilmente visible en las radiografías del cráneo y el sombreado del dorso sellar es bastante común, que indica la acción de cortisol, en vez de expansión de un adenoma hipofisario. Piedras renales, como consecuencia de hipercalciuria, están presentes en el 15% de los casos. En los niños, la enfermedad de Cushing casi invariablemente provoca el retraso del crecimiento, si no la detención del

crecimiento. Sin tratamiento, la estatura adulta final se reduce y el pico de masa ósea baja.

- El paciente con hipercortisolismo crónico tiene deterioro de los mecanismos de defensa contra las infecciones. No existe un estudio reciente sobre la enfermedad de Cushing que trate con este tema, pero en la década de 1950, graves complicaciones infecciosas se registraron en el 42% de los pacientes no tratados. Infecciones broncopulmonares banales pueden tomar un curso más agresivo y potencialmente mortal. Infecciones mucocutáneas superficiales son muy frecuentes, como la tiña versicolor y micosis ungueal, que sólo se calma con el control de la hipercortisolismo.
- La mayoría de los pacientes tienen presión arterial alta. En ocasiones puede ser grave, induciendo hipertrofia cardíaca y eventualmente insuficiencia cardíaca congestiva. La fisiopatología mecanismo de la hipertensión en la enfermedad de Cushing es complejo y multifactorial debido tanto al efecto glucocorticoide y mineralocorticoide del cortisol.
- Hirsutismo debido a un ligero exceso de andrógenos de la corteza suprarrenal es extremadamente frecuente en las mujeres. Moderado crecimiento de pelo es visible en la cara (labios, mentón, patillas), y con menos frecuencia en el pecho, los senos, el abdomen y la parte superior del muslo. Un lanugo dorsal es a menudo observado; un cierto grado de acné y la seborrea son frecuente. Franco virilismo (pérdida de cabello temporal, engrosamiento de la voz, hipertrofia del clítoris) en ocasiones se produce y es preferible apuntar a otra causa del síndrome de Cushing,

especialmente un carcinoma adrenocortical. El exceso de andrógenos suprarrenales y cortisol suprimen la función gonadotropa, dando lugar a una serie de disfunciones gonadales. La mayoría de pacientes del sexo femenino tienen oligomenorrea o amenorrea, y la infertilidad es frecuente. Raras pacientes también pueden tener hiperprolactinemia concomitante. En pacientes masculinos la función gonadotropa reducida induce una caída dramática en la testosterona que no está compensado por el aumento de andrógenos de la corteza suprarrenal. Esto resulta en pérdida de la libido y disminuye el rendimiento sexual. La pérdida de pelo púbico y reducido tamaño de los testículos es observado. La ginecomastia no se desarrolla generalmente.

- Trastornos psiquiátricos son extremadamente comunes. Estos son muy variables tanto en su expresión y la gravedad y no se correlacionan con la intensidad del hipercortisolismo. Son más a menudo leve, limitada a ansiedad, aumento de la labilidad emocional e irritabilidad, euforia injustificada. Los trastornos del sueño son también frecuentes. Síntomas psicóticos graves pueden ocurrir, como depresión, trastornos maníacos, delirios y / o alucinaciones, y en última instancia puede conducir al suicidio.

6.4.1.4. *Adenomas productores de tirotropina*

La edad media al diagnóstico es de 45 años aproximadamente, oscila entre 8 y 84, con una proporción entre mujeres y hombres de 1:1,18. La presentación clínica está relacionada con el patrón de la hipersecreción hormonal por el adenoma, como la

presencia de la compresión de las estructuras vecinas por el tumor, dependiendo de su tamaño.

- **Hipertiroidismo:** la mayoría de los pacientes con tumores secretores de TSH se presentan con síntomas y signos de hipertiroidismo clásicos de gravedad variable, indistinguibles de los causados por enfermedad primaria de la tiroides (K. Horn, 1976). A diferencia de la enfermedad de Graves, la oftalmopatía y el mixedema pretibial están ausentes, y la preponderancia femenina característica de la enfermedad tiroidea autoinmune no es aparente. La historia de la disfunción de la tiroides es a menudo larga, con un retraso en el diagnóstico que puede llegar a varios años, sobre todo si los pacientes son mal diagnosticados con la enfermedad de Graves, que puede conducir a la inapropiada tiroidectomía o radio-yodo ablación tiroidea en aproximadamente el 30% de ellos (Jaime. María Niveiro, 2003).

La demora media entre la documentación de hipertiroidismo y el diagnóstico de un adenoma de TSH era 6 +/- 2 años en pacientes con tiroides intacta, en lugar de 12 +/- 3 años en aquellos con tiroides tratada con anterioridad. Algunos pacientes fueron diagnosticados desde hace más de 20 años (G. Acerbi, 2009). Sin embargo, series más recientes reportan un tiempo de latencia significativamente más corto entre inicio de los síntomas y el diagnóstico. Los síntomas cardiovasculares relacionados con tirotoxicosis tales como taquicardia, fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca no son con frecuencia descritos, y los episodios de parálisis periódica se han comunicado raramente.

- **Bocio:** la glándula tiroidea se agranda según la evaluación física en aproximadamente el 90% de los pacientes. Los nódulos tiroideos son frecuentemente reportados, pero carcinomas tiroideos diferenciados se han documentado en pocos casos. Es raro que la masa tiroidea sea el síntoma inicial de un adenoma productor de TSH. El nuevo crecimiento de la glándula tiroidea después de la tiroidectomía en pacientes tratados inadecuadamente para una enfermedad primaria de la tiroidea puede alertar al médico de la presencia de exceso de producción de TSH (Paolo Beck-Peccoz, 1996).

6.4.1.5. *Adenomas productores de gonadotropinas*

Adenomas gonadotropas por lo general vienen a la atención clínica cuando llegan a ser tan grandes como para causar síntomas neurológicos, la visión es más comúnmente afectada. El gran tamaño también puede causar deficiencia hormonal de la secreción de la pituitaria no adenomatosa; estas deficiencias pueden incluso ser reconocibles en el momento de la presentación, pero por lo general no son la razón para que el paciente busque atención médica. Los adenomas gonadotrópicos probablemente no se reconocen cuando son microadenomas porque estos adenomas son generalmente tan ineficientes hormonalmente que cuando son de tamaño micro (menos de 1 cm) probablemente no producen gonadotropina sérica elevada (Sahli, 2011). Algunos adenomas gonadotrópicos se reconocen por primera vez de forma incidental cuando se realiza una resonancia magnética de la cabeza por una razón no relacionada. Cada vez más estos adenomas son reconocidos debido a un síndrome clínico relacionado con la hipersecreción de gonadotropina (A. Djerassi, 1995).

6.4.1.6. *Tumores pituitarios clínicamente no funcionantes*

Aproximadamente una cuarta parte de todos los adenomas hipofisarios no se relacionan con evidencias clínicas o bioquímicas de hipersecreción hormonal. Conocidos como tumores hipofisarios clínicamente no funcionantes, esta clase morfológicamente diversa de lesiones incluye adenoma de células nulas, oncocitoma, adenomas corticotropos silenciosos subtipo 1 y 2, subtipo silencioso 3, y el raro adenoma somatotropo silencioso (Kuo JS, 2016). Ha sido habitual y conveniente incluir adenomas gonadotropos en esta clase. Aunque estos últimos son lesiones verdaderamente hormonalmente activas que pueden secretar hormonas gonadotropinas en exceso esta secreción no está asociada con un estado hipersecretorio clínicamente evidente (Winn H, 2016).

La mayoría de los pacientes con adenomas de células nulas se presentan durante o más allá de la mediana edad y los hombres parecen ser afectados más frecuentemente que las mujeres. Oculto clínicamente por su silencio endocrinológico los adenomas hipofisarios no funcionantes solo se manifiestan después de que han crecido a un tamaño suficiente para producir efecto de masa. En consecuencia, dolor de cabeza y alteraciones visuales son las características habituales que presentan. Cuando son buscados cuidadosamente, síntomas atribuibles a hipopituitarismo a menudo puede ser obtenido y verificado por pruebas endocrinas. Hiperprolactinemia moderada debido a compresión del tallo hipofisario pueden estar presentes (Murad MH, 2010).

6.4.2. Clasificación patológica

La inmunohistoquímica y el microscopio electrónico actualmente representan los métodos más usados de clasificación de adenomas pituitarios. El delineamiento de los tumores en base de su contenido hormonal, morfología ultraestructural, y derivación celular, estos métodos han llevado a nuevas clasificaciones de los adenomas pituitarios en el cual la estructura es correlacionada con su función y la citogénesis correlacionada con su biología. Esta clasificación cuenta con 18 subtipos de adenomas pituitarios, cada uno con su propio perfil inmunohistoquímico y ultraestructural. Los adenomas son estratificados primero en base a su origen celular y contenido hormonal y secundariamente en base a su ultraestructura. Los subtipos que tienen las más altas tasas de recurrencia incluyen adenomas GH escasamente granulados, adenomas mammosomatotróficos, adenoma de células madres acidófilo, y algunos adenomas silentes (especialmente tumores secretores de ACTH silentes) (Jaime. María Niveiro, 2003).

La evaluación morfológica de los adenomas pituitarios tiene sus limitaciones. Ya sea se consideren desde el punto de vista de análisis histológico de rutina, inmunofenotipo hormonal, o morfología ultraestructural, ninguna de estas técnicas permite inferencias confiables acerca de la conducta y pronóstico del tumor. En consecuencia, adenomas hipofisarios no son susceptibles a ninguna forma de clasificación histopatológica, como el disponible para tumores astrocíticos, que podría ser confiable distinguir las variantes agresivas de las indolentes.

En general, las figuras mitóticas y otros marcadores de conducta agresiva no son lo suficientemente comunes entre invasivos tumores ni suficientemente raros entre los tumores no invasivos para ser de uso pronóstico de rutina. Sin embargo los adenomas pituitarios son clasificados como adenomas típicos, adenomas atípicos, y carcinomas pituitarios. Adenomas atípicos son caracterizados por estructura atípica, elevada índice de mitosis, pleomorfismo, niveles de Ki-67 (MIB-1) mayores del 3%, y extensa tinción nuclear de p53. Carcinomas pituitarios son caracterizados por la presencia de metástasis no contigua o siembras en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un adenoma (Petry C, 2019). Las características histológicas, inmunohistoquímica, y ultraestructural de un carcinoma pituitario no son específicamente distintas de aquellas de un adenoma, a parte de la multifocalidad. Los carcinomas pueden nacer tanto de adenomas funcionantes como de no funcionantes y no tienen alteraciones genéticas predisponentes conocidas. Quizás debido a su naturaleza diseminada al momento del diagnóstico, los carcinomas pituitarios están asociados con peor pronóstico, con una supervivencia media de dos años a partir del diagnóstico (Ferrante E, 2006).

Además de los craneofaringiomas, la región sellar también alberga pituicitomas, gangliocitomas, meningiomas sellares, raros tumores de mesénquima, y una variedad de tumores metastásicos. Los pituicitomas pueden ser clasificados como tumores de células granulares, los cuales originan de pituicitos gliales especializados del infundíbulo y la hipófisis posterior, o como oncocitomas de células de huso, los cuales nacen de células foliculoestrelladas de la adenohipófisis. Los tipos de cáncer que comúnmente metastatizan a la región sellar incluyen tumores de células germinales, especialmente

germinomas, y cáncer de mama, pulmón y tracto gastrointestinal. La enfermedad metastásica preferentemente se localiza en la hipófisis posterior, probablemente a causa de su directa y lujosa vascularización (Das C, 2019).

