

Evolución del tratamiento neuroquirúrgico de la patología hipofisaria. Experiencia de 800 casos

Trabajo de incorporación a la Academia Nacional de Medicina como Individuo de Número Sillón No. VI

Dr. Saúl Krivoy O

RESUMEN

Los tumores de hipófisis son las neoplasias intracraneales más frecuentes (10 %-15 %). El propósito del trabajo es presentar la experiencia del autor en el manejo neuroquirúrgico de 800 casos de tumores pituitarios, basado en el protocolo de estudio aplicado en las Unidades de Hipófisis de los Hospitales "Miguel Pérez Carreño" y Universitario de Caracas, y en el ejercicio privado del autor. Utilizando inicialmente abordaje trans-craneano y luego abordaje trans-esfenoidal en la mayoría de los casos. Se presentan los hallazgos más frecuentes del material de casos tratados y los procedimientos diagnósticos utilizados, resaltando el uso de resonancia magnética y angiografía cerebral. Se analizan los abordajes trans-craneano y trans-esfenoidal. Se enfatiza la ventaja de la microcirugía trans-esfenoidal y las mejoras introducidas en la técnica quirúrgica y el uso de neuro-endoscopia. Se argumenta la importancia del manejo inter-disciplinario. Estas experiencias permitieron reducir la morbi-mortalidad al acortar el tiempo quirúrgico y hacer el posoperatorio más benigno. Esto se tradujo en una reincorporación más temprana del paciente a su vida normal, mejor calidad de vida y mejor pronóstico.

Palabras clave: Pituitaria. Trans-esfenoidal. Microcirugía. Neuro-endoscopia.

SUMMARY

Pituitary tumors are among the most common intracranial neoplasias (10 % to 15 %). The purpose of this study is to present the author's experience in the surgical management of 800 pituitary tumors based on the study protocols applied in the Pituitary Units of the Miguel Pérez Carreño Hospital and University Hospital, and in

the author's private practice. The most frequent findings and diagnostic techniques are presented, highlighting the role of magnetic resonance and cerebral angiography. Trans-sphenoidal and trans-cranial surgical techniques are analyzed. The advantage of the trans-sphenoidal technique, the improvements made to the surgical technique, and the use of neuro-endoscopy are presented. The importance of a multi-specialty team is stressed. This experience allowed to reduce the associated morbidity and mortality by shortening surgical time and improving recovery, quality of life, and prognosis.

Key words: Pituitary tumors. Transphenoidal. Microsurgery. Neuro-endoscopy.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas pituitarios son neoplasmas monoclonales benignos comunes, originados en la adenohipófisis que ocurren en 15 % a 20 % de los tumores intracraneales primarios, constituyendo la tercera neoplasia por orden de frecuencia después de los gliomas y meningiomas. Los informes de incidencia anual varían de 1 a 18/100.000 habitantes de la población en general y en las autopsias tienen hasta un 25 % de frecuencia de los adenomas hipofisarios (1-4). Aunque histológicamente son benignos, los tumores pituitarios causan una morbilidad significativa debido a su amplia variabilidad en el espectro de presentación, localización crítica, forma de expandirse, y la producción inapropiada de la hormona pituitaria. Los efectos de compresión local

incluyen cefaleas, trastornos visuales, disfunción de nervios craneales y/o alteraciones hormonales debido a la disrupción del tallo pituitario, con compromiso del eje hipotalámico y falla pituitaria debido a compresión del tejido pituitario normal (2,3). La mayor frecuencia ocurre entre la tercera y sexta década de la vida, con predominio en el sexo femenino (2).

El desarrollo simultáneo y vertiginoso de las técnicas en las últimas décadas, el manejo de equipos multidisciplinarios (neurocirugía, endocrinología neuro-oftalmología, ORL, radioterapeutas, neuro-imaginología, entre otros) ha conducido al diagnóstico precoz de las afecciones hipofisarias y por ende a un incremento del número de casos diagnosticados que amerita y recibe tratamiento quirúrgico oportuno (2,5,6). En los inicios, la vía tradicional de abordaje neuroquirúrgico de la hipófisis era la transcraneal pero, gracias a los avances neuroquirúrgicos que incluyen la microcirugía, neuro-endoscopia, etc., ha mejorado la morbi-mortalidad, lo que ha facilitado la ejecución de las tareas diagnósticas y de tratamiento, reducido el tiempo quirúrgico, recortado la estadía hospitalaria y mejorado el pronóstico de estos casos (2).

Las opciones terapéuticas actuales en el manejo de adenomas hipofisarios incluyen: tratamiento médico, oncológico (radioterapia, radio-cirugía, GammaKnife, etc.) y cirugía (transcraneal, transesfenoidal, estereotáxica, endoscopia y opciones combinadas) (2,5,7-9).

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando hay signos compresivos, especialmente las alteraciones visuales; casos evolutivos que no responden a tratamiento médico; signos invasivos o destructivos; endocrinopatías severas; compresión evidente de estructuras intracraneales; causas socio-económicas y culturales (2). El tratamiento quirúrgico precoz está indicado en los casos de apoplejía hipofisaria, empeoramiento del defecto visual, fístula de líquido cefalorraquídeo, enfermedad de Cushing y acromegalia (2,6).

La vía transcraneana tiene diversas variantes: subquiasmática, óptico-carotídea, trans-frontal, trans-esfenoidal y trans-laminar. Esta vía está indicada en los siguientes casos: adenoma con extensión subfrontal, retroquiasmática y fosa media; silla turca pequeña; reintervenciones complejas; casos pos-irradiados; infección o complicaciones locales; patología intracraneana asociada (aneurisma, etc.); fístula de líquido cefalorraquídeo extraselar; quiasma prefijado; sospecha de meningioma o lesiones vascularizadas; seno esfenoidal no neumatizado o hipodesarrollado.

Sus complicaciones más frecuentes son: hemorragia, edema general e isquemia, infarto cerebral, elevación de la presión intracraneana, infección, y daño de las estructuras paraselares, incluyendo anosmia, pérdida de la visión, lesión de nervios óculo-motores, diabetes insípida, daño hipotalámico y falso aneurisma (2,6,10), con posoperatorio más prolongado y mayor estadía hospitalaria.

