

Título: ADENOMAS HIPOFISARIOS

Autores:

Dr. Marlon Ortiz Machín.

Especialista de 1er. Grado en Neurocirugía

DrC. Omar López Arbolay.

Especialista de 2º grado en Neurocirugía. Profesor e Investigador Titular. Doctor en Ciencias Médicas y Doctor en Ciencias.

Servicio de Neurocirugía
Email: neuroc@hha.sld.cu

Introducción

Las afecciones de la región selar son frecuentes en la práctica neuroquirúrgica. En orden decreciente los adenomas hipofisarios son el tercer tipo de tumor primario más frecuente en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Los adenomas hipofisarios se manifiestan generalmente con cefalea, síntomas relacionados con la hipersecreción hormonal, hipopituitarismo, síntomas de efecto de masa y con frecuencia se diagnostican de forma incidental.

En la región selar asientan tumores de otra naturaleza como son los meningiomas, disgerminomas y craneofaringiomas. Se diagnostican además otras lesiones como aracnoidoceles (silla turca vacía) y fistulas de Líquido Cefalo-

raquídeo (LCR) a través del piso selar, estas últimas pueden ser espontáneas, traumáticas o posquirúrgicas. Para todas estas afecciones se han utilizado diferentes formas de tratamiento (terapia multimodal). El tratamiento médico está indicado en algunos adenomas hiperfuncionantes. Para un gran número de tumores pituitarios la cirugía constituye el tratamiento de primera línea, debido a que ofrece una respuesta rápida y con frecuencia definitiva. La radioterapia en diferentes formas, es actualmente empleada con mayor frecuencia, como coadyuvante de ambas formas de tratamiento.

Los abordajes quirúrgicos pueden ser practicados por vías transcraneales o transesfenoidales y estos últimos a través de Abordajes Endonasaes Endoscópicos Estándar a la Silla Turca o Extendidos en la base craneal].

Las técnicas de estereotaxia y neuronavegación son empleadas con mayor frecuencia para otorgar seguridad y precisión a los mismos].

Con la inauguración del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", en el año 1983 se crea la base material necesaria para iniciar la microcirugía transesfenoidal de la región selar y con ella una solución más eficaz y con menor morbimortalidad para las lesiones quirúrgicas de la región en relación con los procedimientos anteriores.

A partir del año 2002 se produce una evolución de la Cirugía Transesfenoidal Microquirúrgica a los Abordajes Endonasaes Endoscópicos Estándar (AEEE) a la región selar, lográndose una mejor visualización de las estructuras anatómicas, así como resecciones más radicales. A partir del año 2006 se inician los Abordajes Endonasaes Endoscópicos Extendidos (AEEEx) en la base

craneal, permitiendo el acceso quirúrgico a tumores con crecimientos extrase-lares.

Por ser la región selar un área donde confluye el interés de varias especiali-dades médicas, tempranamente se creó en el centro un grupo multidisciplina-rio integrado por Neurocirujanos, Endocrinólogos, Neuroftalmólogos, Neuro-psicólogos y Patólogos, para abordar de forma más integral el problema neu-roquirúrgico de acuerdo a las posibilidades disponibles. La extensa casuística atendida desde entonces, con el mencionado método de trabajo, ha propor-cionado una amplia experiencia en el manejo clínico y quirúrgico de estas afecciones así como de sus complicaciones.

El Servicio de Neurocirugía del Hospital "Hermanos Ameijeiras" es donde ca-da año se realiza la mayor cifra de operaciones a afecciones selares en el país realizándose del año 1996 a la fecha más de 2000 intervenciones qui-rúrgicas, con un promedio de 65 operaciones anuales.

Teniendo en cuenta que dentro de las principales funciones de este centro es-tá la de crear, introducir y validar protocolos de trabajo para luego hacerlos extensivos al resto del país, hemos considerado necesario protocolizar las ac-ciones de trabajo para así conducir de manera uniforme el proceder diagnós-tico y terapéutico en los casos en los cuales se sospeche una lesión de re-gión selar.

Objetivos

- Ofrecer en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" una atención del más alto nivel científico a los pacientes con Adenomas Hipofisarios.
- Establecer una estrategia de trabajo para diagnóstico y tratamiento de los pacientes con Adenomas Hipofisarios.
- Ofrecer las investigaciones clínicas y paraclínicas a realizar en cada paciente sospechoso de Adenomas Hipofisarios para confirmar el diagnóstico.
- Ofrecer a cada paciente las medidas terapéuticas correspondientes.
- Establecer una Guía de Actuación preoperatoria, transoperatoria y posoperatoria personalizada.
- Propiciar el intercambio con otros centros asistenciales del país para el seguimiento de estos pacientes una vez establecido el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

Desarrollo

Procedimientos y herramientas de trabajo

Universo: Población adulta del país y extranjera con Adenomas Hipofisarios.

Procedencia de los Pacientes: Remitidos de otras consultas del hospital, de otros hospitales del país o el extranjero con sospecha de Adenomas Hipofisarios, pacientes hospitalizados por otras causas a quienes se les diagnostique alguna de estas afecciones.

Criterios de admisibilidad:

- Sospecha clínica y/o hormonal de:
 - Acromegalia. Adenoma secretor de GH
 - Enfermedad de Cushing. Adenoma secretor de ACTH.
 - Prolactinoma. Adenoma secretor de Prolactina.
 - Adenoma no funcionante
 - Pacientes con un Adenoma Hipofisario diagnosticados por Tomografía Axial Computarizada o Resonancia Magnética Nuclear.

Datos de Identidad Personal del paciente: Nombres y apellidos, dirección completa, No. HC. y del Carnet de Identidad, teléfono o e-mail si lo tiene.

Criterios diagnósticos y terapéuticos: Para cada una de las afecciones que se incluyen en este Protocolo se establecen los siguientes criterios diagnósticos conductas y pautas de tratamiento.

ADENOMAS HIPOFISARIOS

Clasificación

Varios esquemas de clasificación han sido diseñados para los adenomas hipofisarios. Ellos tienen en consideración principalmente la producción hormonal, propiedades tintoriales y características imagenológicas (Anexo I).

◆ Tumores Hipofisarios

- Acromegalia. Adenoma secretor de GH
- Enfermedad de Cushing. Adenoma secretor de ACTH
- Prolactinoma. Adenoma secretor de Prolactina
- Adenoma no funcionante
- Adenoma secretor de TSH
- Adenoma secretor de Gonadotropinas (FSH, LH)

A todos los pacientes sospechosos de este tipo de lesiones se les indicaran los siguientes estudios:

- Exámen Clínico. Interrogatorio y Exámen Físico
- Valoración neurooftalmologica. Valoración por el neurooftalmólogo, Perimetría, Campimetría, Fondo de ojo, Agudeza visual y Potenciales Evocados Visuales,
- Estudio Imagenológico. TAC y RMN de cráneo simple y contrastado.
- Valoración Endocrinológica. Valoración por el Endocrinólogo, así como estudio de todos los ejes hormonales y pruebas dinámicas en dependencia de la enfermedad en cuestión.

Adenomas Hipofisarios (Guías de Actuación)

Tabla1. Guía de actuación preoperatoria en pacientes con Adenomas Hipofisarios.