6.4.3. Clasificación genética de los tumores pituitarios

Dado que ña clasificación histopatológica tradicional esta pobremente correlacionada con la historia natural de los tumores de hipófisis, se incrementaron los esfuerzos centrados en el entendimiento del origen genético y celular de estos tumores. Los estudios histopatológicos tradicionales sugieren que ellos nacen de la proliferación de un simple o pequeño subconjunto de células neoplásicas, en vista de la distribución homogénea de marcadores moleculares en el tumor. Todas las células en el adenoma expresan solo un tipo de inactivación del cromosoma X, ya sea maternal o paternal, lo que sugiere un origen clonal (Tatsi C, 2019). Síndromes hereditarios tales como neoplasia endocrinas múltiples tipo 1 (MEN1), adenomas pituitarios familiares aislados, neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (MEN4) como fenotipo, y complejo de Carney's sugieren que los tumores pituitarios pueden ser causados por cambios genéticos discretos. Hasta la fecha, mutaciones múltiples en AIP, MEN1, CDKN1B, y PRKAR1A han sido identificados como asociados con estos síndromes hereditarios, que predisponen a los portadores a un amplio espectro de tumores pituitarios (Zhu D, 2020).






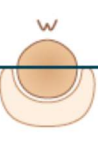
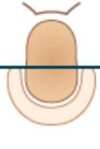

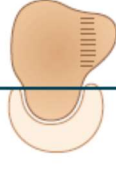


6.4.4. Clasificación por neuroimagen

Desde un punto de vista quirúrgico, los tumores pituitarios pueden ser clasificados en base a su tamaño y características de crecimiento, como es determinado por estudios de

imagen. En el sistema más simple, basados puramente en el tamaño, los tumores pueden ser clasificados como microadenomas (miden menos de 1cm de diámetro) o macroadenomas (miden 1cm o más). Esta simple clasificación no cuenta con la variabilidad significativa en el tamaño, extensión, y características de crecimiento del macroadenoma. Uno de los esquemas de clasificación más popular basados en los hallazgos de imagen de la extensión del tumor fue propuesto por Hardy y más tarde modificado por Wilson. En este sistema, la relación del tumor con la silla es definido por grados del I al V: microadenomas intrasellar son grado I; macroadenomas que causan agrandamiento difuso pero no perforación del piso sellar son grado II; aquellos que causan erupción focal a través de la superficie anterior de la silla son grado III; aquellos que causan destrucción extensa en el seno esfenoidal son grado IV; y aquellos que exhiben siembra hematogena o a través del LCR son grado V. Tumores con extensión suprasellar y parasellar son designados como estadio 0 y del A a la E: estadio 0 son tumores intrasellar, estadio A tumores que alcanzan solamente la cisterna suprasellar; estadio B tumores que invaden el receso anterior del tercer ventrículo; estadio C son tumores que pasan el piso del tercer ventrículo; estadio D tumores que tienen un crecimiento intradural intracraneal; y estadio E tumores que invaden el seno cavernoso lateralmente.

Una clara definición de la extensión lateral en el seno cavernoso es particularmente útil antes y durante la cirugía. La clasificación de Knosp depende de imágenes de resonancia magnética en coronal que representan ambas arterias carótidas en su segmento supracavernoso e infracavernoso, adyacente a la silla. Adenomas grado 0 son confinados

en una línea tangencia al aspecto medial de ambas arterias carótidas (supra e infracavernoso). Grado 1 tumores confinados medial a la línea intercavernosa, cruzan el meridiano vertical del sífon carotideo en sección transversal. Grado 2 tumores que pasan la línea intercavernosa pero se mantienen en la línea tangencial a la arteria carótida supra e infracavernosa. Grado 3 tumores que pasan lateral a la línea tangencial lateral. Grado 4 tumores que totalmente envuelven la arteria carótida (winn H, 2016).

	Sella turcica radiologic classification		Extrasellar extensions				
			Suprasellar			Parasellar	
Enclosed	Grade 0 (normal)		A	B	C	D	E
	Grade I						
	Grade II						
Invasive	Grade III						
	Grade IV		Symmetrical			Asymmetrical	

Hardy classification of pituitary tumors			Extrasellar extensions
Radiologic	Anatomic	Surgical	
			Suprasellar (symmetrical) A Suprasellar cistern B Recesses of 3rd ventricle C Whole anterior 3rd ventricle
Grade 0	Intact normal contour	Micro enclosed	Parasellar (asymmetrical) D Intracranial intradural Anterior Midline Posterior E Extracranial extradural (lateral cavernous sinus)
Grade I	Intact focal bulging	Micro enclosed	
Grade II	Intact enlarged	Macro enclosed	
Grade III	Destroyed partially	Macro invasive	
Grade IV	Destroyed totally	Macro invasive	
Grade V	Distant spread via CSF or blood	Macro carcinoma	

Figura 2. Clasificación de Hardy modificada por Wilson. Youman 7ma edición

Clasificación Knosp

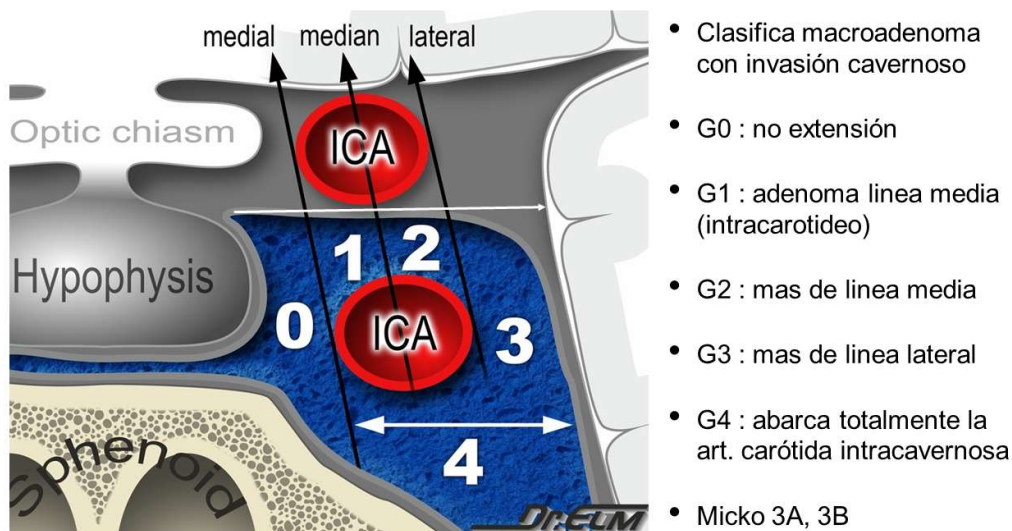


Figura 3. Clasificación de Knosp. Radiopaedia.org, ID: 29524

6.5. Presentación clínica

Adenomas pituitarios usualmente manifiestan clínicamente en uno o más de muchos escenarios distintos. Uno involucra hiperfunción pituitaria. Un segundo involucra insuficiencia pituitaria, típicamente en asociación con grandes tumores que comprimen la glándula pituitaria, el infundíbulo, o áreas relacionadas del hipotálamo cuando se extienden en el compartimento suprasellar. Una tercera manifestación común es el efecto de masa, con o sin endocrinopatía coexistente. Algunos pacientes desarrollan cefalea aguda o pérdida de la agudeza visual como resultado de apoplejía hipofisaria, ambos de los cuales son situaciones urgentes. El otro extremo de espectro clínico es también

frecuentemente observado, cuando tumores pituitarios sin signos o síntomas obvios se encuentran incidentalmente en estudios de imagen realizados por otras indicaciones.

6.5.1. Estados por exceso hormonal

Una manifestación común de los adenomas pituitarios es la hipersecreción de hormonas, con profundos efectos de río abajo. Niveles excesivos de PRL, GH, ACTH, y TSH producen síndromes clínicos correspondientes de amenorrea-galactorrea, acromegalia o gigantismo, enfermedad de Cushing, e hipertiroidismo secundario.

El síndrome de amenorrea-galactorrea (síndrome de Forbes-Albright) está relacionado a tumores pituitarios secretores de PRL. La mayor consecuencia endocrinológica de hiperprolactinemia sostenida es el hipogonadismo, típicamente manifestado como amenorrea secundaria o disfunción menstrual en el caso de mujeres en edad reproductiva, en el caso de los hombres reducción de la libido, impotencia, e infertilidad relativa. Galactorrea es variablemente presente en el 30 al 80% de estos pacientes. La endocrinopatía del exceso patológico de GH asume uno de dos fenotipos clínicamente relacionados. El más común es la acromegalia, el resultado de exceso sostenido de GH que comienza y persiste más allá de la pubertad. Si el exceso de GH se manifiesta antes del cierre epifisiario, un incremento proporcionado en la línea de crecimiento, gigantismo, es el resultado. Un estado de hipercortisolemia dependiente de ACTH es la enfermedad de Cushing y está acompañado de las características clásicas del síndrome de Cushing. Tumores productores de TSH cuentan por menos del 1% de todos los adenomas pituitarios y pueden producir hipertiroidismo secundario.

6.5.2. *Insuficiencia pituitaria*

La segunda manifestación del adenoma pituitario involucra la insuficiencia de la glándula y a menudo asociado con grandes tumores que comprimen la glándula no tumoral o su tallo o, en el caso de adenomas pituitarios grandes, comprimen áreas hipofisiotropica del hipotálamo. En general, la glándula pituitaria La glándula pituitaria muestra una notable resistencia funcional a la compresión y distorsión crónica. Eventualmente, la falla de la hipófisis anterior puede sobrevenir. Cada eje endocrino hipofisario parece tener una tolerancia diferente a la compresión crónica. La sabiduría convencional es que los gonadotropos son más vulnerables y se ven afectados primero. Después de eso tirotrofas, somatotróficas y eventualmente funciones corticotróficas son comprometidas secuencialmente. Independientemente de cuán grande sea el tumor o cuán extrema sea la compresión glandular o del tallo, la falla hipofisaria posterior (es decir, diabetes insípida) rara vez es una característica de presentación de los adenomas hipofisarios; su presencia preoperatoria prácticamente excluye el diagnóstico de adenoma pituitario y es más común en tumores que hacen metástasis a la glándula posterior. El hipopituitarismo que acompaña a los adenomas pituitarios suele ser un proceso crónico, pero en el contexto de la apoplejía pituitaria, puede ser un evento agudo, inesperado e inmediatamente mortal.

6.5.3. *Efecto de masa*

La tercera manifestación del adenoma pituitario está relacionada con el efecto de masa, con o sin endocrinopatía coexistente. El dolor de cabeza es comúnmente un síntoma precoz y se ha atribuido al estiramiento de la membrana suprayacente del

diafragma, una estructura inervada por la primera división del nervio trigémino. Ni la presencia de dolor de cabeza ni su gravedad están necesariamente correlacionadas con el tamaño del tumor. La característica objetiva más común de los tumores hipofisarios grandes es la pérdida visual, una consecuencia del crecimiento suprasellar y la compresión de las vías visuales anteriores. Una hemianopsia bitemporal asimétrica es el déficit observado de manera clásica, aunque pueden ocurrir otros patrones de disfunción visual, incluidas alteraciones en la agudeza visual. Con el crecimiento suprasellar continuo, los tumores hipofisarios pueden invadir el hipotálamo, causando una variedad de alteraciones vegetativas que incluyen trastornos del sueño, el estado de alerta, la alimentación, el comportamiento y la emoción. El involucramiento de la eminencia media puede comprometer núcleos hipotalámicos hipofisiotrópicos, alterando la secreción de hormonas hipofisiotrópicas y que producen hipopituitarismo sobre una base hipotalámica (hipopituitarismo terciario).

Algunos tumores hipofisarios se extienden hasta el tercer ventrículo, donde la obstrucción del agujero puede conducir a hidrocefalia. El crecimiento lateral con penetración del seno cavernoso es común entre los adenomas pituitarios. Aunque generalmente es asintomático, la aparición de ptosis, parestesias faciales o dolor, o diplopía indica afectación del nervio craneal. El crecimiento intracraneal lateral causa compresión e irritación del lóbulo temporal mesial, lo que puede provocar convulsiones complejas parciales. Algunos tumores hipofisarios asumen proporciones verdaderamente gigantescas, y la participación de las fosas craneales anterior, media y posterior puede producir un espectro completo de signos y síntomas neurológicos.