La técnica de abordaje trans-esfenoidal es el resultado de una evolución histórica de más de 100 años que involucró diversos especialistas con perseverancia y visión de futuro, incluyendo cambios en instrumentación, microscopía y el desarrollo de la endoscopia. Fue iniciada por H. Schoffler quien aplicó esta vía de acceso a más de 10 pacientes (11,12,13). Igualmente cabe citar los esfuerzos de N. Dott (13,14), O. Hirsch (13,15), H. Cushing (13,15), y el impulso dado por C. Guiot (13,16) y J. Hardy (13,17,18), quienes contribuyeron a desarrollar el tratamiento neuroquirúrgico de tumores hipofisarios por esta vía. En los años 50 y 60, N. Dott, G. Guiot y J. Hardy comenzaron a usar el abordaje trans-esfenoidal por vía sub-labial para la remoción de los adenomas pituitarios (3-10). Entre 1970 y 1980 fueron introducidas importantes mejoras en la técnica por Wilson, Weiss, Laws y otros (13). Una de las mejoras notables, descrita por Griffith y Veerapen (2) en 1987, es la utilización del abordaje directo endonasal obviando los traumas a las mucosas y los cornetes, reduciendo considerablemente el tiempo quirúrgico, las molestias posoperatorias y el tiempo de estadía de los pacientes. En nuestro medio, los primeros casos de abordaje trans-esfenoidal fueron realizados por D. Urdaneta y S. Krivoy en 1973 (2,19,20).

La técnica desarrollada por Guiot y Hardy (15) mediante el abordaje sub-labial permitió un campo quirúrgico amplio, con mayor facilidad para la instrumentación, pero tenía importantes desventajas, a saber: disecciones cruentas, desinserción extensa de tabique y mucosa con frecuentes complicaciones nasales, tiempo quirúrgico más prolongado, taponamiento posoperatorio indispensable, y estadía hospitalaria más prolongada (2).

La vía sub-labial fue sustituida por la endonasal, la cual tiene dos variantes: sub-mucosa y sub-condral (2,21,22).

Con el advenimiento del microscopio quirúrgico y la técnica de la adenectomía selectiva, como lo describió Hardy a principios de los años 70, la cirugía trans-esfenoidal emergió en la era microquirúrgica moderna. La experiencia adicional en los años 70

y a principios de los 80 por Wilson, Weiss, Laws y otros mejoraron la seguridad y eficacia de la cirugía trans-esfenoidal (13). Las sucesivas modificaciones se desarrollaron para minimizar el trauma de la mucosa nasal y reducción de las molestias de los pacientes asociados con el abordaje sub-labial (13,23).

El abordaje transesfenoidal es realizado ahora frecuentemente. Se utiliza de rutina el microscopio y a menudo asistencia endoscópica, requiere de mínima disección de la mucosa nasal posterior y no requiere remoción el tabique nasal con los inconvenientes que de estas se deriva (13). Actualmente se realiza abordaje endoscópico tridimensional, el cual mejora la percepción y la profundidad con excelentes resultados, no produce fatiga visual ni dolor de cabeza al cirujano y no incrementa el tiempo quirúrgico. Proporciona visión a 6,5, 4,9 ó 4,0 mm, 0 y 30° usando endoscopio tridimensional rígido. El endoscopio tridimensional puede convertirse en la herramienta estándar en neurocirugía mínimamente invasiva (24).

La clasificación de los adenomas de hipófisis se basa en criterios histológicos, inmuno-histoquímicos y ultraestructurales, teniendo en cuenta los hallazgos bioquímicos, de las técnicas de imagen y quirúrgicos. Las primeras clasificaciones se basaban en las propiedades tintoriales celulares distinguiendo tres grupos: acidófilos, basófilos y cromófilo, con escasa correlación clínica. La nueva clasificación OMS define tres tipos principales: adenoma hipofisario típico, adenoma hipofisario atípico y carcinoma hipofisario (4).

La generalización de las técnicas inmuno-histoquímicas en los años 80 permitió el desarrollo de clasificaciones más funcionales y la identificación de sub-tipos morfológicos con criterios bien definidos. Otras técnicas auxiliares, tales como el estudio de proliferación celular con Ki-67, también aportan información útil en un contexto morfológico (4). El estudio de la actividad proliferativa con Ki-67 debería formar parte del estudio rutinario de los adenomas hipofisarios, ya que puede contribuir a delimitar un grupo de adenomas de comportamientos más agresivos (4). La actividad proliferativa con Ki-67 se mide menor o mayor de 3 %, siendo las de más de 3 % las lesiones de comportamiento más agresivo. En la mayoría de los adenomas hipofisarios la actividad proliferativa es inferior a 3 % (4).

En la inmuno-histoquímica se requiere el estudio de 6 principales hormonas hipofisarias (GH, prolactina, ACTH, TSH, FSH, y LH) y es conveniente añadir

alfa-subunidad (4,25).

Desde el punto de vista genético, varios oncogenes han sido implicados en el desarrollo de los adenomas hipofisarios. La mutación *gsp* ha sido identificada en una proporción variable (5 %-30 %) de los adenomas somatotropos y la hipermetilación de *p16* parece jugar un papel en los adenomas gonadotropos y nulos. También han sido implicados genes tumorales supresores como *MEN1*, *RB*, *p53*, *GADD45*, *p16* y otros factores como *ras*, *PTTG*, *ciclina D1* y factores de crecimiento como *FGF*, *NGF*, *TGF*, *VEGF*, algunos hasta hoy poco definitivos (26).

El objeto de esta comunicación es presentar la experiencia el autor en el tratamiento de 800 casos de tumores de la región hipofisaria, utilizando el abordaje trans-esfenoidal con microcirugía y endoscopia. Este trabajo representa el esfuerzo conjunto de las Unidades de Hipófisis del Hospital Miguel Pérez Carreño, Hospital Universitario de Caracas y el ejercicio privado del autor.

SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente trabajo se presenta la experiencia del autor en 800 pacientes con patología hipofisaria, tratados quirúrgicamente desde el año 1977. Se analizan las manifestaciones clínicas de la enfermedad, pre y posoperatorias, hallazgos imaginológicos y radiológicos (radiología simple, tomografía axial computada, resonancia magnética cerebral, angiografía cerebral y mielo-cisternografía), el enfoque neuroquirúrgico y los informes anatomopatológicos.

La mayoría de los casos fueron analizados en las Unidades de Hipófisis. En todos se siguió el mismo protocolo. A todos los pacientes de esta serie se les practicó una historia clínica protocolizada, que incluyó parámetros endocrinológicos, radiológicos e imaginológicos, oftalmológicos y neurológicos. Como producto de la discusión del equipo multidisciplinario, de acuerdo a la experiencia aportada por cada uno de sus integrantes, se llegaba a la conclusión más recomendable en cada caso, aplicando las medidas pre-, per- y posoperatorias recomendadas por endocrinólogos y radioterapeutas.

Desde el punto de vista neuroquirúrgico, la ubicación anatómica de la glándula hipófisis en un plano profundo y medial de la base del cráneo dificulta el acceso, además del complejo cuadro neuro-endocrinológico sintomático y la complejidad de las estructuras circunvecinas (hipotálamo, vías ópticas, arterias carótidas, etc.), haciendo su manejo



Figura 1. Resonancia magnética cerebral con L.O.E. Sellar y Supraselar

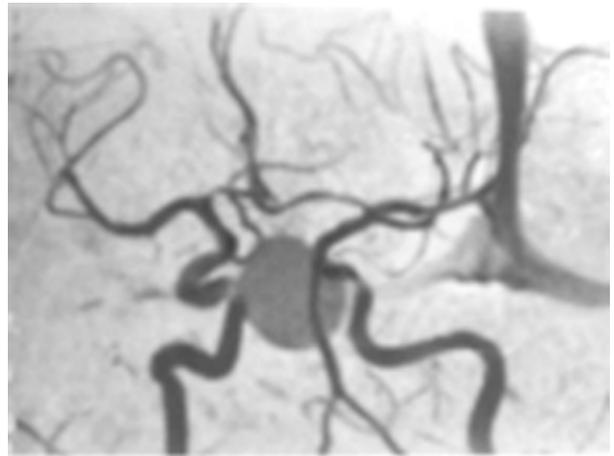


Figura 2. Angiografía cerebral por resonancia magnética con LOE hipofisaria.

complejo e involucrando necesariamente a diversas especialidades. Los objetivos terapéuticos son erradicar la lesión, reducir la morbi-mortalidad, reducir los niveles hormonales, minimizar el riesgo de afectar la función hipofisaria normal y restituir la función.

Los tipos de abordaje neuroquirúrgico son transcraneal, transesfenoidal, endoscópico y combinado.

La técnica trans-craneana, en los pocos casos que se utilizó, se hizo en la forma clásica de craneotomía con pocas variantes. Es aún útil en los casos de lesiones rígidas, vascularizadas, re-intervenciones, infecciones locales de fosas o senos nasales o cuando hay relaciones muy estrechas con estructuras vasculares e hipotalámicas que puedan comprometer la función de esas estructuras. Casos muy particulares son los casos de microadenomas, de enfermedad de Cushing y los de difícil localización.

La vía trans-esfenoidal, utilizada en la mayoría de los casos, se aplicó la técnica inicialmente desarrollada por Hardy, y en los casos recientes (más de 300 casos), la vía endonasal desarrollada por el autor, la cual permite un abordaje directo obviando las disecciones nasales de la mucosa, tabique, reduciendo el tiempo quirúrgico y evitando posoperatorios complejos.

Otras dos innovaciones incorporadas por el autor consisten en la posición del paciente y en algunos casos la modificación del sistema óptico. En relación con la posición (Figura 3), la clásica de Guiot-Hardy

coloca al paciente de frente al cirujano con una ligera inclinación lateral. Tiene la ventaja de permitir una orientación anatómica de las estructuras y una adecuada distribución de los equipos de microscopio, intensificador de imágenes, etc. Sin embargo, causa incomodidad al paciente, quien debe adoptar una posición inclinada de la cabeza en relación al cuerpo, y también al cirujano, quien debe estar de pie y en escoliosis.

La posición modificada por el autor (Figura 4) consiste en que el cirujano está sentado detrás de la cabeza del paciente. Ello tiene ventajas para el paciente, el cirujano y el ayudante. El paciente está ubicado en una posición recta horizontal; el cirujano puede permanecer sentado en la línea media de la cabeza, incluso en intervenciones prolongadas. La desventaja de esta posición es que invierte la orientación anatómica de las estructuras; sin embargo, el cirujano puede adaptarse a ello fácilmente.

Otra modificación adoptada por el autor en algunos casos es el sistema de visión quirúrgica. La evolución de la visión del campo quirúrgico ha tenido cuatro etapas: visión directa sin magnificación (Schoffler y Cushing), visión directa con magnificación (Guiot y Hardy), visión indirecta por neuroendoscopia de Jho, y la combinación de la visión directa con microscopio y visión indirecta con neuroendoscopia adoptada por el autor desde el año 2001 en algunos casos. Recientemente se ha incorporado la endoscopia tridimensional.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO



Figura 3. Posición tradicional del Dr. J. Hardy.



Figura 4. Posición modificada del paciente y el cirujano.

La visión directa con magnificación proporciona un mayor campo quirúrgico, buena iluminación, buena óptica y permite las manos libres al cirujano; dado que el sistema óptico está a distancia del campo quirúrgico, interfiere menos con la visión; permite un mejor control en caso de hemorragia. Tiene la desventaja de que la visión por microscopio es a 0° , hay limitaciones para visualizar las zonas supra y paraselares, lo cual requiere a veces de espejos quirúrgicos complementarios. La visión indirecta por neuroendoscopia proporciona visión de 0° , 30° y 70° utilizando diferentes endoscopios, no requiere retractores, la óptica es aceptable pero menor que el microscopio, y no proporciona visión estereoscópica. Con los dispositivos actuales puede inutilizar una de las manos del cirujano o el ayudante, y con mucha frecuencia es preciso limpiar el lente ya que el sistema óptico está en la punta del instrumento, donde es interferido por la presencia de sangre o tejidos. En caso de hemorragia, la visión indirecta por neuroendoscopia tiene grandes limitaciones ya que fácilmente se pierde la visibilidad del campo.