Categorías	Aspectos	Sub-Aspectos
Historia clínica y Examen Clínico Minucioso	Buscar rasgos clínicos secundarios a la hiper o hipo producción hormonal y al efecto compresivo sobre la vía visual.	Enfermedad de Cushing, Acromegalia o Gigantismo, Síndrome de Forbes Albright, Hipertiroidismo secundario, Síndrome de Hipofuncionamiento Hipofisario, Síndromes Hemianópsicos.
Exámenes de Laboratorio	Generales Hormonales generales Hormonales de Estimulación	-Hb, Hto, Grupo sanguíneo, Glicemia, Hemoquímica, Perfil Renal, Coagulograma, ECG, Rx de Tórax. -TSH, T4, FSH, LH, Cortisol Basal, GH, Testosterona. -PTG con GH ó Prueba de Inhibición con Dexametasona, según orientación clínica.
Estudios de Imagenología	Básicos Específicos.	- TAC contrastado, RMN simple. -RMN contrastada, Agio-TAC y Angio-RMN si compromiso vascular, y para Neuronavegación.
Consentimiento Informado	General Específico	-Proceder quirúrgico de alto riesgo -Fascia lata, grasa del TCS, colocación de catéter nasogástrico, catéter espinal.
Valoración Neuropsicológica	Exploración General Exploración Específica	-
Tratamiento Médico	-Tratamiento sustitutivo con esteroides, levotiroxina, testosterona según estudio hormonal.	-

	-Suspensión de tratamiento anticoagulante.	
Interconsultas	Básicas Dirigidas	-Neuroftlamología, Neuropsicología, Endocrinología. -Interconsultas según enfermedades asociadas.

Tabla 2. Guía de actuación transoperatoria en pacientes con adenomas hipofisarios.

Categorías	Aspectos	Sub-aspectos
General	Diagnóstico, proceder, alergias, profilaxis antibiótica, esteroides.	-Cefuroxima (1 bbo EV cada 8 horas por 5 días) -Hidrocortisona (100 mg antes de la cirugía)
Imagenología en el salón	Básicos Secundarios	-RMN simple y/o contrastada. -Estudios vasculares y para neuronavegación.
Medidas Adjuntas	-Intubación orotraqueal en posición correcta. -Taponamiento orofaríngeo. -Vía Venosa Profunda -Línea Arterial -Catéter Urinario -Catéter Nasogástrico	-Rutina -Rutina -En Abordajes Extendidos -Rutina -Rutina -Abordajes Extendidos
Posicionamiento	-Lateralización derecha de 30 grados, y flexión o extensión en dependencia del abordaje.	-
Preparación	-Nasal -Abdomen -Pierna	-Fenilefrina tópica -Fascia lata -Grasa subcutánea

	-Colgajo Nasoseptal	
Equipos	-Sistema de Endoscopía -Instrumental de cirugía endoscópica -Drill de alta potencia. -Hemostáticos -Microdesbridadores -CUSA	-Endoscopios de 0, 30, 45, 70 grados, 18 cm de longitud y 4mm de diámetro. Cámara y Monitor de alta definición, fuente de luz, sistemas de irrigación. -Pinzas Hemostáticas (TAKE APART) -Gelfoam, Subgicel.
Reparación quirúrgica	-Colgajo Nasoseptal -Grasa del TCS -Fragmento de Hueso Septal -Balón de Sonda Foley	
Al término de la cirugía	-Retirar taponamiento nasofaríngeo -Colocación de catéter nasogástrico -Valoración de las pupilas	-Rutina -Abordajes Extendidos -Rutina

Tabla 3. Guía de actuación posoperatoria en pacientes con Adenomas Hipofisarios.

Categorías	Aspectos	Sub-aspectos
Examen físico	Examen físico general y neurológico, agudeza visual y campo visual	-
Exámenes de laboratorio	-Niveles de sodio -Monitoreo de la Diabetes Insípida -Exámenes a las 24 horas	-Ionograma cada 4 horas en las primeras 12 horas posoperatorias, Ionograma 6 am y 6 pm a partir de las 24 horas. -m Medición del volumen urinario, aplicar Desmopresi-

		<p>na si diuresis mayor de 150 ml x horas en 3 horas o ritmo diurético mayor de <i>3ml/kgxh</i>.</p> <p>-GH a las 24 horas 6 am en los productores de GH. (valores inferiores a 2 ng/ml son de buen pronóstico)</p> <p>- Cortisol basal a las 6 horas, en los productores de ACTH, y durante 72 horas 1 vez al día.</p>
Estudio Imagenológico	-TAC simple de cráneo a las 24 horas, para evaluar lecho quirúrgico y complicaciones.	-
Estudios Especiales	-Examen Endoscópico de la cavidad nasal al 5to día de operado, limpieza de la misma, se retira el balón esfenoidal, se inspecciona la presencia de una fistula de LCR.	-
Profilaxis Antibiótica	- Profilaxis quirúrgica y epidemiológica según estado clínico del paciente.	-Se realiza profilaxis con Cefuroxima cada 8 horas, durante 5 días.
Sustitución Hormonal	-Sustitución del Eje Adrenal -Sustitución del Eje Tiroideo	<p>Se sigue el siguiente esquema de sustitución esteroidea:</p> <p>-Hidrocortisona 50mg cada 8 horas por 48 horas</p> <p>-Hidrocortisona 50mg cada 12 horas por 24 o 48 horas.</p> <p>-Acetato de cortisona 25mg cada 8 horas por 24 o 48 horas.</p> <p>-Acetato de cortisona 25mg cada 12 horas por 24 o 48 horas.</p> <p>- Dosis al egreso recomendada (37,5mg) al día. (1tab 8am y ½ tab 4pm)</p>

		-Levotiroxina 0,1mg 1 tab al día, si TSH y T4 bajos en el preoperatorio.
Capacitación al cuidador	-Se explica forma de medición de la diuresis, la utilización de la desmopresina, y la necesidad de la adherencia obligatoria al tratamiento esteroideo	-
Interconsultas	-Neuroendocrino -Neuroftlamología -Neuropsicología -Neuroimagenología	Evaluaciones que se realizan a los 3 meses de operado, RMN de cráneo para determinar grado de resección tumoral.

Figura 1. Algoritmo terapéutico en pacientes con microadenomas hipofisarios.