Una característica diagnóstica importante relacionada con la masa, común a cualquier masa sellar hipofisaria o no hipofisaria, es la hiperprolactinemia moderada (<150 ng / ml). Este fenómeno, conocido con frecuencia como el efecto del tallo, es el resultado de lesiones compresivas o destructivas que involucran el tallo hipofisario o el hipotálamo. En salud, la secreción de PRL está bajo control inhibitorio hipotalámico tónico, que está mediado por varios factores inhibidores de PRL. La dopamina, el más importante de estos factores inhibitorios, es liberada por el hipotálamo y desciende a través de la circulación portal a la glándula pituitaria anterior, donde suprime la liberación de PRL por los lactotrofos hipofisarios. Los procesos que perjudican la liberación hipotalámica de dopamina (p. Ej., Lesiones compresivas o destructivas que involucran al hipotálamo) o su transferencia adenohipofisarias (p. Ej., Lesiones compresivas o destructivas del tallo) colocan los lactótrofos hipofisarios en un estado desinhibido. El resultado es una elevación moderada en el nivel de PRL en suero. La importancia de este fenómeno radica principalmente en su reconocimiento. Debido a que prácticamente cualquier proceso estructural, infiltrativo, neoplásico o inflamatorio que involucre la silla puede producir este efecto, la mera presencia de un nivel de PRL moderadamente elevado en asociación con una masa sellar no debe provocar un diagnóstico inmediato de prolactinoma. Como regla general, los niveles de PRL superiores a 200 ng / ml son el resultado de un tumor productor de PRL. A niveles inferiores a 200 ng / ml, la lesión aún puede ser un pequeño prolactinoma, pero una variedad de otros procesos patológicos sellares también pueden ser culpables.

6.5.4. Apoplejía hipofisaria

Los pacientes con lesiones hipofisarias a veces presentan dolor de cabeza de inicio agudo y discapacidad visual después de una hemorragia intralesional. La descripción inicial de este fenómeno se atribuye a Bailey en 1898. El término apoplejía hipofisaria es acreditado a Brougham y asociados. Quien en 1950 describió cinco casos de muerte súbita en los cuales la autopsia reveló degeneración hemorrágica de un adenoma pituitario. La apoplejía hipofisaria definida clásicamente se refiere a un síndrome clínico precipitado, aunque el término se ha convertido en sinónimo de la presencia de hemorragia dentro de una lesión hipofisaria en la lengua vernácula médica; El término más correcto es apoplejía tumoral hipofisaria. El síndrome clínico consiste en dolor de cabeza, náuseas, disminución de la agudeza visual, corte del campo visual, oftalmoparesia y deterioro del estado mental. En el momento del ictus, la mayoría de los pacientes no son conscientes de que albergan un adenoma pituitario, ya que la apoplejía es a menudo la primera manifestación. Sin una intervención oportuna, los pacientes pueden sucumbir al hipopituitarismo potencialmente mortal. La apoplejía tumoral hipofisaria clínica ocurre en el 0.6% al 9% de los pacientes con tumores hipofisarios, en comparación con la neuroimagen o el hallazgo patológico de hemorragia en el 10% al 22% de los adenomas hipofisarios.

Existe poco consenso sobre qué tipos de tumores, si los hay, son más vulnerables a la hemorragia apopléjica. Algunas autoridades han sugerido que los tumores hormonalmente activos asociados con la acromegalia y la enfermedad de Cushing son

especialmente propensos a la apoplejía, mientras que otros han encontrado que los tumores grandes que no funcionan tienen un riesgo considerable.

Las bases fisiopatológicas de la apoplejía tumoral hipofisaria sigue siendo especulativa. La necrosis isquémica de un tumor de rápido crecimiento, anomalías vasculares intrínsecas peculiares de los tumores de hipófisis y compresión de la arteria hipofisaria superior contra el diafragma sellar se han sugerido como mecanismos contribuyendo a la hemorragia apopléjica. Factores predisponentes débilmente asociados con la apoplejía incluyen la terapia con bromocriptina, anticoagulación, cetoacidosis diabética, traumatismo craneal, terapia con estrógenos e irradiación pituitaria. La mayoría de los casos ocurren en ausencia de cualquier condición predisponente conocida.

Cronológicamente, comienza el perfil patológico de la apoplejía con infarto del tumor y la glándula circundante, seguido por hemorragia y edema. Este aumento repentino en intratumoral la presión y el volumen provocan la expansión del tumor, seguido de compresión mecánica del aparato óptico y de las estructuras dentro del seno cavernoso. La mayor parte de la hemorragia es generalmente contenido dentro de una pared tumoral tensa, aunque la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo puede ocurrir. La hidrocefalia obstructiva puede complicar aún más la apoplejía en macroadenomas grandes que tiene un componente suprasellar significativo. La destrucción glandular de varios grados es una característica patológica regular de la apoplejía que explica parcial, total, transitoria o permanente el hipopituitarismo La hipófisis posterior generalmente escapa de la lesión y la diabetes insípida rara vez es una complicación de la apoplejía hipofisaria.

El infarto hemorrágico agudo de un tumor hipofisario constituye una emergencia neuroquirúrgica para la cual el reconocimiento y el reemplazo de glucocorticoides son los primeros pasos más importantes. La insuficiencia suprarrenal aguda puede provocar colapso o muerte si no es tratado adecuadamente de manera oportuna. Descompresión quirúrgica urgente de la silla, con extirpación de la lesión, a menudo constituye la gestión más adecuada. Aunque cuentas históricas de la apoplejía tumoral hipofisaria se asociaron con un mal resultado, los protocolos de manejo actuales que involucran reemplazo con corticosteroides y la pronta descompresión quirúrgica han llevado a buenos pronósticos en la mayoría de los casos. La recuperación de la visión y mejora en las parálisis oculomotoras tienden a ocurrir con el tiempo.

6.5.5. *Incidentalomas*

Los tumores pituitarios son ocasionalmente descubiertos incidentalmente, a menudo en un paciente que sufre de dolor de cabeza o síntomas no específicos en quienes imágenes cerebrales de rutina revelan una anomalía en el tamaño, forma, o contenido de la silla. La situación es especialmente común actualmente dado la resolución superior de la resonancia magnética. Cuando se busca con cuidado, cambios sutiles en la intensidad de señal en la glándula pituitaria pueden ser identificados en un 10 a 12% o más en los estudios de rutina, pero la mera presencia de una anomalía incidental en la resonancia no implica la presencia de un adenoma o la necesidad de intervención inmediata. En cambio, se requieren cuidadosas investigaciones clínicas y endocrinológicas para tales incidentalomas. De paso los adenomas descubiertos pueden no ser siempre asintomáticos. Hasta el 15% de los tumores descubiertos incidentalmente

están asociados con endocrinopatía. Aunque pocos microadenomas incidentales muestran intervalo de crecimiento, más de un tercio de los macroadenomas aumentan en tamaño con el tiempo. La decisión de tratar estos tumores depende del tamaño del tumor; la presencia o ausencia de síntomas neurológicos o endocrinológicos; la edad del paciente, la condición médica general y preferencia; y hallazgos sobre la vigilancia a intervalos regulares de imágenes.

6.6. Evaluaciones y diagnóstico

El diagnóstico anatómico es obtenido más frecuentemente a través de resonancia magnética, sin embargo la tomografía computarizada sigue jugando un rol importante en el planeamiento quirúrgico. IRM, con y sin gadolinio, es el más adecuado para delinear tumor, suaves tejidos y topografía vascular. El rico plexo portal que rodea la pituitaria mejora con avidéz después de la administración de gadolinio; los microadenomas hipovasculares demuestran una mejora tardía (winn H, 2016). Este principio de flujo sanguíneo diferencial y absorción subyace a la aplicación frecuente de resonancia magnética dinámica en el diagnóstico de la hipófisis adenomas, aunque gradiente estropeado de alta resolución actual adquisición recuperada en las secuencias de estado estacionario (SPGR) con los protocolos de corte fino pueden producir resultados equivalentes. Los signos de sospecha de microadenomas incluyen desviación del tallo, lateralización asimétrica de la glándula normal y convexidad hacia arriba del diafragma. La última característica también puede estar presente en mujeres jóvenes normales y en estados fisiológicos como glandular hipertrofia con embarazo, pubertad o tirotrófico

secundario hiperplasia en respuesta al hipotiroidismo. Un intento debería hacerse para identificar la hipófisis normal, que suele ser hiperintensa en RM ponderada en T1, en todos los casos. En pacientes con enfermedad de Cushing pero sin un tumor identificable, el muestreo del seno petroso inferior (IPSS) puede ayudar a establecer el diagnóstico de la enfermedad de Cushing dependiente de la hipófisis. A pesar de que la esperanza inicial era que IPSS lateralizaría de manera confiable el tumor, lo hace con precisión en solo 60% a 70% de los casos. El fallo fuera de un tumor ectópico secretor de hormonas en el tórax, abdomen, o retroperitoneo también puede ser necesario para confirmar una fuente pituitaria dependiente de exceso hormonal. Otras raras pero críticas entidades incluidas en los diagnósticos diferenciales son aneurismas intrasellares y malformaciones vasculares.

- ***Evaluaciones endocrinas***

Además del diagnóstico anatómico, un diagnóstico endocrino debe establecerse bajo sospecha de un tumor hipofisario. Ordinariamente, la historia y el examen físico proporcionan alguna indicación del estado endocrino del paciente. Sospechas de exceso o deficiencia de hormonas debe ser validado por cuidadosas pruebas endocrinas. Para establecer un diagnóstico endocrino, las hormonas de glándulas dianas son medidas en estadio basal y dinámico.

Estas mediciones son indicadores sensibles de las alteraciones de la actividad fisiopatológicas y son especialmente útiles para adenomas hipersecretorios o tumores que invaden el eje normal hipotálamo hipofisario.

Como un tamizaje inicial. Se debe medir niveles basales de PRL, GH, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), ACTH, cortisol, TSH, tiroxina (T4), T4 libre, triyodotiroxina (t3), FSH, LH, estradiol y testosterona en pacientes masculinos. Altas concentraciones de PRL pueden saturar el test inmunoradiométrico y producir falsos negativos por lo que se sugiere realizar niveles séricos ordinarios y diluidos de PRL. Además de las mediciones basales de hormonas, se requieren test dinámicos tales como el test de supresión de dexametazona cuando se sospecha enfermedad de Cushing, y test de tolerancia oral a la glucosa junto con mediciones de GH en caso de acromegalia.

6.7. Manejo quirurgico

La cirugía de la hipófisis cerca de finales de del siglo 19 cuando F. T. Paul, un cirujano británico, intentó una descompresión subtemporal en un paciente acromegálico, sin éxito en el acceso del tumor. Sir Víctor Horsley, quien también estuvo presente en la cirugía de Paul, posteriormente reporto abordajes temporal y frontal en 10 pacientes tratados con tumores de hipófisis (Skulsampaopol J, 2019).

Renombrados neurocirujanos tales como Cushing, Walter Dandy, y Fedor Krause refinaron los abordajes transcraneal subfrontal y frontotemporal a la región sellar. La introducción del electrocauterio por William Bovie en 1926 aumentando más la efectividad de los abordajes transcraneales. Norman Dott de Edinburg, discípulo de Cushing, continuó la práctica de la técnica transesfenoidal y paso el arte a sus pupilos, Gerard Guiot de Paris, quien introdujo el uso de la imagen por fluoroscopia y neumografía cisternal para incrementar la resección transesfenoidal de los tumores de hipófisis. Jules Hardy de Montreal, discípulo de Guiot, mejoro la visualización de la ruta

utilizando un microscopio. Hardy introdujo el principio de los microadenomas y elevó la cirugía pituitaria como un arte de resección radical controlada bajo magnificación e iluminación, con preservación de la función pituitaria normal.