El método combinado, utilizado por el autor, aprovecha las ventajas del abordaje microscópico y recurre al endoscopio en determinados momentos para visualizar estructuras supra y paraselares. También hemos diseñado un sistema de soporte que se coloca sobre el intensificador de imagen para mejor protección de irradiación al paciente y al personal.

El abordaje quirúrgico que se realizó en la mayoría de los casos fue el endonasal trans-esfenoidal directo, combinado en algunos casos con neuroendoscopia. La técnica quirúrgica trans-esfenoidal se ha venido modificando en los últimos años, con introducción de mejoras en el instrumental quirúrgico mejor

adaptado, haciéndola más sencilla, rápida y con menor morbimortalidad.

La vía endonasal tiene las ventajas de provocar menor trauma nasal, tiempo quirúrgico más reducido, posoperatorio más benigno y hospitalización más breve, con reducción del uso de retractores. La variante submucosa requiere de una incisión nasal anterior, disección cruenta de la mucosa, y taponamiento posoperatorio, y da lugar a complicaciones hemorrágicas frecuentes. La variante subcondral utiliza un abordaje subperióstico avascular, con menos complicaciones de la mucosa; requiere reposición del cartílago y un taponamiento nasal menos prolongado.

En los últimos años de este estudio hemos utilizado la técnica endonasal rostral directa. En esta vía, no se hace incisión ni disección anterior de mucosa ni cartílago de la fosa nasal. Se accede directamente al seno esfenoidal, con una pequeña desinserción a nivel de la cresta esfenoidal anterior. Se obtienen grandes ventajas, a saber: evitar incisiones nasales anteriores, reducción de complicaciones mucosas y nasales, no amerita taponamiento nasal, el acto quirúrgico es más breve, el posoperatorio es más benigno, reduce estadía hospitalaria y costos.

La técnica quirúrgica consiste básicamente en la intubación endotraqueal, posición en hiperextensión de la cabeza, colocación del intensificador de imágenes e identificación de la silla turca y del campo quirúrgico, previa colocación de dispositivos para evitar irradiación, microscopio en la cabecera del paciente, antisepsia local, campos y anestesia local con vasopresores locales de la mucosa nasal. Se emplea el microscopio desde el comienzo del acto quirúrgico y utilizamos un especulum delgado y largo, diseñado en Brasil, que permite disecar y llegar al

fondo de las fosas nasales, y bajo el intensificador de imágenes se orienta hacia la cara anterior de la silla turca. Se guía quirúrgicamente por el tabique nasal y luego la cresta esfenoidal anterior, referencia clave para identificar la línea media. Es removida dejando en los extremos superior e inferior de la misma como referencia quirúrgica importante de la línea media y se evitan las estructuras vasculares laterales. Según el caso, se abre la silla turca con disectores angulados especiales y se verifica si está o no erosionada, se utiliza el micro-trépano de mecha de diamante de gran margen de seguridad de modo de evitar el compromiso de estructuras vasculares y penetrar la duramadre. Se punza la duramadre con aguja de punción lumbar 20, larga y delgada por seguridad, bajo el intensificador de imagen. Si es negativa la punción, se abre la duramadre con bisturí 15 u 11, utilizando el mango en bayoneta. Se procede al curetaje (Figura 5), aspiración de la lesión con micro-curetas romas y luego cortantes bajo control del intensificador de imágenes, hasta llevarlo a los márgenes de seguridad, sin lesionar vías ópticas ni aracnoides y evitar así la posibilidad de fistulas de LCR posoperatorias. Siempre durante este tiempo deben tenerse las referencias de la línea media (superior e inferior de la cresta esfenoidal) y las distancias laterales de las estructuras vasculares (arterias carótidas y senos cavernosos). Debe preservarse el tejido normal de la hipófisis diferenciable por el microscopio. En este momento se puede utilizar el endoscopio según las necesidades del caso. Actualmente ya se dispone de la endoscopia tridimensional preconizada por T. Schartz y col. (27). Al caer la presión intraselar, opcionalmente se puede colocar material radioopaco para ver la extensión del campo quirúrgico y material remanente. Revisada el área quirúrgica, se realizan en este momento y rutinariamente, varias maniobras de Valsalva. En caso de salida de LCR se practica la cura con material coagulante de acción inmediata, que permite la oclusión inmediata del orificio. Se repite la maniobra y si es negativa, los resultados se consideran satisfactorios. Esto ha permitido la reducción de complicaciones de fistulas en el posoperatorio. En los casos de tumores o hematomas se prefiere dejar abierto el orificio de la duramadre para drenaje externo y evitar hipertensión intraselar y compresión de vías ópticas, complicación posoperatoria temible. Se coloca taponamiento nasal por 24 horas en los casos de mucosa sangrante. Se coloca bajo intensificador de imágenes y se corrige el mini-desplazamiento del tabique con es el especulum nasal y taponamiento simétrico con buena aspiración gástrica por el

anestesiólogo antes de la extubación, para evitar vómitos posoperatorios.

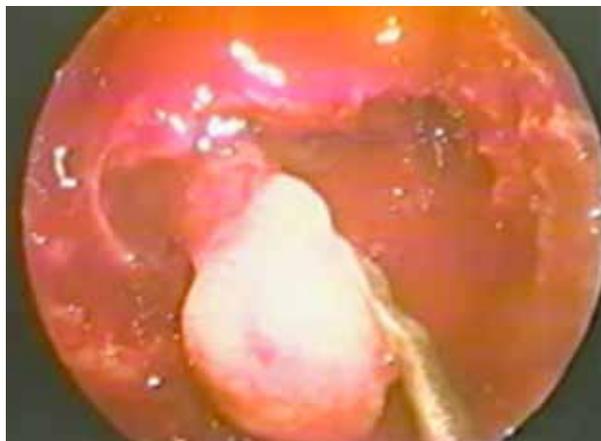


Figura 5. Curetaje del adenoma hipofisario bajo microscopio.