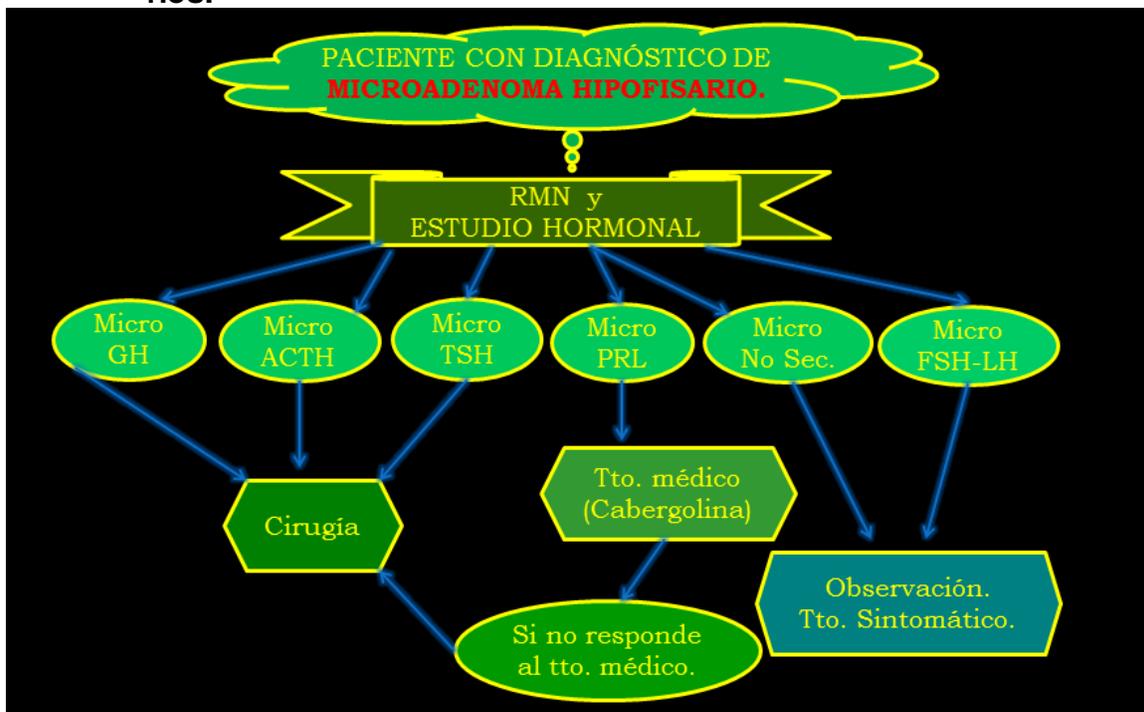
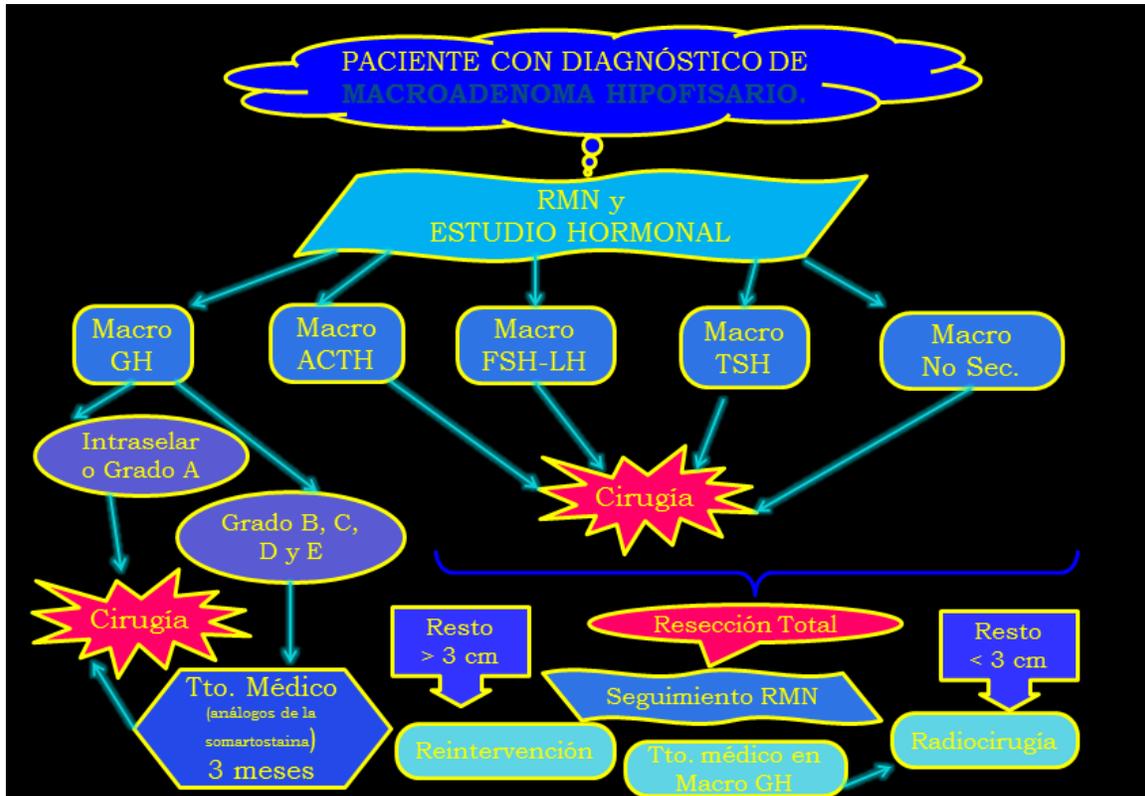


Figura 2. Algoritmo terapéutico en pacientes con macroadenoma hipofisario.



Prolactinoma. Adenoma secretor de Prolactina:

Representan el 60% de los tumores Pituitarios. Los Microadenomas son mas frecuentes (90% en mujeres y 10% en hombres). Los Macroadenomas son menos frecuentes (60% en hombres y 40% en mujeres). En mujeres en edad reproductiva se expresan con cefalea, amenorrea, galactorrea e infertilidad. En mujeres postmenopáusicas se expresan con cefalea y/o alteraciones visuales. En el hombre se expresan con disfunción sexual

Los prolactinomas ocurren más comúnmente en personas menores de 40 años y son raros en los niños. Estos tumores son como cinco veces más comunes en

las mujeres que en los hombres. En las mujeres estos tumores por lo general son muy sintomáticos, por el contrario, en los hombres, los prolactinomas ocurren en pacientes mayores y pueden crecer hasta un tamaño grande antes de presentar algún síntoma.

Sospecha Clínica: Síntomas y Signos:

- Galactorrea.
- Amenorrea u oligomenorrea.
- Infertilidad
- Cefaleas.
- Disminución de la libido con disfunción sexual femenina en la mujer e impotencia en el hombre.
- Trastornos visuales (reducción concéntrica de los campos visuales, cuadrantanopsia, hemianopsia) cuando se trata de un macroprolactinoma.

Complementarios:

- Determinación Prolactina: Por lo general niveles superiores a los 100 ng/ml (3200 mu/l) sugieren el diagnóstico de Prolactinoma (Valor normal < 20 ng/ml ó 650 mu/l)
- Testosterona plasmática: Disminuida en los hombres con Prolactinoma.
- Estudio Imagenológico con Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética Nuclear de Cráneo que determinara la presencia o no del tumor Hipofisario.
- Radiografía Simple de Cráneo y/o Selectiva de Silla Turca que permite ver los signos directos o indirectos de tumor hipofisario.

- Estudios de Campimetría y Pericampimetría para conocer si existe afectación del quiasma o cintillas ópticas por el tumor produciendo una cuadrantanopsia, hemianopsia, etc.

Diagnóstico:

Se establece ante las sospechas clínicas, la determinación Prolactina plasmática > 100 ng/ml y la identificación de tumor Hipofisario en el estudio imagenológico.

Los estudios imagenológicos de Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética Nuclear de Cráneo pueden mostrar los siguientes hallazgos:

- Microadenoma Hipofisario
- Macroadenoma Hipofisario
- Ausencia aparente de tumor (Se explica por una de dos razones: tumor pequeño que quede entre dos cortes o tumor isodenso).

Conducta terapéutica

En las mujeres, los síntomas de infertilidad, menstruación irregular, disminución del interés sexual y galactorrea se pueden mejorar con el tratamiento médico. De igual manera, se debe implementar un tratamiento con los hombres cuando presenten disminución del deseo sexual, infertilidad o impotencia.

Los medicamentos empleados para normalizar los niveles de prolactina, tanto en hombres como en mujeres son los agonistas de la Dopamina, la bromocriptina es el más utilizado debido a su disponibilidad mientras que el que mejores resultados ofrece es la cabergolina (mesilato de bromocriptina en dosis de 2,5 - 10 mg/día o cabergolina en dosis de 10 mg semanales, 1 tab. Lunes y 1 tab. Jueves).