La ruta transesfenoidal se volvió popular y llegó a ser el estándar de tratamiento para la enfermedad sellar durante la década de los 80 y 90. El siguiente hito importante en la cirugía de hipófisis fue las mejoras técnicas en el endoscopio. A pesar de que fueron utilizadas primero por Guiot en 1963, la técnica endoscópica transesfenoidal comienza a madurar en 1990. El abordaje endoscópico representa una evolución conceptual sumada a la evolución tecnológica en la neurocirugía. Independientemente del abordaje, los cirujanos usan los principios básicos de la cirugía de base del cráneo para optimizar la visualización, maximizar la exposición, minimizar la distancia de trabajo, preservar estructuras neurovasculares intrínsecas, evitar la retracción cerebral, y crear una reconstrucción funcional y cosmética. La selección prudente del abordaje transcraneal o transesfenoidal, con el uso del endoscopio o el microscopio, deben ser basados en cada caso individual y aplicado en equipo.

1.1.1. Indicaciones y objetivo de la cirugía

La cirugía está indicada para tumores de hipófisis en las siguientes circunstancias:

- Efecto de masa, especialmente con la presencia de pérdida de la agudeza visual
- Exceso de secreción hormonal no controlado por el tratamiento médico.
- Apoplejía hipofisiaria, como se discutió previamente.

Con la excepción de los prolactinomas, la cirugía permanece siendo la primera línea en el manejo de la mayoría de los tumores de hipófisis. Para tumores efectos sistémicos difusos, la farmacoterapia adyuvante es a menudo necesaria antes o después de la resección quirúrgica de la lesión.

Los objetivos generales de la cirugía de hipófisis son aliviar el efecto de masa, especialmente en la situación de compromiso visual e hidrocefalia obstructiva; normalización del exceso de secreción hormonal; preservación o restitución de la función pituitaria normal; cito reducción y minimización de la recurrencia del tumor; y la obtención del diagnóstico histopatológico.

1.1.2. Abordaje transesfenoidal

La resección transesfenoidal de tumores en la hipófisis involucra el uso de un microscopio quirúrgico, un endoscopio, o una combinación de ambos.

Los principales abordajes microquirúrgicos transesfenoidal son: endonasal transeptal transesfenoidal, endonasal septal push over, sublabial transeptal transesfenoidal, y esfenoideotomía directa. La técnica microquirúrgica transesfenoidal permite utilizar la destreza bimanual durante la disección del tumor de las estructuras neurovasculares que la rodean, pero los ángulos de visión pueden ser limitados (Rothon, 2002). La técnica endoscópica ofrece una amplia visión y la flexibilidad de cambiar todas las perspectivas de camino desde el plato cribiforme hasta la unión cráneo cervical (Castaño-Leon AM, 2019). Todos los abordajes transesfenoidales a la silla pueden ser divididos en 3 estadios principales: nasal, esfenoideotomía y sellar.

Los pacientes son posicionados para maximizar la exposición de la región sellar y permitir al cirujano confort y orientación espacial. En el abordaje transesfenoidal, el cirujano usualmente esta de frente al paciente. Este posicionamiento es obligatorio para los abordajes endoscópicos y también permite convertir entre las técnicas endoscópicas y microscópicas, durante la cirugía.

Un ajuste ergonómico para los casos de tumores pituitarios es rotar la mesa operatoria 170 grados desde la posición del anestesiólogo. El instrumentista se posiciona al lado izquierdo del paciente, el cirujano de pie al lado derecho del paciente, y el anestesiólogo permanece a los pies del paciente. Un asistente ubicado a lado izquierdo del cirujano dirige el endoscopio, permitiendo al operador primario el uso bimanual de la técnica microquirúrgica para resección del tumor.

La mesa operatoria es ajustada como mesa de jardín, con el torso elevado 20 a 30 grados. La mesa es inclinada ligeramente a la derecha para facilitar el alcance del cirujano mientras mantiene una posición en la línea media. El cuello del paciente es inclinado ligeramente a la izquierda y flexionado de tal manera que el dorso de la nariz quede paralelo con la pared del cuarto. Para tumores con extensión a la fosa anterior, la cabeza del paciente puede extenderse para facilitar acceso al plano esfenoidal y al plato cribiforme. Ligera flexión facilita el abordaje a la región clival. Neuronavegación es recomendado para muchas cirugías de hipófisis, especialmente aquellas enfermedades infiltrativas complejas, cirugía recurrente, o extensión detrás de la silla.

La descongestión nasal facilita procedimientos pituitarios en la mayoría de los pacientes, con la posible excepción de aquellos con historia de hipertensión arterial y

enfermedad de la arteria coronaria. Antes e inmediatamente después de la inducción de la anestesia, se le aplica al paciente una solución al 0.05% de oximetazolina intranasal. Durante el posicionamiento una bayoneta puede ser usada para aplicar cottonoides mojados con la solución, seguido de cottonoides empapados con lidocaína al 1% con epinefrina 1:200,000, entre la turbina media y el septum nasal. Los cottonoides se dejan en contacto con la mucosa nasal entre 5 a 10 min (winn H, 2016).

6.7.2.1. Fase nasal

El objetivo de la fase nasal es alcanzar el seno esfenoidal vía la ostia esfenoidal y una septotomía posterior.

La técnica endonasal transesfenoidal comienza con la inserción de un endoscopio de 0 grados en una fosa nasal para identificar la turbina inferior lateralmente, el septum nasal medialmente, y la coana posteroinferiormente para la orientación. La turbina media, la cual sirve como un obstáculo para la ostia esfenoidal, es lateralizada con una sutil presión, para evitar injuria de la mucosa, algunos cirujanos optan por reseca parte de la turbina media o superior, pero usualmente no es necesario para la mayoría de los tumores. Una vez creado un amplio corredor quirúrgico, el ostium esfenoidal es identificado a 1.5 cm arriba de la coana.

La realización de una incisión en la mucosa se realiza solo si se anticipa la necesidad de un cierre de la base con un colgajo nasoseptal. Una incisión puede ser hecha en la unión del hueso con el septum cartilaginoso y llevado inferior y posteriormente en un

abordaje transesfenoidal estándar para una lesión intrasellar. El tamaño del colgajo debe ser a la medida de la magnitud del defecto que es anticipado.

Para abordajes microscópicos endonasal, la apertura inicial puede ser hecha en la unión transcolumenar superficial; en el borde anterior del septum cartilaginoso; en la unión del septum nasal óseo con el rostrum esfenoidal. La localización de la incisión inicial en la nariz y la resultante ampliación de la región sellar distingue el abordajes microquirúrgico primario transesfenoidal. Un espejo nasal si se utiliza el microscopio quirúrgico (Castaño-Leon AM, 2019).

6.7.2.2. *Fase esfenoidal*

La superficie esfenoidal de un seno neumatizado puede ser abierta después de la ampliación de la ostia esfenoidal o la resección del plato perpendicular. En un seno presellar o conchal, el hueso es removido con taladro. Teniendo cuidado de no lesionar la arteria esfenopalatina que emerge cerca de la parte inferolateral del vómer. La mucosa dentro del seno esfenoidal es removida para reducir el riesgo de mucocele posoperatorio. Las septas dentro del seno deben ser removidas al igual que la mucosa. La vista quirúrgica en este punto debe abarcar el piso sellar en el centro, el planum esfenoidal superiormente, la parte rostral del clivus inferiormente, las alas de los nervios ópticos que cursan superolateralmente con respecto a la silla, y los recesos opticocarotídeos entre los nervios ópticos y la protuberancia carotídea.

6.7.2.3. Fase sellar

El piso sellar puede ser delgado por el remodelamiento crónico por una gran masa intrasellar. Usando un cincel, un gancho para nervio, o el drill, el cirujano puede hacer la apertura inicial después de la verificación de la línea media. La ventana ósea es ampliada con un kerrison o un drill hasta alcanzar el planum por arriba, el piso sellar por abajo, y el seno cavernoso lateralmente. Los procedimientos extendidos para la base del cráneo anterior para grandes tumores pueden necesitar amplia remoción ósea del piso de la fosa anterior, tubérculo sellar, proceso clinoideo posterior, o el clivus.

Antes de la apertura dural, la posición de la arteria carótida cavernosa debe ser confirmada con una sonda doppler microvascular. El flujo pulsátil puede viajar de la arteria basilar a través de la masa quística, lo cual debe ser distinguido de un aneurisma intrasellar. Los macro adenomas frecuentemente comprimen los plexos venosos entre las dos hojas de la duramadre, permitiendo una apertura relativamente sin sangre. En contraste, canales venosos robustos pueden rodear pequeños tumores y deben ser abiertos con extremo cuidado antes de la resección del tumor. La apertura dural difiere por la preferencia del cirujano; una apertura dural ofrece una muestra dural para la examinación patológica cuando se sospecha invasión dural. Una incisión vertical evita el suministro de sangre si la glándula debe separarse de una lesión subyacente.

Después que la dura es abierta y la hemostasia es realizada, la exploración de la masa intrasellar depende de la naturaleza del proceso patológico. Adenomas pituitarios tienden a desplazar la glándula normal posteriormente, mientras que los quistes de la bolsa de Rathke a menudo desplazan la glándula anteriormente. Para microadenomas, una

disección extracapsular es deseable. Para grandes masas, como un macroadenoma o un craneofaringioma, la resección procede en un método secuencial. La porción inferior y lateral es removida primero para permitir que el aspecto superior descienda en el campo quirúrgico. Si la porción superior es alcanzada primero, el descenso del diafragma puede oscurecer el campo quirúrgico. El diafragma puede ser disecado e incidido para acceder al compartimiento suprasellar del tumor. En ocasiones, acceder a la extensión superior y posterior del tumor necesita la transección del infundíbulo. Un corte transversal agudo, en lugar de desgarro por tracción, del tallo pituitario promueve la preservación de hipotálamo viable cuerpos neuronales y reduce el riesgo de diabetes insípida permanente. Tumores con extensión suprasellar que no descienden después de la extracción del componente intrasellar puede ser expulsado por un pulso de aumento de la presión intracraneal, como a través de maniobra de valsalva, compresión de la vena yugular o inyección de aire o solución salina a través de un drenaje lumbar.

6.7.2.4. *Cierre*

Fistula de LCR puede resultar de la resección de un tumor de un adelgazado o incompetente diafragma, exceso de tracción durante la disección, o apertura deliberada del diafragma para acceder a lesiones supraselares. Dependiendo de la causa de la fistula de LCR y la presión intracraneal existente, la salida de líquido resultante puede ser de pequeña o gran volumen, flujo y presión, y pueden ser necesarios abordajes diferentes para reconstrucción para alcanzar un cierre hermético efectivo. Una fistula de alto flujo es esperada después de un procedimiento transesfenoidal extendido al compartimiento suprasellar o al tercer ventrículo. Una fistula moderada ocurre con una violación del

diafragma aparentemente visible, y el flujo constante. En ausencia de un flujo de salida abierto, una maniobra de valsalva se realiza para evaluar las fugas sutiles de LCR. Un goteo de líquido oscuro en el contexto de sangrado venoso sugiere una fuga oculta.

Para fugas pequeñas, una combinación de grasa, fascia, colágeno sintético, y el haloinjerto o contrafuerte sintético permite una reconstrucción efectiva. Grasa empapada en una solución de cloranfenicol al 10%, seca, ligeramente espolvoreada con briznas de algodón y recubierta del polvo de colágeno provoca una respuesta inflamatoria, que mejora el efecto sellante. La plastia de grasa no debe ser demasiado celoso, para evitar el compromiso visual de la compresión del quiasma óptico. El espacio muerto potencial también se evita, especialmente en los procedimientos de base extendida del cráneo, para promover la curación de una reconstrucción con colgajo. Para defectos más pequeños, el piso sellar se puede reconstruir con haloinjerto óseo, con cartílago o con un sustituto biosintético, que se coloca idealmente en el espacio extradural sellar. Las técnicas alternativas de reconstrucción incluyen el método de sellado de juntas y el uso de injertos sintéticos reforzados con sellador de fibrina (winn H, 2016).