Existen variantes según se trate de casos de craneofaringiomas, meningiomas, drenaje de quistes y lesiones del clivus, etc.

El criterio de selección para realizar el tratamiento quirúrgico incluye: la presencia de signos compresivos, especialmente alteraciones visuales; casos evolutivos que no respondieron a tratamiento médico; signos invasivos o destructivos; endocrinopatías severas; compresión intracraneal evidente; causas socioeconómicas y culturales que sugieran pensar que la probabilidad de que el paciente no cumplirá el tratamiento médico es alta. El tratamiento quirúrgico precoz se realizó en: apoplejía hipofisaria, empeoramiento del defecto visual, fistula de líquido cefalorraquídeo, enfermedad de Cushing y acromegalia.

Los principales estudios paraclínicos previamente realizados fueron: radiología simple, resonancia magnética, angiografía cerebral y tomografía axial computarizada.

Todos los pacientes pasaron a recuperación anestésica y aproximadamente 2 horas después a su habitación, pudiendo deambular y recibir dieta oral a las 10-12 horas, y fueron egresados a las 24 a 48 horas en promedio, con control por endocrinólogos en el posoperatorio.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se presenta la experiencia del autor en una serie de 800 casos, cuyo resultado y análisis se realiza en los cuadros a continuación. Se practicó abordaje transesfenoidal en el 87 % de los casos, abordaje frontal en 8 %, y combinado en el 5 % restante.

En cuanto a la distribución por sexo, fue predominante el sexo femenino sobre el masculino con una relación de 4:3.

En relación con la distribución por edades, la serie incluye pacientes con edades comprendidas entre 1 y 70 años. La mayor frecuencia se encontró en los grupos etarios de 31-40 con un porcentaje de 39,12 %, seguido de 23,63 % en el grupo etario de 51-60 años.

En cuanto a las manifestaciones clínicas (Cuadro 1), el 83,63 % consultó por trastornos visuales; 78,88 % cefalea; 51,50 % galactorrea y 50,25 % amenorrea. Se obtuvo una evolución satisfactoria en la gran mayoría de los casos posterior a la cirugía, con recuperación significativa de la sintomatología: mejoría de la cefalea en 95,87 %, hipertensión endocraneana (HTE) en 100 %, los trastornos visuales en 97,45 %, mareos en 97,97 %, crecimiento acral en 82,60 %, galactorrea en 96,62 %, y amenorrea en 97,26 %, entre los más resaltantes.

El diagnóstico neuro-imaginológico realizado mediante tomografía axial computada mostró

alteraciones en el 89 % de los casos (erosión de la silla turca; LOE intraselar con compresión de vías ópticas, en algunos casos con ciertos grados de extensión supraselar y paraselar; desviación del infundíbulo; presencia o ausencia de invasión del seno cavernoso, etc. La resonancia magnética mostró alteraciones en el 99 % (LOE intraselar, en algunos casos con ciertos grados de extensión supraselar y paraselar, compresión del quiasma óptico, invasión al seno esfenoidal, extensión al seno cavernoso, elevación del diafragma, desplazamiento de las arterias carótidas, etc. En cuanto a la extensión de las lesiones, se encontraron lesiones intraselares en 67 % y extraselares en 22 %.

Cuadro 2

Enfermedades concurrentes

Enfermedad	Nº pacientes	%
Ninguna	561	70,13
Hipertensión arterial	157	19,62
Diabetes mellitus tipo 2	70	8,75
Patología tiroidea	4	0,5
Ca. de mama	2	0,25
Ca. de próstata	1	0,12
Asma bronquial	5	0,63
Total	800	100

Cuadro 1

Manifestaciones clínicas pre y posoperatorias

Síntomas	Clínica de Ingreso		Evolución posoperatoria					
	Nº pacientes	%	Mejor		Igual		Peor	
			Nº pacientes	%	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Cefalea	631	78,88	605	95,87	21	3,32	5	0,79
Trastornos visuales	589	83,63	574	7,45	13	2,21	2	0,34
Trastornos sexuales	168	21	84	50	84	50	0	0
Crecimiento acral	115	14,38	95	82,60	20	17,39	0	0
Enf. de Cushing	126	15,75	69	54,76	55	43,65	2	1,59
Trastornos psiquiátricos	06	0,75	2	33,33	4	66,67	0	0
Trastornos de memoria	08	1	8	100	0	0	0	0
Convulsiones	03	0,38	3	100	0	0	0	0
Mareos	148	18,50	145	97,97	3	2,03	0	0
Hipertensión endocraneana	105	13,13	105	100	0	0	0	0
Galactorrea	414	51,50	400	96,62	14	3,38	0	0
Amenorrea	402	50,25	391	97,26	11	2,73	0	0

En el 70,13 % (561 pacientes) no se presentaron ningún tipo de antecedentes o enfermedad concurrente, 157 casos manifestaron presentar HTA y 70 pacientes diabetes mellitus tipo 2 (Cuadro 2).

Las principales complicaciones registradas (Cuadro 3) fueron las siguientes: diabetes insípida en 2,38 % (19 casos); fístula de líquido céfalo-raquídeo en 0,62 % (5 casos); epistaxis en 0,5 % (4 casos); hemorragia intrasellar en 0,5% (4 casos) y un caso falleció (0.125%) por causas no atribuibles a la técnica quirúrgica.

En el Cuadro 4 se representan los hallazgos histológicos según su tipo.