. Los tumores más grandes (macroadenomas) o resistentes al tratamiento médico pueden responder a la resección quirúrgica, o radiocirugía estereotáxica.

El proceder quirúrgico solo se indicará en los macroprolactinomas con marcado crecimiento supraselar y después de tres meses de tratamiento con agonistas de la dopamina (cabergolina) o en los prolactinomas resistentes al tratamiento médico en cuyo caso se seguirá el siguiente proceder:

- Una vez establecido el diagnóstico se define el abordaje quirúrgico por vía endonasal endoscópica estándar o extendida, según la localización y extensión del tumor.

- Previo a la cirugía, será necesario emplear: Hidrocortisona (hemisuccinato) 100 mg en la inducción anestésica, 200 mg de hidrocortisona en solución salina fisiológica (0,9%) a durar toda la cirugía, al finalizar la intervención se indicará 50 mg EV o IM cada 8 horas las primeras 24 horas, luego 50 mg cada 12 horas los dos días siguientes y después se pasará a la administración oral de acetato de cortisona 75 mg/día (fraccionada en 3 dosis) que se irán disminuyendo hasta lograr una dosis de 37.5 mg al día (25 mg 8am y 12.5 mg 4pm), luego se va disminuyendo por consulta externa de forma periódica y se continuará el tratamiento con Cabergolina o Bromocriptina.

- Profilaxis Antibiótica con:

 - Trifamox (750mg) 1 Bbo IV cada 8 horas por 5 días.

- Si luego de 3 meses posteriores a la cirugía con tratamiento con los agonistas dopaminérgicos existe recidiva del tumor y/o el paciente mantiene manifestacio-

nes clínicas de la enfermedad se deberán repetir los procedimientos diagnósticos antes señalados para conocer si existe recidiva o no de la enfermedad.

De confirmarse restos de lesión o recidiva de la enfermedad se valorará la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria, se tratará al paciente con tratamiento radiante (cobaltoterapia convencional o con técnicas modernas que utilizan un acelerador lineal de partículas rayos alfa o protones o radiocirugía estereotáctica) o con agonistas de la dopamina (mesilato de bromocriptina en dosis de 2,5 - 10 mg/día o cabergolina en dosis de 10 mg semanales, 1 tab. Lunes y 1 tab. Jueves).

Acromegalia. Adenoma secretor de GH:

Representan 20% de los tumores funcionantes de la hipófisis. El 75% de estos tumores son Macroadenomas. Clínicamente se expresan como Acromegalia en el adulto y Gigantismo en el niño y el adolescente. El método más rápido, sencillo y seguro para el diagnóstico es la dosificación de Somatomedinas (IGF-I). La prueba diagnóstica por excelencia en nuestro medio es la PTG con GH. La adenomectomía Transesfenoidal selectiva es el procedimiento de elección para estos pacientes y con el que se debe comenzar una terapia combinada.

Sospecha Clínica:

- Manifestaciones clínicas cráneo faciales
- Manifestaciones clínicas de crecimiento acral
- Engrosamiento de partes blandas
- Visceromegalia

- Engrosamiento de la voz (cavernosa)

Complementarios:

- Se realizará una Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa administrando 75 g de esta en 100 ml de agua. Se determinará Glucemia y Hormona del Crecimiento (GH). Se considera esta prueba como diagnóstica de la enfermedad, cuando a la 2^{da} hora las cifras de GH son superiores a 2,5 ng / ml. Después de la estimulación pueden existir 3 patrones: se inhibe muy poco, no se inhibe o tiene una respuesta paradójica de incremento de los niveles de GH.
- Se determinará GH basal cuando por alguna razón no sea aconsejable realizar la prueba anterior y se interpretará como patológica cuando sus valores sean superiores a los 5 ng / ml. Cabe destacar que los valores de GH pueden incrementarse durante el stress, el ejercicio, y otras situaciones, por lo tanto, se prefiere la prueba de inhibición para el diagnóstico.
- Determinación de IGF-I: Un valor elevado sugiere secreción excesiva de GH, excepto durante el embarazo o la pubertad. Puede servir como prueba de “despistaje”, índice de actividad de la enfermedad y estudio de la eficacia del tratamiento.

Valores de referencia:

Mujeres = 0.45 - 2.2 U/ml

Hombres = 0.34 - 1.9 U/ml

1 U/ml = 152 mcg/ml

Estudio Imagenológico con Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética Nuclear de Cráneo que determinará la presencia o no del tumor hipofisario.

- Radiografía Simple de Cráneo y/o Selectiva de Silla Turca que permite ver los signos directos o indirectos de tumor hipofisario.
- Estudios de Campimetría y Pericampimetría para conocer si existe afectación por el tumor del quiasma o cintillas ópticas produciendo una cuadrantanopsia, hemianopsia, etc.
- Ultrasonografía Abdominal que permitirá apreciar la visceromegalia característica de esta enfermedad.
- Radiografía de Tórax que permite confirmar la presencia de cardiomegalia.
- Survey Óseo que permite la confirmación de osteoporosis

Diagnóstico:

Se establece el diagnóstico de Acromegalia ante la sospecha clínica, cuando se demuestran valores de GH a la 2^{da} hora de una PTG oral, superiores a los 2,5 ng /ml.

Los estudios imagenológicos de Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética Nuclear de Cráneo pueden mostrar los siguientes hallazgos:

- Microadenoma Hipofisario
- Macroadenoma Hipofisario
- Ausencia aparente de tumor (Se explica por una de dos razones: tumor pequeño que quede entre dos cortes o tumor isodenso).

Conducta Terapéutica:

- Una vez establecido el diagnóstico se elige como primera opción terapéutica la cirugía.
- Se realizará abordaje endonasal endoscópico en los siguientes casos:
 - microadenoma hipofisario
 - macroadenoma con crecimiento esfenoidal
 - macroadenoma intraselar
 - macroadenoma con crecimiento supraselar grados A y B[22]
 - macroadenomas grado C [22] después de tres meses de tratamiento médico con análogos de la somatostatina, con el objetivo de disminuir el tamaño tumoral.
- Se realizará cirugía transcraneal a través de un Key Hole en los siguientes casos:
 - macroadenoma con crecimiento supraselar grado D y E [22].

- Previo a la cirugía, será necesario emplear: Hidrocortisona (hemisuccinato) 100 mg en la inducción anestésica, 200 mg de hidrocortisona en solución salina fisiológica (0,9%) a durar toda la cirugía, al finalizar la intervención se indicará 50 mg EV o IM cada 8 horas las primeras 24 horas, luego 50 mg cada 12 horas los dos días siguientes y después se pasará a la administración oral de acetato de cortisona 75 mg/día (fraccionada en 3 dosis) que se irán disminuyendo hasta lograr una dosis de 37.5 mg al día (25 mg 8am y 12.5 mg 4pm), luego se va disminuyendo por consulta externa de forma periódica.

Profilaxis Antibiótica con:

-Trifamox (750mg) 1 Bbo IV cada 8 horas por 5 días.

- Si luego de 6 meses posteriores a la cirugía existe recidiva o restos del tumor y/o en la PTG-oral con determinación de GH no se inhibe ésta por debajo de 2,5 ng / ml entonces se tratará al paciente con tratamiento radiante (cobaltoterapia convencional o con técnicas modernas que utilizan un acelerador lineal de partículas, rayos alfa o protones), además se asocia el tratamiento médico con análogos de somatostatina.