1.1.3. Abordaje transcraneal

Los enfoques transcraneales, aunque se usan con mucha menos frecuencia, continúan siendo vitales en la atención de pacientes con tumores hipofisarios. Los enfoques transcraneales se prefieren particularmente para los tumores con extensiones intracraneales significativas, para el crecimiento lateral al canal óptico y para un tumor con forma de mancuerna con un componente suprasellar desproporcionadamente más grande y una abertura diafragmática estrecha. Una de las principales ventajas del enfoque

de la craneotomía es que le brinda al cirujano una visión completa del efecto del tumor hipofisario sobre estructuras intracraneales (Buchfelder M., 2008). Los nervios ópticos y el quiasma, las extensiones intracraneales inusuales en la fosa craneal anterior y media, y las extensiones retrosellares clivales se pueden visualizar y acceder. La principal limitación del abordaje transcraneal es que la porción intrasellar del tumor puede ser más difícil de visualizar y eliminar, particularmente en el contexto de un quiasma prefijado.

Las opciones quirúrgicas incluyen los abordajes frontotemporal, subfrontal, cráneo-orbital o cráneo-orbita-cigomático, ojo de cerradura supraorbital, bifrontal interhemisférico, transcallosal, temporal y transpetrosal. Como con todos los enfoques quirúrgicos, la ruta elegida depende del proceso patológico individual y las características del paciente (winn H, 2016).

6.8. Complicaciones

La cirugía moderna de tumor hipofisario ofrece un perfil seguro y bajas tasas de complicaciones en la mayoría de las circunstancias. La mortalidad postoperatoria es rara (<1%) y generalmente atribuible a lesión arterial, daño hipotalámico o meningitis relacionada con fistulas de LCR (winn H, 2016). Todas las complicaciones, incluida la mortalidad, aumentan hasta cierto punto después de repetir la cirugía para la resección de lesiones hipofisarias recurrentes.

6.8.1. Complicaciones rinosinuales

Las quejas más comunes después de la cirugía transesfenoidal surgen de las consecuencias sino nasales del abordaje quirúrgico. La interrupción de las estructuras mucosas y óseas para crear el orificio de trabajo puede provocar anosmia, congestión,

epistaxis menor o mayor, sensación de dificultad para respirar o el síndrome de nariz vacía, o sinusitis. El examen rinológico postoperatorio puede revelar formación de costras, adherencias, perforación septal, deformidad de la silla de montar, hematoma septal o infección.

6.8.2. Compromiso visual

El deterioro visual puede ocurrir durante varios pasos de una cirugía de hipófisis, por trauma quirúrgico directo, hemorragia o isquemia.

6.8.3. Lesión vascular

La lesión de la arteria carótida es una complicación rara pero temida de la cirugía transesfenoidal. Prácticamente todas las series transesfenoidales incluyen al menos un ejemplo de lesión arterial, que a menudo es mortal. La porción intracavernosa de la carótida tiende a ser más vulnerable, seguida de otros componentes del círculo de Willis. La adherencia tumoral a las estructuras arteriales, especialmente en el contexto recurrente o pos radiación, puede provocar lesiones vasculares durante la resección quirúrgica. La hemorragia intracraneal, el accidente cerebrovascular y el desarrollo de pseudoaneurismas o fistulas carotideas-cavernosas son las secuelas habituales de tales lesiones.

6.8.4. Fistulas de líquido cefalorraquídeo

La rinorrea postoperatoria del LCR es una preocupación importante debido al riesgo asociado de meningitis. Se han reportado fugas postoperatorias de LCR en 6% a 50% de los pacientes sometidos a operaciones transesfenoidales; Incluso se han informado tasas

más altas después de un enfoque transesfenoidal extendido. Sin embargo, las técnicas de reconstrucción en evolución han reducido la incidencia del 1% al 10%.

6.8.5. Disfunción hipofisaria

En la mayoría de los casos, la función pituitaria existente se puede preservar. Se produce un nuevo hipopituitarismo en aproximadamente el 1,4% al 5% de los pacientes después de la resección transesfenoidal del adenoma pituitario; El aumento del riesgo se correlaciona con el aumento del tamaño del tumor y se asocia con enfoques transcraneales (a diferencia de los transesfenoidales). La restauración parcial o completa de los déficits endocrinos se logra en 16% a 35% de los pacientes con déficits endocrinos preoperatorios establecidos.

Aunque la diabetes insípida ocurre temporalmente en hasta un tercio de todos los pacientes con disfunción hipofisaria, la insuficiencia hipofisaria posterior es permanente en solo 1% a 3% de los pacientes. La presencia de una fuga de LCR intraoperatoria también se asocia con un mayor riesgo de diabetes insípida. Es poco probable que la diabetes insípida preexistente se resuelva después de la resección quirúrgica de una lesión hipofisaria.

6.8.6. Lesión hipotalámica

El daño al hipotálamo puede resultar de una lesión quirúrgica directa o de una hemorragia e isquemia provocada por el procedimiento. Las manifestaciones clínicas del daño hipotalámico incluyen muerte, coma, diabetes insípida, pérdida de memoria y alteraciones de las funciones vegetativas (por ejemplo, obesidad mórbida, hambre o sed

incontrolable, alteraciones en la regulación de la temperatura). Tales complicaciones son más comunes en pacientes que se han sometido a una craneotomía o radioterapia previa.

6.9. Radioterapia

Aunque las masas pituitarias a menudo se consideran afecciones benignas según los criterios histológicos, algunas pueden ser refractarias a las intervenciones médicas y quirúrgicas. Los tumores con secreción hormonal persistente, invasión insidiosa de las estructuras neurovasculares circundantes que no son susceptibles de resección o recurrencia frecuente pueden ser susceptibles de radioterapia o radiocirugía. La radioterapia local se ha administrado después de la resección de tumores pituitarios desde principios de 1900, inicialmente a través de la inserción de una placa cargada de radio en la cavidad nasal. En la era moderna, un rango comúnmente aceptado para los adenomas pituitarios es de 45 Gy, administrado a 1.8 Gy por fracción durante 5 semanas para radioterapia y 20 a 25 Gy en una dosis única para radiocirugía estereotáxica, aunque algunos centros usan dosis más altas.

El control del crecimiento tumoral después de la radioterapia depende del tamaño del tumor, con un efecto decreciente para masas más grandes. La enfermedad de Cushing es relativamente más sensible que los tumores que secretan GH; la mayoría de los adenomas secretores de ACTH demuestran remisión hormonal en 2 años (rango, 6 a 60 meses). Los pacientes con acromegalia exhiben una tasa de reducción hormonal del 50% después de 27 meses, y la remisión completa ocurre hasta varios años después del tratamiento con radiación. Los prolactinomas se tratan con menos frecuencia con radiación debido a su excelente respuesta a múltiples regímenes médicos y cirugía. La eficacia de la

radioterapia de rescate puede ser igual a la del tratamiento adyuvante temprano después de la cirugía, lo que permite reservar su uso hasta que sea necesario (Tzikoulis V, 2019).

VII. DISEÑO METODOLOGICO

7.1. Tipo de estudio

Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal.

7.2. Lugar del estudio

Se realizó en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca territorio ubicado en el distrito II de la ciudad de Managua. En el servicio Nacional de Neurocirugía, en el periodo de enero 2018 a diciembre del año 2019.

7.3. Universo

Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenoma de hipófisis que fueron operados en el servicio de neurocirugía a través de un abordaje endonasal en el periodo de estudio. En Total fueron 32 pacientes

7.4. Muestra

La muestra fue por conveniencia, se tomó la totalidad de los pacientes que fueron operados a través de un abordaje endonasal. La muestra fue de 32 pacientes

7.5. Criterios de inclusion

- Pacientes ingresados con diagnóstico de tumor de hipófisis en el periodo de estudio.
- Pacientes operados a través de un abordaje endonasal.
- Pacientes operados por primera vez o con cirugía de hipófisis previa.

- Pacientes con expedientes completos.

7.6. Criterios de exclusion

- Pacientes operados por tumor de hipófisis por abordaje transcraneal
- Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.

7.7. Instrumento

Se realizó un formulario con preguntas cerradas y la información se extrajo de una fuente secundaria, el expediente clínico.

7.8. Técnica de recolección de datos

Se extrajo la lista de pacientes operados por tumor sellar en el periodo de estudio desde una base de datos en el servicio de Neurocirugía, luego se solicitaron los expedientes de los pacientes seleccionados a los cuales se aplicó el instrumento previamente elaborado.

7.9. Procesamiento y análisis de la información

Los datos obtenidos fueron introducidos en una base de datos del programa Epi Info 7 y se obtienen mediante el mismo tablas de distribución de frecuencias y porcentajes.

VIII. RESULTADOS

En cuanto a los datos demográficos de los pacientes, encontramos que la mayor cantidad de pacientes eran del sexo masculino en el 69% y el sexo femenino el 39%. Las edades que más predominan fueron el rango de 35-44 años de edad con un 28%, las edades entre 45-54 y 55-64 comparten un 25% y no hubo menores de 25 años. En cuanto a la ruta al ingreso el 65% de los pacientes acudieron espontáneamente, el resto (35%) fueron referidos de otra unidad de salud.

El síntoma principal al ingreso de los pacientes fue la cefalea en un 96%, déficit visual 87%, 5 pacientes se presentaron con apoplejía hipofisiaria lo que corresponde al 15%, y dos pacientes con hidrocefalia (6%).

Según el tamaño del tumor se clasificaron en macroadenomas en el 91% de los casos y 9% microadenomas que corresponde a 3 pacientes. Según la clasificación de Hardy Wilson la mayor parte de los tumores fue clasificado como grado II seguido de los grado IV, y de estos el más frecuente es el tipo B. En cuanto a la invasión al seno cavernoso se clasificaron como grado 0 en un 31%, seguido de grado 1 y 2, ambos con un 28%. Según los reportes del perfil hormonal enviado a 22 pacientes de un total de 32, un 28% fueron clasificados como prolactinomas, seguido por los adenomas no funcionantes.

En cuanto al tiempo en los procedimientos quirúrgicos el 54% tuvo una duración entre 2 y 4 horas, el 40% una duración menor de 2 horas y solo el 6% se extendió por más de 4 horas. Las pérdidas sanguíneas durante el procedimiento fueron menor de 250ml en un 30% de los casos, entre 250 y 499 en el 57%, solo 3 casos sobrepasaron los mililitros de sangrado.

La principal complicación posquirúrgica fue la diabetes insípida, presentándose 5 casos en el postoperatorio inmediato que corresponde al 16%, seguido de la fistula de líquido cefalorraquídeo y la epistaxis ambos con un 10%. Dos pacientes fallecieron, ambos por complicación vascular, sin embargo más del 60% de las cirugías no reporto ninguna complicación. El tiempo de hospitalización posterior a la cirugía fue menor de 7 días en el 66% de los casos.

Se estimó el porcentaje de resección tumoral posterior a la cirugía en el 69% de los casos se logró una resección adecuada de más del 75% de la lesión; 16% una resección parcial del 50 al 75%, 15% no se logró una resección optima la cual fue inferior al 50% de la lesión.

IX. DISCUSION Y ANALISIS

Se estudiaron 32 pacientes operados a través de la vía endonasal en el periodo de estudio de enero del 2018 a diciembre del 2019. Se encontró que los adultos jóvenes fueron los más afectados en el periodo de edad entre 35 y 44 años de edad lo cual coincide con la literatura internacional, no tuvimos ningún caso menor de 25 años. El sexo que más predominó fue el masculino, esto difiere un poco con la literatura y con los estudios realizados previamente en la unidad en la que el sexo femenino predomina, sobre todo en este rango de edad.