Cuadro 3

Complicaciones posoperatorias

Complicaciones	Nº pacientes	%
Ninguna	762	95,25
Fístula de LCR	5	0,62
Diabetes insípida	19	2,38
Epistaxis	4	0,5
Hemorragia intrasellar	4	0,5
Sinusitis	2	0,25
Infección herida operatoria	2	0,25
Meningitis	1	0,125
Muerte	1	0,125
Total	800	100

Cuadro 4

Anatomía patológica

Tipo histológico	Nº de casos	%
Adenoma hipofisario de células nulas	301	37,62
Adenoma hipofisario mixto de células productoras de GH y prolactina	80	10
Adenoma hipofisario de células lactotropas (prolactinomas)	244	30,50
Adenoma hipofisario de células somatotropas (productoras de GH)	63	7,87
Adenoma hipofisario de células productoras de TSH	9	1,13
Adenoma hipofisario de células productoras de ACTH	84	10,50
Adenoma hipofisario de células productoras de gonadotropinas	7	0,88
Biopsia no concluyente	12	1,50
Total	800	100

Las estirpes histológicas más predominantes en los estudios de anatomía patológica e inmunohistoquímica fueron el adenoma hipofisario de células nulas en 301 casos, seguidos de los adenomas hipofisarios de células lactotropas (prolactinomas) en 244 casos, los adenomas hipofisarios de células productoras de ACTH en 84 casos y los adenomas hipofisarios mixtos de células productoras de GH y prolactina en 80 casos.

Después del tratamiento quirúrgico, la mayoría de los pacientes recibieron diferentes tipos de tratamiento para reducir las recurrencias entre los cuales destacaron: irradiación posoperatoria (68,38 %); tratamiento endocrinológico (39,38 %). A pesar de estos en nuestra serie la recidiva ocurrió en un 30 % de los casos.

DISCUSIÓN

El abordaje transesfenoidal después de haber sido abandonado por Cushing, preservado por Dott y difundido por Guiot, es en la actualidad la ruta preferida para alcanzar y remover diversas lesiones de la región sellar (1,13).

La vía tradicional del abordaje neuroquirúrgico de la hipófisis por décadas fue la trans-craneal. Sin embargo, la vía trans-esfenoidal ha adquirido gran auge debido a la incorporación de técnicas de magnificación, desarrollo del instrumental, intensificador de imágenes y endoscopia; todo ello ha facilitado su ejecución y mejorado considerablemente los resultados, permitiendo reducir el tiempo quirúrgico, las complicaciones, la estadía hospitalaria, y mejorando el pronóstico (2).

Los tumores de hipófisis más frecuentes son las neoplasias intracraneales (10 %-15 %). Las manifestaciones clínicas del 25 % al 30 % de los tumores hipofisarios no están asociadas a hipersecreción glandular. Generalmente producen efectos de masa, cefalea y defectos del campo visual (2).

Las manifestaciones clínicas de las lesiones hipofisarias son producidas por: (I) la hiperfunción pituitaria con hipersecreción hormonal; (II) la hipofunción pituitaria por compresión del tejido normal; (III) efectos de masa resultantes de crecimiento y compresión de estructuras vecinas a la glándula tales como las vías ópticas, hipotálamo, nervios craneales, seno cavernoso, cerebro y sistema ventricular; y (IV) procesos combinados (6,28,29).

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO

La hipersecreción pituitaria es producida por adenoma. La clínica de estos casos se resume en el Cuadro 5.

La hipofunción pituitaria se produce por compresión crónica o aguda de la glándula. La compresión afecta la reserva pituitaria, siendo las más

vulnerables las hormonas gonadotrópicas, tirotrópicas y somatotrópicas. La hipoprolactinemia ocurre en lesiones que lesionan el hipotálamo o el tallo de la glándula, con pan-hipopituitarismo (29,30).

Con relación a los efectos de masa causados por el tumor hipofisario, sus principales manifestaciones clínicas se presentan en el Cuadro 6.

Cuadro 5

Síndrome	Hormona	Clínica
Acromegalia	GH	Gigantismo
Enfermedad de Cushing	ACTH	Cuadro Cushing
Amenorrea-galactorrea	PRL	Alteraciones menstruales
Síndrome de Nelson	ACTH	Hiperpigmentación

Cuadro 6

Efecto de Masa	Clínica
Compromiso o invasión de la duramadre	Cefalea
Compromiso o distorsión de vías ópticas	Hemianopsia bi-temporal, pérdida de la agudeza visual
Compresión de la glándula pituitaria	Hipofunción, diabetes insípida, compresión del tallo, hiper-prolactinemia
Compresión de los nervios craneales	Diplopía, ptosis, dolor facial
Hemorragia e infarto del adenoma	Agudización de las manifestaciones, cefalea, alteraciones visuales
Compresión del lóbulo temporal	Convulsiones

Los síntomas visuales están relacionados con la ubicación anatómica del tumor y la variedad del quiasma (9 % prefijado, 80 % por encima de la silla y 11 % posfijado). Los más frecuentes son: hemianopsia bi-temporal (67 %), afectando primero el cuadrante temporal superior y luego el temporal inferior; escotoma de unión (29 %) que incluye escotoma central unilateral y cuadrantopsia contralateral superior temporal; hemianopsia homónima (2 %) (2,6,30-34).

El prolactinoma es el más frecuente de los tumores hipofisarios, y cursa con amenorrea, galactorrea e infertilidad en las mujeres. En el hombre produce hipogonadismo, disminución de la libido, ginecomastia e impotencia (34,35). Los hallazgos endocrinológicos más frecuentes son hiperprolactinemia, amenorrea, esterilidad y galactorrea (35-40).

Los estudios diagnósticos neurorradiológicos e imaginológicos incluyen: radiografía simple, poliotomografía, tomografía axial computada, mielocisternografía, resonancia magnética y angiografía cerebral. En la actualidad se utilizan principalmente la resonancia magnética cerebral con contraste (Figura 1) y la angiografía cerebral por resonancia (Figura 2). Ambos son métodos no invasivos, sin riesgo, permiten obtener una información completa de las lesiones de la región hipofisaria y poder planificar el abordaje quirúrgico más apropiado para cada caso (41,43).

La discusión de las técnicas diagnósticas y los aspectos endocrinológicos escapan del objetivo del presente trabajo, el cual solamente se refiere a la experiencia quirúrgica del autor, pero son de gran importancia para el manejo de los casos por parte del equipo multidisciplinario (38,39).