Enfermedad de Cushing

Representan el 15% de los tumores funcionantes de la Hipófisis. El 90% son microadenomas. Son más frecuentes en mujeres. Clínicamente producen la Enfermedad de Cushing. La prueba de inhibición con Dexametasona nos da el

diagnostico diferencial entre enfermedad y síndrome de Cushing. El Tratamiento de elección es la adenomectomía transesfenoidal selectiva. Si el tumor no es visible la hipofisectomía o la hemihipofisectomía esta indicada.

Sospecha Clínica:

Hipertensión arterial; obesidad con distribución centrípeta de la grasa; fascies de luna llena; hirsutismo; rubicundez; estrías vinosas en abdomen, brazos y piernas, hiperglucemia o diabetes mellitus sintomática o no y por lo general de difícil control; giba; dolores articulares y fracturas óseas espontáneas; astenia y debilidad muscular.

Complementarios:

- Dosificación de Cortisol plasmático
- Determinación del Ritmo del circadiano
- Pruebas de inhibición con dexametasona.

La determinación del cortisol en plasma es de utilidad en las pruebas dinámicas de inhibición con dosis bajas y dosis altas de dexametasona y en establecer la ritmicidad circadiana de cortisol, que en individuos normales presenta una variación característica, con concentraciones máximas al despertar en la mañana seguidas de una caída gradual a lo largo de todo el día.

VALORES NORMALES DE CORTISOL

08:00 horas 138 - 800 mmol/L
(5 - 23 mg/dl)

16:00 horas aproximadamente 50% del valor basal

23:00 horas < 138 mmol/l (< mg/dl)

- Prueba de inhibición rápida con 1mg de dexametasona. (El fundamento fisiopatológico de las numerosas pruebas de inhibición o supresión con dexameta-

sona (DXM) se basa en la resistencia relativa a la supresión del eje hipotálamo hipófisis-adrenal en la enfermedad de Cushing y en la resistencia absoluta a la inhibición en los tumores suprarrenales y en la mayoría de los enfermos con secreción ectópica de ACTH. Se determina cortisol plasmático 8.00 AM y luego ese mismo día se administra 1mg de dexametasona a las 10 PM por vía oral, al siguiente día se dosifica Cortisol a las 8.00 AM. Una respuesta normal (por debajo de 140 nmol/l), prácticamente descarta el Síndrome de Cushing los falsos positivos pueden verse con cierta frecuencia en presencia de obesidad, depresión, alcoholismo, enfermedad aguda o tratamiento con anticonvulsivos o estrógenos.

- Pruebas de inhibición con 2 y 8 mg de Dexametasona. La prueba estándar con dosis baja (2 mg de DXM en 24 horas) y dosis alta (8 mg de DXM en 24 horas) de DXM, se ha empleado para diferenciar la enfermedad de Cushing del Síndrome de Cushing por tumores adrenales y del Síndrome de ACTH ectópico. En pacientes con enfermedad de Cushing, las células corticotropas anormales son sensibles a la inhibición con glucocorticoides solamente en una dosis elevada de DXM (2.0 mg cada 6 horas por 2 días). En cambio, los pacientes con ACTH ectópico o tumores adrenales fallan en responder a la dosis de 8 mg/día de DXM. Los individuos normales se inhibirían con la dosis baja de DXM (0.5 mg cada 6 horas por 2 días)

- Prueba de Metopirona: En las personas sanas y en la enfermedad de Cushing se produce un aumento compensatorio de la ACTH plasmática, con aumento del 11-desoxicortisol, y por esta causa, la excreción de 17-hidroxicorticoides urina-

rios se eleva 2 ó más veces sobre el nivel basal. En cambio, en los enfermos con Síndrome de Cushing por adenoma o carcinoma adrenal los 17-hidroxicorticoides descienden o no varían.

- Dosificación de Cortisol urinario (El Cortisol en orina de 24 horas es el indicador más sensible de función adrenal, que representa una fracción de filtración directa del Cortisol libre en sangre. Niveles de Cortisol mayores de 276 nmol/24h (100mg/24 horas) reflejan un exceso de producción de cortisol y si pasan de 552 nmol/24 horas (200mg/24 horas) es confirmatorio para el diagnóstico de un hiperkortisolismo. Puede emplearse como prueba de pesquizaje y en estudios dinámicos para el diagnóstico diferencial en el Síndrome de Cushing).

- Dosificación de ACTH en Plasma La determinación de ACTH plasmática es de utilidad en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. En pacientes con enfermedad de Cushing los valores en plasma de ACTH son normales o elevados (rango normal hasta 60 pg./ml), mientras que si la causa del síndrome es un adenoma o un carcinoma suprarrenal los niveles de ACTH en plasma están muy disminuidos o son indetectables, Un ACTH plasmático superior a 200 pg./ml es sugerente de un síndrome de ACTH ectópico, aunque puede existir solapamiento entre los niveles de este último y de la enfermedad de Cushing)

- Determinación de cortisol en saliva (Los valores son mucho más bajos que en plasma, pero resulta un buen índice de cortisol plasmático libre y de particular utilidad en las alteraciones de la proteína transportadora de Cortisol).

- Determinación de 17 – HIDROXICORTICOSTEROIDES (17 OHCS) y 17-CETOESTEROIDES(17 CS) EN ORINA DE 24 HORAS: La medición de la ex-

creción de cortisol libre en orina ha sustituido a las mediciones de los 17 OHCS y 17 CS en el diagnóstico de la enfermedad, por su mayor sensibilidad, precisión y reducido costo. El número de falsos negativos y falsos positivos con los 17-OHCS y 17-CS puede oscilar desde un 10% a un 30%. Niveles muy elevados de 17 CS son sugestivos de carcinoma adrenal más que de adenoma adrenal o enfermedad de Cushing. Los valores basales de los corticoides urinarios sólo pueden valorarse en asociación con los hallazgos clínicos y con otras pruebas de laboratorio.

- Determinación de DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA) EN ORINA DE 24 HORAS: De utilidad para el diagnóstico diferencial con los tumores suprarrenales virilizantes y en el carcinoma suprarrenal, en estos, se comprueban valores muy elevados

- Prueba de estimulación con la hormona hipotalámica liberadora de corticotropina (CRH): El más reciente estudio para el diagnóstico diferencial del Síndrome de Cushing es la prueba de estimulación con CRH. La prueba se fundamenta en que la mayoría de los tumores hipofisarios productores de ACTH poseen receptores para la CRH. En los enfermos con Enfermedad de Cushing se incrementan los niveles de ACTH, entre 15 y 30 minutos post-estímulo, al menos un 35% por encima del valor basal. En cambio en los pacientes con Síndrome de Cushing adrenal o Síndrome de ACTH ectópico no se presenta este incremento de la ACTH hipofisaria. La principal indicación de esta prueba estaría en aquellos pacientes con Síndrome de Cushing ACTH dependiente, en los cuales los

estudios imagenológicos fallan en localizar el tumor productor de ACTH, para diferenciar entre una fuente hipofisaria de una producción ectópica de ACTH.

- Cateterización selectiva de los senos petrosos inferiores para medir directamente la secreción de ACTH: Este procedimiento está indicado cuando las pruebas bioquímicas y las técnicas de imagen no logran diferenciar la enfermedad de Cushing del Síndrome de ACTH ectópico. En forma simultánea se obtendrían muestras de sangre para medir ACTH de ambos senos petrosos inferiores y de una vena periférica (habitualmente la vena antecubital). La estimulación con CRH incrementa considerablemente la precisión diagnóstica del procedimiento.