La principal vía para el ingreso fue a través de la demanda espontánea del paciente por la consulta externa, solo el 35% fue remitido de otra unidad de salud a la emergencia. El principal motivo de consulta fue la cefalea y la disminución en la agudeza visual, seguido por alteraciones endocrinas como amenorrea, galactorrea lo cual también coincide con la bibliografía disponible y con los estudios anteriores nacionales. Hubo una alta incidencia de apoplejía hipofisaria y dos de los pacientes se presentaron con síntomas de hidrocefalia secundaria al crecimiento tumoral.

En cuanto al tipo de adenoma según el perfil hormonal, la mayoría de los adenomas se clasificaron como prolactinomas seguido por los adenomas no funcionantes lo cual coincide con otros estudios realizados en la unidad y a nivel internacional. Es importante mencionar que al 30% de los pacientes no se les realizó pruebas al momento del ingreso y por lo tanto no se clasificaron, debido a que estos exámenes no se procesan en esta unidad y que en algunos de los casos por situaciones de emergencia tampoco se le

realizaron, como es el caso de los pacientes con apoplejía hipofisiaria los cuales fueron operados sin la realización de los mismos.

Al clasificar estos tumores según su tamaño el 90% se trató de tumores mayores de 10mm y la mayor parte de estos con extensión extrasellar, según la clasificación de Hardy Wilson los más frecuentes fueron los tipo II y IV y de estos el tipo B predomina lo que demuestra su extensión extra sellar en la mayoría de los casos. La invasión del seno cavernoso también fue una característica común en el 70% de los casos, en 3 de estos con involucramiento total de la arteria carótida interna lo cual limitó su resección completa. El tiempo quirúrgico que prevaleció fue de 2 a 4 horas, y menos de 4 horas en el 90% de los casos lo cual coincide con el resto de la literatura en cuanto al menor tiempo en comparación con las cirugías abiertas. Las pérdidas hemáticas transquirúrgicas fueron inferiores a 500ml en el 87% de los casos por lo cual no fue necesaria transfusión en la mayoría de los procedimientos. La estancia Hospitalaria corta posterior a la cirugía como esta descrito en la bibliografía en este tipo de procedimientos también fue una característica a destacar.

La diabetes insípida y la fistula de LCR continúan siendo las complicaciones más frecuentes en la cirugía de estos tumores y tal como narra la bibliografía la principal causa de mortalidad se debe a lesiones vasculares.

X. CONCLUSIONES

- Los adenomas de hipófisis son tumores frecuentes en adultos con una ligera predisposición del sexo femenino, infrecuentes en la edad pediátrica.
- Según su anatomía son más frecuentes aquellos con extensión extra sellar tipo II B y IV según Hardy Wilson,
- Los prolactinomas son los más frecuentes seguido de los adenomas no funcionantes,
- El tiempo del procedimiento quirúrgico es menor a las 4 horas en la mayoría de los casos.
- La principal complicación después de la cirugía es la fistula de LCR y la diabetes insípida.
- La principal causa de mortalidad en estos tumores se debe a la injuria vascular durante el procedimiento quirúrgico.

XI. RECOMENDACIONES

- Mejorar técnicas de reconstrucción del piso sellar para evitar fistulas de LCR.
- Garantizar diagnostico hormonal pre y posquirúrgico.
- Realizar campimetrías pre y postquirúrgicas.
- Promover la vía transesfenoidal como la técnica de elección para abordar los tumores de Hipófisis.
- Promover técnicas quirúrgicas ampliadas microscópicas y endoscópicas para resección de adenomas pituitarios de gran tamaño.
- Mejorar la capacidad de diagnóstico precoz de pacientes con tumores pituitarios en centros asistenciales de todo el país.
- Motivar al registro completo de la informacion en los expedientes clínicos.

XII. REFERENCIAS

1. Djerassi, C. C. (1995). Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian hyperstimulation,. *J Clin Endocrinol Metab*, 591-594.
2. Allen, M. (1977). Embryology and anatomical connections of the pituitary. (Allen MB, Ed.) *The pituitary: a current review*, p. 1-8.
3. Buchfelder M. (diciembre de 2008). Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Pituitary*, 8.
4. Castaño-Leon AM, P. I.-R.-L. (2019). Endoscopic Transnasal Trans-Sphenoidal Approach for Pituitary Adenomas: A Comparison to the Microscopic Approach Cohort by Propensity Score Analysis. *Neurosurgery*. doi:10.1093/neuros/nyz201
5. Colao, A. (2009). Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol*.
6. Cushing, H. (1932). The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp*, 137-195.
7. Das C, M. P. (2019). Evaluation of prognostic utility of Ki-67, P53, and O-6-methylguanine-DNA methyltransferase expression in pituitary tumors. *J Lab Physicians*, 323-329. doi:10.4103/JLP.JLP_76_19.
8. Ezzat S, A. S. (2004). The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer*, 6-13.
9. Ferrante E, F. M. (2006). Nonfunctioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*, 823-829.
10. G. Acerbi, G. R. (2009). Clinical aspects and therapeutic outcome in thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol invest* , 773-779.
11. G.Lugo, L. F. (2012). Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *International Journal of Endocrinology, Department of Medicine, University of A Coruña*. Obtenido de <http://www.hindawi.com/journals/ije/2012/540398/>

12. Jaime. María Niveiro, F. I. (2003). Patología de los adenomas hipofisarios. *Revista española de patología*, 36(4), 357-372.
13. K. Horn, F. E. (1976). Recurrent goiter, hyperthyroidism, galactorrhea and amenorrhea due to a thyrotropin and prolactin-producing pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab*, 43, 137-143.
14. Kuo JS, B. G. (octubre de 2016). Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Surgical Techniques and Technologies for the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *J Neurosurgery*.
15. Melmed S, C. A. (2009). Guidelines for Acromegaly Management: An. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1509-1517.
16. Murad MH, F.-B. M. (2010). Outcome of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*, 777-791.
17. Paolo Beck-Peccoz, F. B.-D. (1996). Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *endocrine reviews*, 17(6), 610-638. doi:<https://doi.org/10.1210/edrv-17-6-610>
18. Petry C, P. J. (2019). Evaluation of the potential of the Ki67 index to predict tumor evolution in patients with pituitary adenoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 320-326.
19. Rojas, D. (2017). Manejo de los tumores de Hipofisis. *Revista Medica Clinica Condes*, 409-419.
20. Rojas-Zalazar D, M. C. (2011). Manejo multidisciplinario de la acromegalia. *Revista chilena Neuro-psiquiatrica*, 37-46.
21. Rethon, A. L. (2002). *La region sellar*. Obtenido de J Neurosurg: www.neurosurgery-online.com
22. Sahli, R. C. (2011). Sellar collision tumor involving pituitary gonadotroph adenoma and chondroma: a potential clinical diagnosis. doi:<https://doi.org/10.1007/s11102-009-0199-6>
23. Skulsampaopol J, H. A. (2019). Outcomes of the Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Resection of Pituitary Adenomas Utilizing Extracapsular Dissection Technique with a Cotton Swab. *Asian Journal Neurosurgery*, 1089-1094.

24. Tatsi C, S. C. (2019). The Genetics of Pituitary Adenomas. *Journal of clinical medicine*. doi:<https://doi.org/10.3390/jcm9010030>
25. Tzikoulis V, G. A. (2019). Benign Intracranial Lesions - Radiotherapy: An Overview of Treatment Options, Indications and Therapeutic Results. *Reviews in Recent Clinical Trials*. doi:doi: 10.2174/1574887114666191111100635.
26. Winn H, R. (2016). *Youmans Neurological Surgery*. (Vol. 2). Philadelphia: Elsevier.
27. Zhu D, X. Z. (3 de enero de 2020). MEG3/MIR-376B-3P/HMGA2 axis is involved in pituitary tumor invasiveness. *Journal of Neurosurgery*, 1-13. doi:10.3171/2019.10.JNS191959.

XIII. ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de las variables

Variable	Concepto	Indicador	Valor/escala
Sexo	Característica sexual fenotípica del ser humano	Característica del paciente	Hombre Mujer
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al ingreso	Edad en años	<15 15-24 25-34 35-44 45-54 55-64 65-74 75-84 85 a más
Tipo de ingreso	Ruta a través de la cual ingresaron los pacientes a la unidad	Variable cualitativa	Espontaneo Referido
Síntomas al ingreso	Síntomas o síndromes que presenta el paciente al ingreso	Variable cualitativa	Cefalea Déficit visual Pérdida de la libido Galactorrea Alteración del ciclo menstrual Ginecomastia Infertilidad Hipogonadismo Acromegalia Hidrocefalia Apoplejía hipofisaria Depresión Labilidad emocional Alteración de nervios craneales Alteración de la conciencia

Variable	Concepto	Indicador	Valor/escala
Comorbilidad	Presencia de enfermedades crónicas al momento del diagnóstico	Variable cualitativa	Hipertensión arterial Diabetes mellitus Hipotiroidismo Hipertiroidismo Enfermedad de Cushing Enfermedad renal crónica
Tipo de tumor según tamaño	Clasificación según el tamaño del tumor	Variable cualitativa	Microadenoma Macroadenoma
Clasificación de Hardy	Tipo de tumor según su extensión en la silla	Variable cualitativa	Grado I Grado II Grado III Grado IV
Clasificación de Hardy	Tipo de tumor según su extensión parasellar	Variable cualitativa	Tipo A Tipo B Tipo C Tipo D Tipo E
Clasificación de Knosp	Tipo de tumor según invasión al seno cavernoso	Variable cualitativa Variable cualitativa	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4
Clasificación dl tumor según perfil hormonal	Tipo de tumor según el exceso de hormona que produce	Variable cualitativa	Prolactinoma Tumor productor de GH Tumor productor de TSH Tumor productor de ACTH Tumor productor de gonadotropas Tumor no funcionante Desconocido

Variable	Concepto	Indicador	Valor/escala
Clasificación histológica del tumor	Tipo de tumor según reporte de patología	Variable cualitativa	Adenoma acidófilo Adenoma basófilo Adenoma cromóforo Tejido necrótico No especificado
Tiempo quirúrgico	Tiempo desde el inicio al final del procedimiento quirúrgico	Variable cuantitativa	Menor de 2 horas De 2 a 4 horas Más de 4 horas
Porcentaje de resección quirúrgica	Grado de resección medido en porcentaje	Variable cuantitativa	0-25% 25-50% 50-75% Más de 75%
Perdidas hemáticas en el transquirúrgico	Cantidad de sangrado en mililitros durante el acto quirúrgico	Variable cuantitativa	Menor de 250 250 a 499 500 a 1000 Más de 1000
Complicaciones posquirúrgicas	Tipo de complicación acontecida durante la cirugía o en el postoperatorio	Variable cualitativa	Epistaxis Fistula de LCR Hemorragia subaracnoidea Infarto cerebral Lesión vascular Diabetes insípida Neuroinfección Neumoencéfalo Muerte
Tiempo de hospitalización posterior a la cirugía	Tiempo en días entre la cirugía y el alta	Variable cuantitativa	48hrs 3 a 7 días Más de 7 días

Anexo 2. Instrumento para la recolección de datos

INSTRUMENTO

Datos Sociodemográficos

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Exp: _____ Sexo: masculino ___ Femenino ___

Tipo de ingreso:

a) Espontáneo ___ b) Referido ___

1. Centro de salud ___
2. Clínica privada ___
3. Otro Hospital ___
4. Otro servicio en el Hospital ___

Presentación clínica

Cirugía previa: a) no: ___ b) si: ___

1. Transesfenoidal ___
2. transcraneal ___

Síntomas al ingreso

Cefalea		Acromegalia	
Déficit visual		Gigantismo	
Perdida de la libido		Hidrocefalia	
Galactorrea		Apoplejía hipofisiaria	
Alteración del ciclo menstrual		Depresión	
Ginecomastia		Labilidad emocional	
Infertilidad		Parálisis de par craneal	
Hipogonadismo		Alteración del estado de conciencia	

Comorbilidades

Diabetes Mellitus	
Hipertensión arterial	
Hipotiroidismo	
Hipertiroidismo	
Enfermedad renal crónica	
Enfermedad de Cushing	
Enfermedad cardíaca	
Otras	