El resultado del tratamiento neuroquirúrgico depende de un diagnóstico precoz, el tamaño de la lesión, el grado de invasión, la extirpación radical, el tipo de endocrinopatía, medidas iniciales, irradiación posoperatoria para reducir la recidiva, nivel socio-económico y cultural del paciente, y la experiencia y conducta del equipo tratante (36-39).

La radiocirugía es menos efectiva en el logro de la remisión bioquímica de los pacientes con prolactinomas. La remisión bioquímica es posible en un 80 % de los casos de adenomas productores de hormonas pituitarias, el tiempo de normalización endocrina oscila entre 1 a 5 años y los factores asociados con la curación endocrina incluyen la ausencia de medicación supresora de la hipófisis en el momento de la radiocirugía y las altas dosis de radiación. La pérdida visual después de la radiocirugía es baja si la dosis máxima de radiación a las vías ópticas se mantiene por debajo de 12 Gy. (7-9).

A pesar de los avances de la radiocirugía, la resección quirúrgica sigue siendo la principal terapia para la mayoría de los pacientes con macroadenomas que causan pérdida visual o para los portadores de acromegalia o enfermedad de Cushing. Sin embargo, la radiocirugía es eficaz en los adenomas persistentes o recidivantes después de la cirugía y en los pacientes considerados de alto riesgo para procedimientos quirúrgicos (8).

En todas las series analizadas, la recidiva de los tumores hipofisarios es alta y varía entre 8 % y 30 %. Entre las causas más frecuentes se han señalado: remoción incompleta, naturaleza del tumor, causas atribuibles al paciente (falta de control, culturales, socioeconómicas), modalidad del tratamiento inicial, diagnóstico tardío, enfermedad de Cushing y la experiencia del equipo médico tratante. Ello ha llevado a Peter McBlack a afirmar que "El concepto de cura para adenomas hipofisarios debe ser reemplazado por el de larga remisión. El tratamiento razonable incluye el seguimiento a intervalos regulares por el resto de la vida del paciente" (6,13).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con cordoma, craneofaringioma, fibroma, fibrosarcoma, glioma (nervio óptico, hipotálamo, infundíbulo), germinoma (pinealoma ectópico), hamartoma, meningioma, teratoma, angioma (y angiosarcoma), sarcoma y carcinoma (2,37,38).

CONCLUSIONES

- El manejo y tratamiento de pacientes con

enfermedad hipofisaria requiere de equipos interdisciplinarios que incluyan: endocrinólogo, neuro-oftalmólogo, neuropatólogo, radioterapeuta, neuro-oncólogo y neurocirujano. No hay una sola terapia efectiva, e incluso no existe una indicación simple de tratamiento. El enfoque debe ser realista, coordinado y dinámico. Cada especialidad debe aportar sus ventajas en determinado momento del diagnóstico y evolución de la enfermedad, tomando en cuenta la calidad de vida del paciente, y el grado de lesiones del sistema nervioso central y de la glándula hipofisaria. La vía endonasal es un abordaje mínimamente invasivo con buenos resultados, con el cual se ha logrado reducir significativamente la morbi-mortalidad, acortar el tiempo quirúrgico, hacer el posoperatorio más benigno y lograr la reincorporación más temprana del paciente a sus actividades normales.

- El futuro traerá cambios importantes por la vía de los estudios genéticos, la identificación de genes supresores, los cuales ya han comenzado a practicarse.
- La revolución de la biología molecular tendrá impacto en el tratamiento de los tumores hipofisarios. La selección de vectores, transgenes, y promotores que ataquen directamente a las células tumorales, evitando afectar las células normales o evitando su desarrollo, está en estudio.
- Igualmente la radiocirugía estereotáxica ocupa un lugar dentro de los recursos terapéuticos en el tratamiento de estas lesiones y cada día surgen nuevas visiones en el manejo de estos tumores.

REFERENCIAS

1. Sandoval JH, Flores F, Vargas M, Páez JM. Complications of the direct endonasal transsphenoidal approach in the management of pituitary adenomas. *Neurocirugía (Murcia)*. 2007;18(6):1130-1473.
2. Krivoy S. Microcirugía trans-esfenoidal de la hipófisis. Revisión de 400 casos. *Gac Méd Caracas*. 2002;110(1):65-70.
3. Nawaz A. Pituitary Adenomas. [Documento en línea]. Disponible desde: <http://www.medscape.com/viewarticle.html>. Consultado marzo 2009.
4. Aranda FI, Nivero de Jaime M, Peiro G, Alenda C, Picó A. Adenoma hipofisario: estudio de la actividad proliferativa con Ki-67. *Revista Española de Patología*. 2007;40(4):2040-2044.
5. López O, González JL, Morales S, Nedel L. Cirugía