- Ultrasonido suprarrenal por lo general normal y solo en raras ocasiones se aprecia una hiperplasia suprarrenal bilateral.

- Estudio Imagenológico con Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética Nuclear de Cráneo que determinara la presencia o no del tumor Hipofisario.

- Radiografía Simple de Cráneo y/o Selectiva de Silla Turca que permite ver los signos directos o indirectos de tumor hipofisario.

- Estudios de Campimetría y Pericampimetría para conocer si existe afectación por el tumor del quiasma o cintillas ópticas produciendo una cuadrantanopsia, hemianopsia, etc.

- Radiografía de costillas, pelvis, columna vertebral y huesos largos: Se puede encontrar diferentes grados de osteoporosis y en ocasiones fracturas patológicas.

Diagnóstico:

Se establece el diagnóstico de Enfermedad de Cushing ante la sospecha clínica, cuando los niveles Cortisol (plasmáticos, urinarios o en saliva) están elevados, no guardan ritmo y no se inhiben con la inhibición con dexametasona (2 mg) y se inhiben con 8 mg y se demuestran valores de ACTH elevados. Los estudios imagenológicos de Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética Nuclear de Cráneo pueden mostrar los siguientes hallazgos:

- Microadenoma Hipofisario
- Macroadenoma Hipofisario
- Ausencia aparente de tumor (Se explica por una de dos razones: tumor pequeño que quede entre dos cortes o tumor isodenso).

Conducta Terapéutica:

- Se debe ingresar el paciente sospechoso de Enfermedad de Cushing en sala de Endocrinología para completar su estudio y preparación para la cirugía.
- Una vez establecido el diagnóstico se elige como primera opción terapéutica la cirugía.
- Se realizará abordaje transesfenoidal Endoscópico en los siguientes casos:
 - microadenoma hipofisario,
 - macroadenoma intraselar
 - macroadenoma con crecimiento supraselar grados A , B y C[22], siendo estos últimos muy infrecuentes

- Se realizara cirugía transcraneal a través de un Key Hole, en los siguientes casos:

- macroadenoma con crecimiento supraselar grado D y E [22] siendo estos también muy infrecuentes.

Previo a la cirugía, será necesario emplear: Hidrocortisona (hemisuccinato) 100 mg en la inducción anestésica, 200 mg de hidrocortisona en solución salina fisiológica (0,9%) a durar toda la cirugía, al finalizar la intervención se indicará 50 mg EV o IM cada 8 horas las primeras 24 horas, luego 50 mg cada 12 horas los dos días siguientes y después se pasará a la administración oral de acetato de cortisona 75 mg/día (fraccionada en 3 dosis) que se irán disminuyendo hasta lograr una dosis de 37.5 mg al día (25 mg 8am y 12.5 mg 4pm), luego se va disminuyendo por consulta externa de forma periódica y se continuará el tratamiento con Cabergolina o Bromocriptina.

- Profilaxis Antibiótica con:

-Cefuroxima (750mg) 1 Bbo IV cada 8 horas por 5 días.

- Si luego de 6 meses posteriores a la cirugía existe recidiva o restos del tumor y/o el paciente mantiene manifestaciones clínicas de la enfermedad se deberán repetir los procedimientos diagnósticos antes señalados para conocer si existe recidiva o no de la enfermedad.

- De confirmarse recidiva de la enfermedad se valorará la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se tratará al paciente con tratamiento radiante (cobaltoterapia convencional o con técnicas modernas que utilizan un acelerador li-

neal de partículas rayos alfa o protones) y se realizara suprarrenalectomía bilateral en dos tiempos

- **Adenoma Hipofisario no funcionante**

Aproximadamente el 25% de los adenomas son clasificados como no funcionantes porque no causan ningún síndrome clínico específico. En estudios in vitro se han comprobado que son secretores de FSH o LH, es decir Gonadotrópicos. Los síntomas que produce son por efecto de masa o por hipopituitarismo. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección. Para los que resuelven parcialmente con la cirugía se deben tratar con radioterapia.

Sospecha Clínica:

Por lo general estos pacientes no muestran muchos síntomas, solo la cefalea que se puede manifestar con cualquier intensidad y con cualquier localización y este es el síntoma más frecuente y a veces el único.

En ocasiones los pacientes pueden presentar galactorrea, trastornos menstruales en el caso de la mujer (amenorrea u oligomenorrea) e infertilidad.

Los trastornos visuales del tipo de la reducción concéntrica de los campos visuales, cuadrantanopsia o hemianopsia solo se presentan cuando se trata de un macroadenoma.

Complementarios:

- Dosificación de T₃, T₄ y TSH.
- Dosificación de Cortisol plasmático.
- Dosificación de GH y PTG con GH.

- Dosificación de Prolactina, que puede resultar ligeramente elevada (valores entre 20 y 100 ng/ml o 650 – 3200 mu/l).
- Dosificación de FSH y LH.
- Estudio Imagenológico con Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética Nuclear de Cráneo que determinara la presencia o no del tumor Hipofisario.
- Radiografía Simple de Cráneo y/o Selectiva de Silla Turca que permite ver los signos directos o indirectos de tumor hipofisario.
- Estudios de Campimetría y Pericampimetría para conocer si existe afectación por el tumor del quiasma o cintillas ópticas produciendo una cuadrantanopsia, hemianopsia, etc.

Diagnóstico:

El diagnóstico se realizará por el hallazgo Imagenológico de tumor hipofisario, con hormonas normales y ausencia de síntomas de hiperfunción hormonal con excepción a veces de galactorrea, trastornos menstruales en el caso de la mujer (amenorrea u oligoamenorrea) e infertilidad.

Los estudios imagenológicos de Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética Nuclear de Cráneo pueden mostrar los siguientes hallazgos:

- Microadenoma Hipofisario
- Macroadenoma Hipofisario

Conducta terapéutica:

Los pacientes con microadenomas y asintomáticos se seguirán en consulta ambulatoria cada 6 meses.

Anualmente se realizará Pericampimetría y cada dos años un estudio Imagenológico (TAC o RMN).

Solo se indicará bromocriptina si el paciente aqueja galactorrea y/o infertilidad con o sin niveles elevados de prolactina.

El proceder quirúrgico solo se indicará en los macroadenomas.

Se realizara Abordaje Endonasal Endoscópico Estándar o Extendido en los siguientes casos:

- macroadenoma con crecimiento esfenoidal
- macroadenoma con crecimiento supraselar grados A y B[22]
- macroadenomas grado C [22] en los cuales si en la cirugía existen dudas sobre la presencia o no de restos de lesión no se realizara aracnoidopexia (grasa) con vistas a reintervención después de seis meses .

- Se realizara cirugía transcraneal a través de un Key Hole en los siguientes casos:

- macroadenoma con crecimiento supraselar grado D y E [22].

Previo a la cirugía, será necesario emplear: Hidrocortisona (hemisuccinato) 100 mg en la inducción anestésica, 200 mg de hidrocortisona en solución salina fisiológica (0,9%) a durar toda la cirugía, al finalizar la intervención se indicará 50 mg EV o IM cada 8 horas las primeras 24 horas, luego 50 mg cada 12 horas los dos días siguientes y después se pasará a la administración oral de acetato de

cortisona 75 mg/día (fraccionada en 3 dosis) que se irán disminuyendo hasta lograr una dosis de 37.5 mg al día (25 mg 8am y 12.5 mg 4pm), luego se va disminuyendo por consulta externa de forma periódica y se continuará el tratamiento con Cabergolina o Bromocriptina. Profilaxis Antibiótica con:

-Trifamox (750mg) 1 Bbo IV cada 8 horas por 5 días.