Estudios de imagen

Prequirúrgico: a) Tomografía _____

b) IRM _____

Postquirúrgico: a) Tomografía _____

b) IRM _____

Tipo de tumor según tamaño: a) microadenoma ____ b) macroadenoma ____

Clasificación según Hardy- Wilson

Grado	I	II	III	IV	
Tipo	A	B	C	D	E

Clasificación de Knosp

Grado	0	1	2	3	4
-------	---	---	---	---	---

Clasificación del tumor según perfil hormonal:

Prolactinoma ____ Productor de Gh ____
 Productor de TSH ____ Productor de ACTH ____
 Productor de Gonadotropa ____ no funcionante ____
 No se realizó perfil hormonal ____

Reporte de la biopsia en Patología: _____

Datos de la Cirugía

Fecha de la Cirugía: _____ tiempo quirúrgico: _____
 Cantidad de sangrado: _____

Complicaciones

Epistaxis		Lesión vascular	
Fistula de LCR		Neuroinfección	
Hemorragia subaracnoidea		Diabetes insípida	
Infarto cerebral		Muerte	

Porcentaje de resección del tumor: a) < de 25%
 b) del 25 al 50%
 c) del 50 al 75%
 d) del 75 al 99%
 e) 100%

Fecha del alta:

Tabla 1. Distribución de pacientes con adenomas hipofisario según edad

edad	<15	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75 a mas	Total
N° de pacientes	0	0	7	9	8	8	0	0	32
Porcentaje	0	0	22%	28%	25%	25%	0	0	100%

Tabla 2. Distribución de pacientes con adenomas hipofisario según sexo

sexo	masculino	Femenino	Total
N° de pacientes	19	13	32
Porcentaje	59%	41%	100%

Tabla 3. Distribución de pacientes con adenomas de hipófisis según edad y sexo

edad	<15	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75 a mas	Total
masculino	0	0	3	6	5	5	0	0	19
femenino	0	0	4	3	3	3	0	0	13
Total	0	0	7	9	8	8	0	0	32

Tabla 4. Tipo de ingreso de los pacientes

tipo de ingreso	espontaneo	referido	total
N° de pacientes	21	11	32
Porcentaje	65%	35%	100%

Tabla 5. Síntomas al ingreso de los pacientes

Síntomas	N° de pacientes	Porcentaje
Cefalea	31	96%
déficit visual	28	87%
perdida de la libido	0	0%
galactorrea	2	6%
alteración del ciclo menstrual	3	9%
ginecomastia	0	0%
infertilidad	1	3%
hipogonadismo	0	0%
acromegalia	2	6%
hidrocefalia	2	6%
apoplejía hipofisiaria	5	15%
depresión	0	0%
labilidad emocional	0	0%
alteración de nervios craneales	2	6%
alteración del estado de conciencia	3	9%

Tabla 6. Comorbilidad de los pacientes al ingreso

Comorbilidad	N° de pacientes	Porcentaje
Hipertensión arterial	9	28%
Diabetes mellitus	5	16%
Hipotiroidismo	2	6%
Hipertiroidismo	2	6%
Enfermedad de Cushing	1	3%
Enfermedad renal crónica	1	3%

Tabla 7. Clasificación de los tumores según su tamaño en IRM preoperatoria

Tipo de Tumor	N° de pacientes	porcentaje
microadenoma	3	9%
macroadenoma	29	91%
Total	32	100%

Tabla 8. Clasificación de los tumores según Hardy y Wilson

Extensión sellar	Extensión suprasellar					Total
	O	A	B	C	D	
I	3	0	0	0	0	3
II	0	3	9	4	2	18
III	0	0	3	0	0	3
IV	1	1	4	1	1	8
Total	4	4	16	5	3	32

Tabla 9. Clasificación de los tumores según Knosp

clasificación de Knosp	cantidad de pacientes	Porcentaje
0	10	31%
1	9	28%
2	9	28%
3	1	3%
4	3	10%
Total	32	100%

Tabla 10. Clasificación de los tumores según el perfil hormonal

Perfil Hormonal	Nº de pacientes	Porcentaje
Prolactinoma	9	28%
T. productor de TSH	2	6%
tumor productor de GH	2	6%
Tumor productor de ACTH	1	3%
tumor productor de gonadotropas	0	0%
tumor no funcionante	8	25%
no se realizo	10	32%
Total	32	100%

Tabla 11. Diagnostico histológico según reporte de patologia

Diagnostico histologico	N° de pacientes	Porcentaje
adenoma acidófilo	5	15%
adenoma basófilo	7	22%
adenoma cromóforo	8	25%
tejido necrótico	2	6%
no especificado	10	32%
Total	32	100%

Tabla 12. Tiempo quirúrgico en cada procedimiento

tiempo quirúrgico	N° de pacientes	Porcentaje
menor de 2 horas	13	40%
de 2 a 4 horas	17	54%
mayor de 4 horas	2	6%
Total	32	100%

Tabla 13. Pérdidas hemáticas durante el acto quirúrgico

sangrado transquirurgico	N° de pacientes	Porcentaje
menor de 250	10	30%
250 a 499	18	57%
500 a 1000	1	3%
más de 1000	3	10%
Total	32	100%

Tabla 14. Porcentaje de resección estimado

porcentaje de resección	cantidad de pacientes	porcentaje
0-25%	1	4%
25-50%	3	11%
50-75%	5	16%
>75%	22	69%
Total	32	100%

Tabla 15. Complicaciones postquirúrgicas

complicaciones postquirúrgicas	frecuencia	porcentaje
epistaxis	3	10%
Fistula de LCR	3	10%
Hemorragia subaracnoidea	1	3%
infarto cerebral	1	3%
lesión vascular	1	3%
Diabetes insípida	5	16%
Neumoencéfalo	2	6%
Neuroinfección	1	3%
muerte	2	6%
ninguna	20	62%

Tabla 16. Tiempo en días de la cirugía al alta del paciente

tiempo al alta	frecuencia	porcentaje
0 a 72 horas	0	0%
de 3 a 7 días	20	66%
más de 7 días	10	34%
Total	30	100%

Tabla 17. Grado de invasión al seno cavernoso y porcentaje de resección del tumor

clasificación de Knosp	Porcentaje de resección del tumor				Total
	0-25%	25-50%	50-75%	>75%	
0	0	0	1	9	10
1	0	0	2	7	9
2	0	1	2	6	9
3	0	1	1	0	2
4	1	1	0	0	2
Total	1	3	6	22	32

Grafico 1. distribucion de los pacientes segun edad y sexo

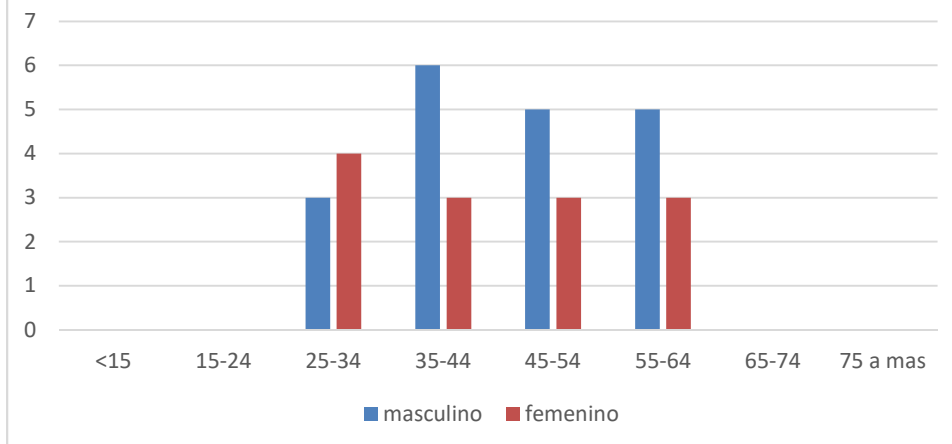
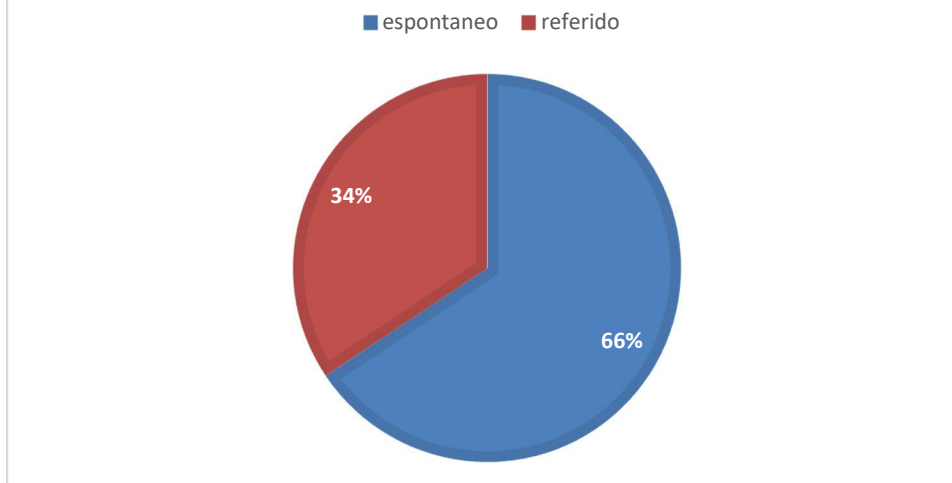