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO

- transesfenoidal: primera opción de tratamiento para adenomas hipofisarios secretores de GH. *Rev Cubana Endocrinol.* 2004;15(3):253-258.
6. Rojas D, Palma A, Wohllk N. Manejo de los adenomas hipofisarios. [Documento en línea]. Disponible desde: <http://www.scielo.cl/scielo.php?pid.html>. Consultado marzo 2009.
 7. Pollock SE, Brown PD, Nippoldt TB, Pareja WF Jr. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2008;62(6):1276-1278.
 8. Pollock B, Szeifert GT, Kondziolka D, Levivier H, Lunsford LD. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Radiosurgery and Pathological Fundamentals (Basilea, Karger).* 2007; 20: 164-171.
 9. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Leyes ER Jr, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife radiosurgery for acromegaly outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery.* 2008; 62(6): 1269-1270.
 10. John A, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJL. Acute management of pituitary apoplexy-surgery or conservative management?. *Clinical Endocrinology.* 2004;61:747-752.
 11. Schloffer H. Zur frage der operationen an der Hypophyse. *Beitr Klin Chir.* 1906;50:767-817.
 12. Liu JK, Orlandi RR, Apfelbaum RI, Couldwell WT. Novel closure technique for the endonasal transsphenoidal approach. *J Neurosurg.* 2004;100:161-164.
 13. Fatemi N, Dusick JR, Malkasian D, McArthur DL, Emerson J, Schad W, et al. The endonasal microscopic approach for pituitary adenomas and other parasellar tumor: A 10-year experience. *Operative Neurosurg.* 2008;63(4):ONS244-ONS256.
 14. Laws ER. Transsphenoidal tumours surgery for intrasellar pathology. *Clin. Neurosurgery.* 1979; 26: 391.397.
 15. Guiot C. Les indications de la vie d'abord tranphenoidal. Experience 521 interventions. *Ann Med Interne (Paris).* 1972;123:703-712.
 16. Guiot C. Les adenomes hypophysaires a prolactine. *Dossiers cliniques et radiologiques (Paris).* 1981; Sandoz Edition.
 17. Hardy J. Transsphenoidal hypophysectomy. *Neurosurgical techniques. J Neurosurg.* 1971;34:581-594.
 18. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg.* 1968;16:185-217.
 19. Urdaneta BS. Microneurocirugía de la hipófisis. Presentación de los primeros casos. *Inst Clin.* 1974;15:3-29.
 20. Krivoy, S. Abordaje trans-fenoidal de la hipófisis comunicación preliminar. *Tribuna Médica.* 1977;565-Tomo XLVII (9):47-50.
 21. Zivko G, Tomislav S, Masa M, Nenad K, Jasna TH, Zoran R. Oblique transsphenoidal approach to the cavernous sinus. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2008;48:433-439.
 22. Dehdashti AR, Gentili F. Current state of the art in the diagnosis and surgical treatment of Cushing disease: Early experience with a purely endoscopic endonasal technique. *J Neurosurg (Toronto, Canada).* 2007;23(3).
 23. Sherwen PJ, Patterson WJ, Griesdale DE. Transsphenoidal approach in surgical treatment of pituitary adenomas. *J Otolaringol.* 1986;15:155-160.
 24. Schwartz TH, Tabae A, Anand V, Fraser J, Brown S, Singh A. Three-dimensional endoscopic pituitary surgery. *Neurosurgery.* Mayo 2009;64:288-293.
 25. Suhardja A, Kovacs K, Rutka J. Genetic basis of pituitary adenoma invasiveness: A review. *J Neuro-Oncology.* 2001;52:195-204.
 26. Miller EL, Nieto TR, Corletto H. Tumores selares: presentación clínica y evaluación del tratamiento por cirugía transesfenoidal en el Hospital Escuela 1994-1996. *Rev Med Post UNAH.* 1997;2 (1). Documento en línea disponible desde <http://www.bas.hn--/vol7-1-2002>. Consultado marzo 2009
 27. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery.* 2008;63(4):709-719.
 28. Bigus S, Thomas F, Robert GP. Cure of Cushing's disease. Transphenoidal removal of a microadenoma from a pituitary gland despite a radiographically normal sella turcica. *Jee.* 1977;6:1251-1260.
 29. Anderson J, Anoun N, Burnet N, Chatterjeck EO, Pickard J, Sarkies N. Neurology of the pituitary gland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979;5(4):200-209.
 30. Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathologic pituitary. *Clin Neurosurg.* 1968;16:185-217.
 31. Krivoy A. Principales tumores encefálicos con manifestaciones endocrinas en niños y adolescentes. *Gaceta Médica de Caracas.* 2002;110(3):350-354.
 32. Krivoy A. Tumores cerebrales infantiles. *Bol Hosp "J M de Los Ríos".* 1972;3:10-13.
 33. Krivoy S, Molina J. Patología hipofisaria, 30 casos

- seleccionados con comprobación anatomopatológica. II Congreso Venezolano de Neurocirugía. Caracas. 1981.
34. Martínez N. Tumores del sistema nervioso en niños. Boletín de la Sociedad Venezolana de Cirugía. 1963;XVII (4):305-319.
 35. Martínez N. Cirugía de tumores malignos del sistema nervioso. Boletín de divulgaciones de la Sociedad Anticancerosa del D.F (Caracas). 1963:208-218.
 36. Klijn JG, Lamberts SW, Joog FH. The importance of pituitary tumors size in patient with hiperprolactinemia in relation to hormonal variables and extrasellar extension tumors. Clin Endocrinology. 1980;12:341-355.
 37. Henderson WR. The Pituitary Adenoma. A. Following up study of the surgical result in 338 cases (Dr. H. Cushing's series) Br J Surgery. 1939;26:811-921.
 38. Haney AF, Kromer R. Hypothalamic pituitary function and radiographic evaluation of woman with hiperprolactinemia and empty sella turcica. Am J Obstetric Gynecol. 1979;134:917-924.
 39. Krivoy S, Walzon J, Molina J. Parámetros anatómicos de la región hipofisaria y su proyección en la neurocirugía. Revisión de 50 casos. Trabajo presentado para optar al ascenso a la categoría de profesor asociado U.C.V. 1979.
 40. Krivoy S, Díaz M, Adelaide W. Uso del retractor labial de Krivoy en abordaje trans-esfenoidal de la silla turca. II Congreso Venezolano de Neurocirugía. 1981.
 41. Krivoy S, Serrano O, Walzer I, Echerman J. Abordaje transoral del Clivus. Primer caso en Venezuela. Presentado en la Academia Nacional de Medicina. Gaceta Médica de Caracas. 1978 Año LXXXVI;4 (5):195-204.
 42. Walzer I, Krivoy S, Echerman J. Anatomía quirúrgica de la región hipofisaria. Comunicación preliminar. Tribuna Médica. 1980; 620(Tomo LII).
 43. Walzer I, Romano A, Krivoy S, Lezama, F. Modificaciones radiológicas del tabique esfenoidal. Comunicación preliminar. Tribuna Médica. 1982;671 (Tomo LVI).
- Agradecimiento a los Dres. Magaly Tabasca, Marlon Díaz, Wallens Adelaide e Ilse Delgado por su invaluable aporte.

PERLA DE OBSERVACIÓN CLÍNICA

Gac Méd Caracas 2010;118(1):53-59

“El reinado del terror”: observaciones neurológicas durante la decapitación*

Dr. Rafael Muci-Mendoza

Individuo de Número

“El terror no es otra cosa que justicia, pronta, severa e inflexible”

Maximillien Robespierre.