- Si luego de 6 meses posteriores a la cirugía existe recidiva del tumor y/o el paciente mantiene manifestaciones clínicas de la enfermedad se deberán repetir los estudios imagenológicos antes señalados para conocer si existe recidiva o no de la enfermedad.

- De confirmarse recidiva de la enfermedad se valorará la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se tratará al paciente con tratamiento radiante (cobaltoterapia convencional o con técnicas modernas que utilizan un acelerador lineal de partículas rayos alfa o protones o radiocirugía estereotáxica).

Adenomas Hipofisarios secretores de TSH.

Representan menos del 1% de los tumores funcionantes de la Hipófisis. El 70% son macroadenomas. Los síntomas que producen son por efecto de masa y por Hipertiroidismo. Las hormonas tiroideas T3 y T4 están elevadas y la TSH puede estar normal o elevada. El primer método de tratamiento debe ser la cirugía ya sea transesfenoidal o transcraneal. Cuando la cirugía no es exitosa la radioterapia esta indicada. La Somatostatina puede ser usada en aquellos pacientes que no resuelven con la cirugía o radioterapia.

Conducta Terapéutica:

- Se realizara abordaje transesfenoidal Endoscópico en los siguientes casos:
 - microadenoma hipofisario,
 - macroadenoma intraselar
 - macroadenoma con crecimiento supraselar grados A y B[22]
 - macroadenomas grado C [22] en los cuales si en la cirugía existen dudas sobre la presencia o no de restos de lesión no se realizara aracnoidopexia (grasa) con vistas a reintervención después de seis meses .
- Se realizara cirugía transcraneal a través de un Key Hole en los siguientes casos:
 - macroadenoma con crecimiento supraselar grado D y E [22].

Previo a la cirugía, será necesario emplear: Hidrocortisona (hemisuccinato) 100 mg en la inducción anestésica, 200 mg de hidrocortisona en solución salina fisiológica (0,9%) a durar toda la cirugía, al finalizar la intervención se indicará 50 mg EV o IM cada 8 horas las primeras 24 horas, luego 50 mg cada 12 horas los dos días siguientes y después se pasará a la administración oral de acetato de cortisona 75 mg/día (fraccionada en 3 dosis) que se irán disminuyendo hasta lograr una dosis de 37.5 mg al día (25 mg 8am y 12.5 mg 4pm), luego se va disminuyendo por consulta externa de forma periódica y se continuará el tratamiento con Cabergolina o Bromocriptina.

- Profilaxis Antibiótica con:
 - Trifamox (750mg) 1 Bbo IV cada 8 horas por 5 días.

-Si luego de 6 meses posteriores a la cirugía existe recidiva del tumor y/o el paciente mantiene manifestaciones clínicas de la enfermedad se deberán repetir los procedimientos diagnósticos antes señalados para conocer si existe recidiva o no de la enfermedad.

-De confirmarse recidiva de la enfermedad se valorará la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se tratará al paciente con tratamiento radiante (cobaltoterapia convencional o con técnicas modernas que utilizan un acelerador lineal de partículas rayos alfa o protones).

EVALUACION Y CONTROL:

Indicadores de estructura:

- Disponibilidad de estudios: Perimetría computadorizada, Potenciales evocados visuales, Estudios Hormonales y Estudios Imagenológicos (TAC y RMN).
- Disponibilidad de Instrumental quirúrgico para cirugía microscópica y endoscópica así como adiestramiento en cirugía endoscópica.
- Disponibilidad de quirófano.

Indicadores de proceso:

- Posibilidades de poder realizar todos los estudios imagenológicos, neurooftalmológicos y endocrinológicos en corto plazo (1 mes).
- Posibilidad de poder realizar la intervención quirúrgica dentro del mes de realizado el diagnóstico.

Indicadores de resultados.

Evaluación de los pacientes.

- Todos los pacientes operados de un Adenoma Hipofisario se evaluarán de la siguiente forma y por los siguientes criterios:

Criterio principal:

-TAC de cráneo a las 24 horas de operado donde se evaluará la presencia o no de complicaciones neuroquirúrgicas inmediatas y tener una estima del grado de resección tumoral. La RMN de cráneo a los 3 meses de operado la indicará el cirujano en la consulta de seguimiento y será informada por un especialista en imagenología.

- Estudio de todos los ejes hormonales y pruebas dinámicas en dependencia del tipo de adenoma en cuestión (GH o PTG con GH para los somatotrópicos, Prolactina para los prolactínicos y cortisol plasmático para los adrenocorticotropicos).

Esta evaluación endocrinológica la indicará el cirujano en la consulta de seguimiento del segundo mes de operado con vistas a ser realizada durante el tercer mes y será evaluada por el Endocrinólogo (médico evaluador) en la consulta del tercer mes.

- Evolución del campo visual comprobado por perimetría cinética.

Esta evaluación neurooftalmológica la indicará el cirujano en la consulta de seguimiento el segundo mes de operado con vistas a ser realizada durante el tercer mes y será evaluada por el neurooftalmólogo en la consulta del tercer mes.

Seguimiento de los pacientes:

Todos los pacientes incluidos en este protocolo y por tanto operados se seguirán con consultas mensuales hasta los tres meses de operados después al sexto mes y al año.

Deontología Médica: Consentimiento informado:

El médico será el principal responsable de entrevistarse con cada uno de los pacientes que reúnan los criterios de inclusión, a los cuales les explicará las conclusiones del examen médico y los objetivos del tratamiento, así como los aspectos generales de cada procedimiento y sus posibles complicaciones de forma clara y comprensible, después de lo cual se solicitará su consentimiento para recibir cualquier tipo de tratamiento quirúrgico

En caso del paciente estar de acuerdo, deberá llenar y firmar un modelo confeccionado con este fin (Anexo 2) y solo después de esto recibirá el tratamiento.

El personal médico que interviene en este protocolo es responsable de enfrentar y controlar todos los posibles eventos adversos que puedan aparecer y tomará las medidas necesarias para cada caso.

Indicadores

Indicadores de Estructura		Estándar
Recursos humanos	% de equipo asistencial (Neurocirujano, instrumentista, enfermera) con entrenamientos	> 95%
Recursos materiales	% de reactivos y medicamentos según el PA	> 95%
	% de estudios neurooftalmológicos	> 95%
	% de instrumental y equipos s/PA	> 95%
Recursos organizativos	% de planillas para la recogida de datos	100%
	% de base de datos	100%
Indicadores de Procesos		Estándar
% de pacientes con estudio, diagnóstico y preparación quirúrgica en 30 días o menos		> 95%
% de pacientes para ser operados dentro del mes de realizado el diagnóstico		> 95%
Estadía hospitalaria	Estadía pre operatoria (en días)	1
	Estadía post operatoria (en días)	6
Indicadores de Resultados		Estándar
% de pacientes con estudios imagenológicos pos operatorios con ausencia de lesión		> 90%
% de pacientes con estudios hormonales post operatorios controlados		> 90%
% pacientes con estudios neuro-oftalmológicos mejorados		> 90%
% tasa de mortalidad		<0,5%
Complicaciones	Mayores	<2%
	Menores	<7%
% de pacientes con grado de satisfacción alto (satisfecho)		> 95%

Bibliografía

Christoph p. Hofstetter, M.D., Benjamin J; (2015) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas, Neurosurg Focus 30 (4):E10.