Grafico 2. Tipo de ingreso de los pacientes



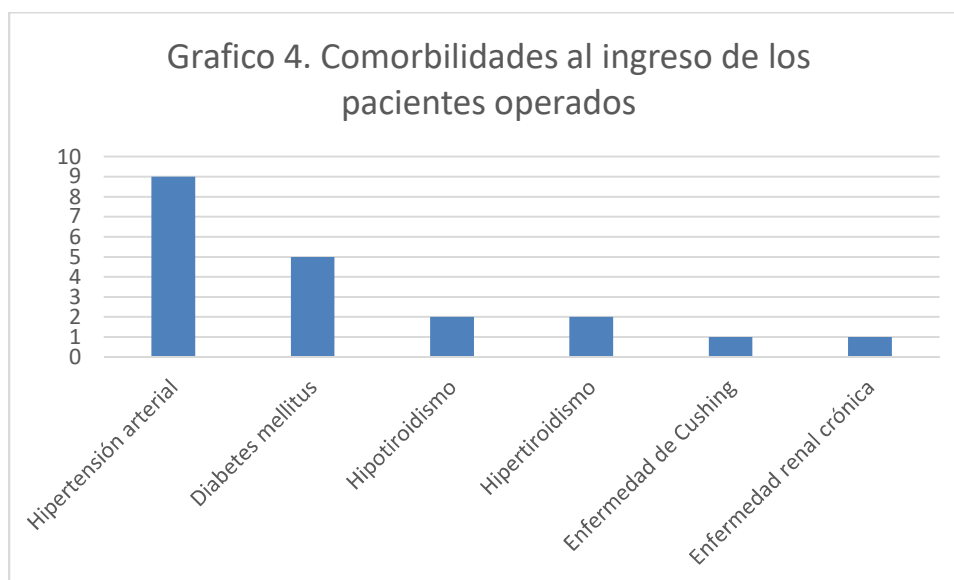


Grafico 5. Tipo de adenoma segun su tamaño

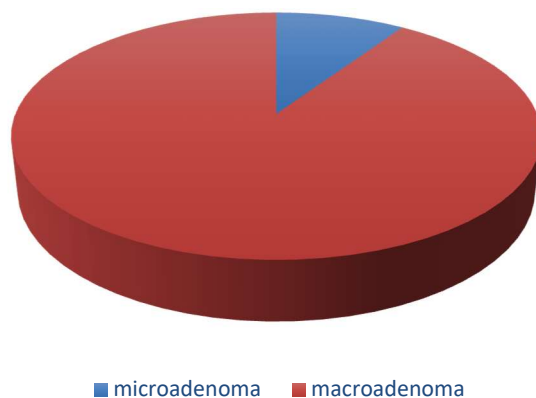
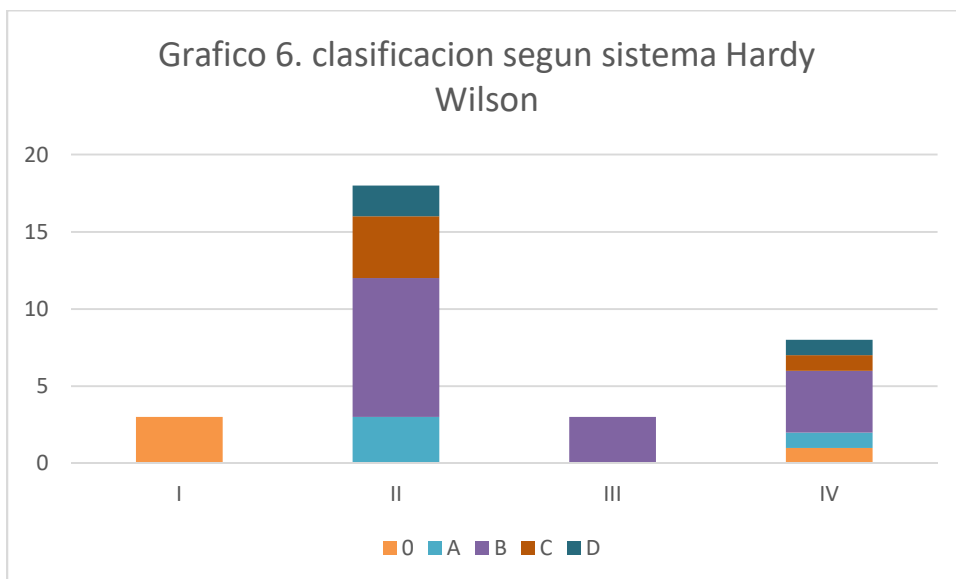


Grafico 6. clasificacion segun sistema Hardy Wilson



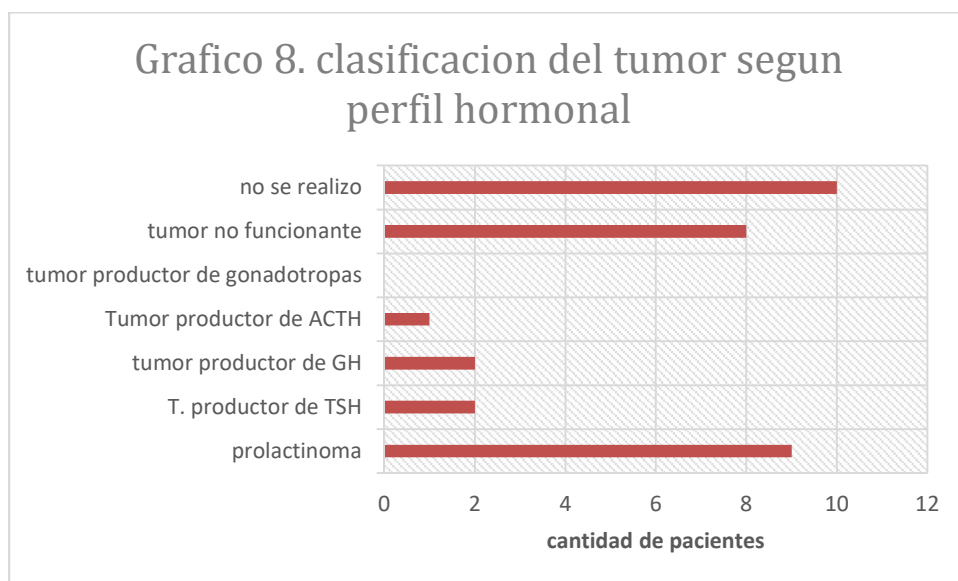
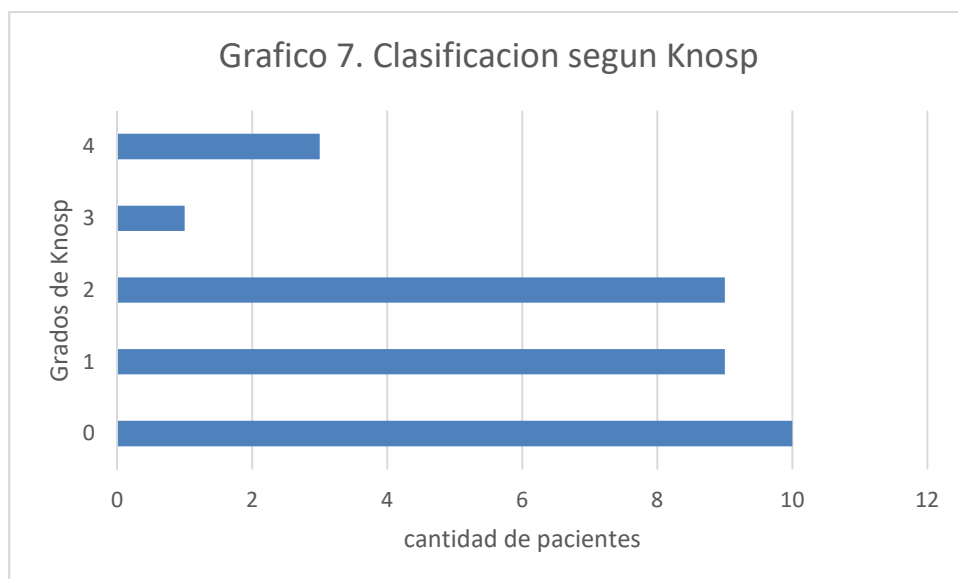


Grafico 9. perdidas hematicas transquirurgicas

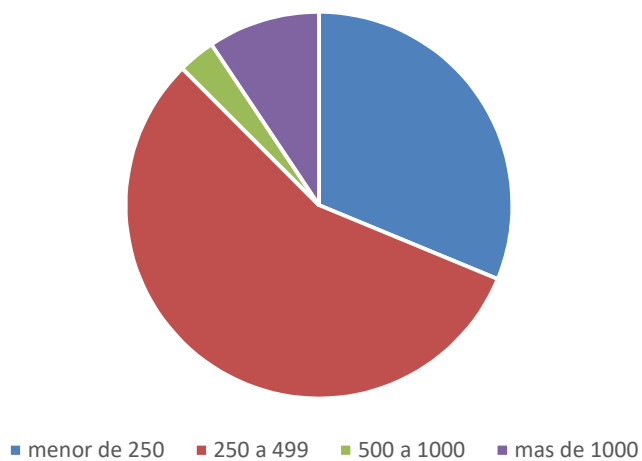
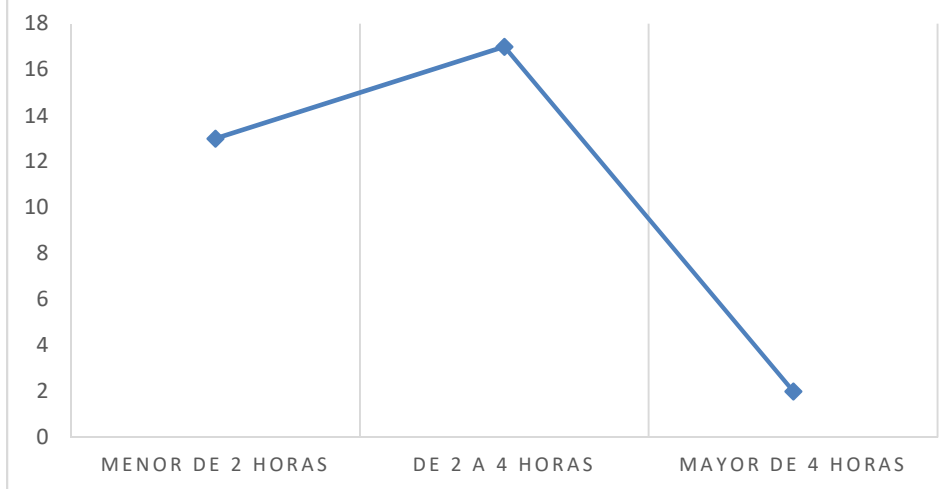


Grafico 10. Tiempo quirurgico



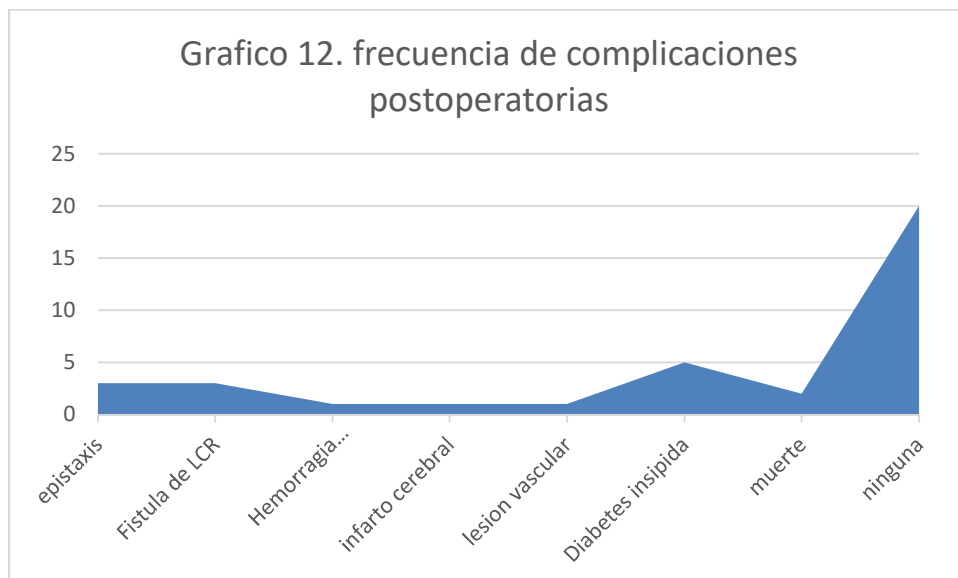
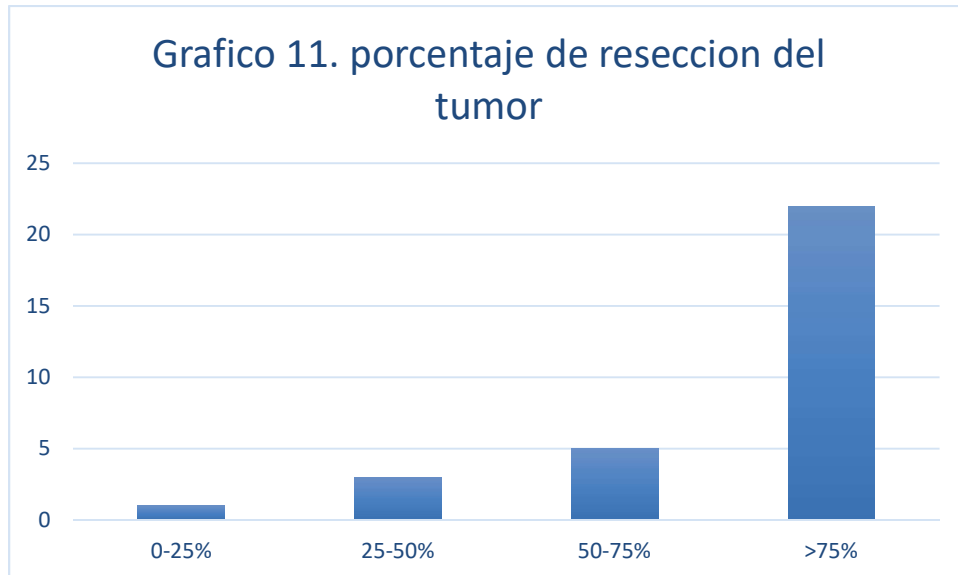


Grafico 13. tiempo en dias desde la cirugia al egreso