Eisha Christian, Brianna harris, BozEne WroBEI, GaBriEI zaDa. (2014) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: implementation of an operative and perioperative checklist. Neurosurg Focus 37 (4):E1.

Elias WJ, Chaddock JB, Alden TD, Laws ER, Jr. (1999) Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery[see comments]. Neurosurgery; 45: 271-7.

Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA. (1999) Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas. Results of a prospective study. Clin Endocrinol; 51:109-13.

Greenberg MS. Pituitary adenomas. (2001) En: Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. Lakeland, FL: Greenberg Graphics; p.419-35.

Hardy J. (1969) Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clin Neurosurg; 16:185-217

Jackson IM, Noren G. (1999) Gamma knife radiosurgery for pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*;13:461-9.

Jane JA, Laws ER. (2001) The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3093 cases. *J Am Coll Surg*; 193: 651-9.

Kim MS, Lee SI, Sim JH. (1999) Gamma Knife radiosurgery for functioning pituitary microadenoma. *Stereotact Funct Neurosurg*; 72(Suppl 1): 119-24.

Kim SH, Huh R, Chang JW, Park YG, Chung SS. (1999) Gamma knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg*; 72(Suppl 1): 101-10.

LIU Liang, LIU Zhi-xiong, LIU Yun-sheng, LIU Jing-fang, ZENG YuChin (2014) ; Applied anatomy for pituitary adenoma resection *Med J*;124 (15):2269-2274

Lubke D, Saeger W. (1995) Carcinomas of the pituitary: definition and review of the literature. *Gen Diagn Pathol*; 141: 81-92.

Molitch ME. Pituitary incidentalomas. (1997) *Endocrinol Metab Clin North Am*; 26:725-40.

Newman CB. Medical therapy for acromegaly. (1999) *Endocrinol Metab Clin North Am*; 28:171-90.

O. López Arbolay, J. L. Rojas Manresa and Y. Hernáández Galvez. (2013) Endonasal endoscopic approach in pituitary adenomas: surgical results. *Neurosci Discov*; 1:5..

Orrego J.J, Barkan AL. (2000) Pituitary disorders: drug treatment options . *Drugs*;59:93-106.

Randall RV,Scheithauer BW, Kovacs K. (2011) Pituitary adenomas. In: Thapar K, Kovacs K,Scheithauer BW,Lloyd RV (eds). *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*. Totowa,NJ, HumanaPress,pp 1–12.

Reyes L, et al. (2016) Cirugía endoscópica Endonasal en patología selar. Análisis de nuestros primeros 200 pacientes. ¿Qué hemos aprendido?. *Neurocirugía*. Sociedad Española de Neurocirugía. elsevier.es.

Saeger W: (2003) Space occupying processes of the sellar region with emphasis on tumor-like lesions. *Pathologe*; 24(4):247-54.

Shimon I, Melmed S. (1998) Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med*;29:472-83.

Shlomo Melmed and David Kleinberg. (2013) Anterior Pituitary: In *Williams Textbook of Endocrinology Tenth Edition*. Philadelphia, WB Saunders, pp. 177-280.

Sonino N, Boscaro M. (1999) Medical therapy for Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 28:211-22.

Thapar K, Kovacs K, Laws ER. (1995) The classification and molecular biology of pituitary adenomas. *Adv Tech Stand Neurosurg*; 22:3-53.

Tindall GT, Barrow DL. (1996) Tumors of the sellar and parasellar area in adults. En: Youmans JR. *Neurological surgery*. Philadelphia: Saunders, p. 2935-69.

Tomita T, Gates E. (1999) Pituitary adenomas and granular cell tumors: incidence, cell type and location of tumor in 100 pituitary glands at autopsy *Am J Clin Pathol*; 111:817-25.

Van der Lely AJ, de Herder WW, Lamberts SWJ. (2015) The role of radiotherapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 82:3185-6.

Anexo I: Clasificación de los Adenomas Hipofisarios.

➤ **Clasificación tintorial:**

- ◆ Adenomas Cromofobos: -No Productores

- ◆ Adenomas Cromofilos:
 - Acidofilos: GH y PRL
 - Basofilos:ACTH,TSH,FSH y LH

➤ **Clasificación Funcional:**

- ◆ Adenomas con Hiperpituitarismo
 - Somatotropicos: GH
 - Tirotropicos: TSH
 - Prolactinicos: PRL
 - Adrenocorticotropicos: ACTH
 - Gonadotropicos: FSH LH
 - Plurihormonales:GHPRL,ACTH- PRL,TSH-PRL
- ◆ Adenomas sin Hiperpituitarismo -Respetan la funcion glandular

➤ **Clasificación Morfológica:**

- ◆ Adenomas intrahipofisarios (Microadenomas)(-10mm)
- ◆ Adenomas intraselares (Macroadenomas)(+10mm)
- ◆ Adenomas con aracnoidoceles
- ◆ Adenomas con expansion periselar
- ◆ Adenomas invasores

➤ **Clasificación del crecimiento supraselar**

- ◆ Tipo A: Expansión supraselar hacia la cisterna quiasmática sin alcanzar el piso del III ventrículo
- ◆ Tipo B: La expansión alcanza el piso del III ventrículo invirtiendo la cúpula de su receso anterior
- ◆ Tipo C: La expansión ocupa completamente la parte anterior del III ventrículo cerca del agujero de Monro
- ◆ Tipo D: Expansión extraselar a fosa craneal anterior, media o posterior
- ◆ Tipo E: Expansión lateral hacia el seno cavernoso

➤ **Clasificación Inmunohistoquímica**

- Adenomas de células prolactínicas (escasa y densamente granulados)
- Adenomas de células somatotrópicas (escasa y densamente granulados)
- Adenomas de células corticotrópicas (escasa y densamente granulados)
- Adenomas mixtos de células prolactínicas y somatotrópicas
- Adenomas de células mamosomatotrópicas
- Adenomas de células tronco acidófilas
- Adenomas de células tirotrópicas
- Adenomas de células gonadotrópicas
- Adenomas plurihormonales
- Adenomas de células nulas (oncocitomas)

➤ **Clasificación según el comportamiento local (OMS 2004)**

- **Adenoma Hipofisario Típico** (comportamiento localmente menos agresivo, escaso pleomorfismo nuclear y cambios de necrosis).
- **Adenoma Hipofisario Atípico** (comportamiento local muy agresivo, mayor número de mitosis, pleomorfismo nuclear y necrosis, Ki 67 mayor del 3%, excesidad reactividad de P53)

ANEXO 2: MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE.

Protocolo de atención a pacientes con Enfermedades Hipofisarias

Yo-----

(Nombre y apellidos del paciente adulto)

He comprendido la información que se me ha brindado sobre mi enfermedad.

He podido hacer todas las preguntas que me preocupaban sobre la misma.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el Tratamiento y los riesgos del mismo.

Comprendo que puedo no recibir tratamiento si:

1. No lo deseo.
2. Sin yo tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

He tenido contacto con el Dr. -----

(Nombre y Apellidos del médico)

el cual me ha explicado todos los aspectos relacionados con mi enfermedad y los riesgos del tratamiento.

Por todo lo planteado anteriormente doy libremente mi conformidad para recibir tratamiento quirúrgico y para que quede constancia firmo este Modelo.

Firma del Paciente Adulto-----

Firma del Representante del Comité-----

FECHA:-----

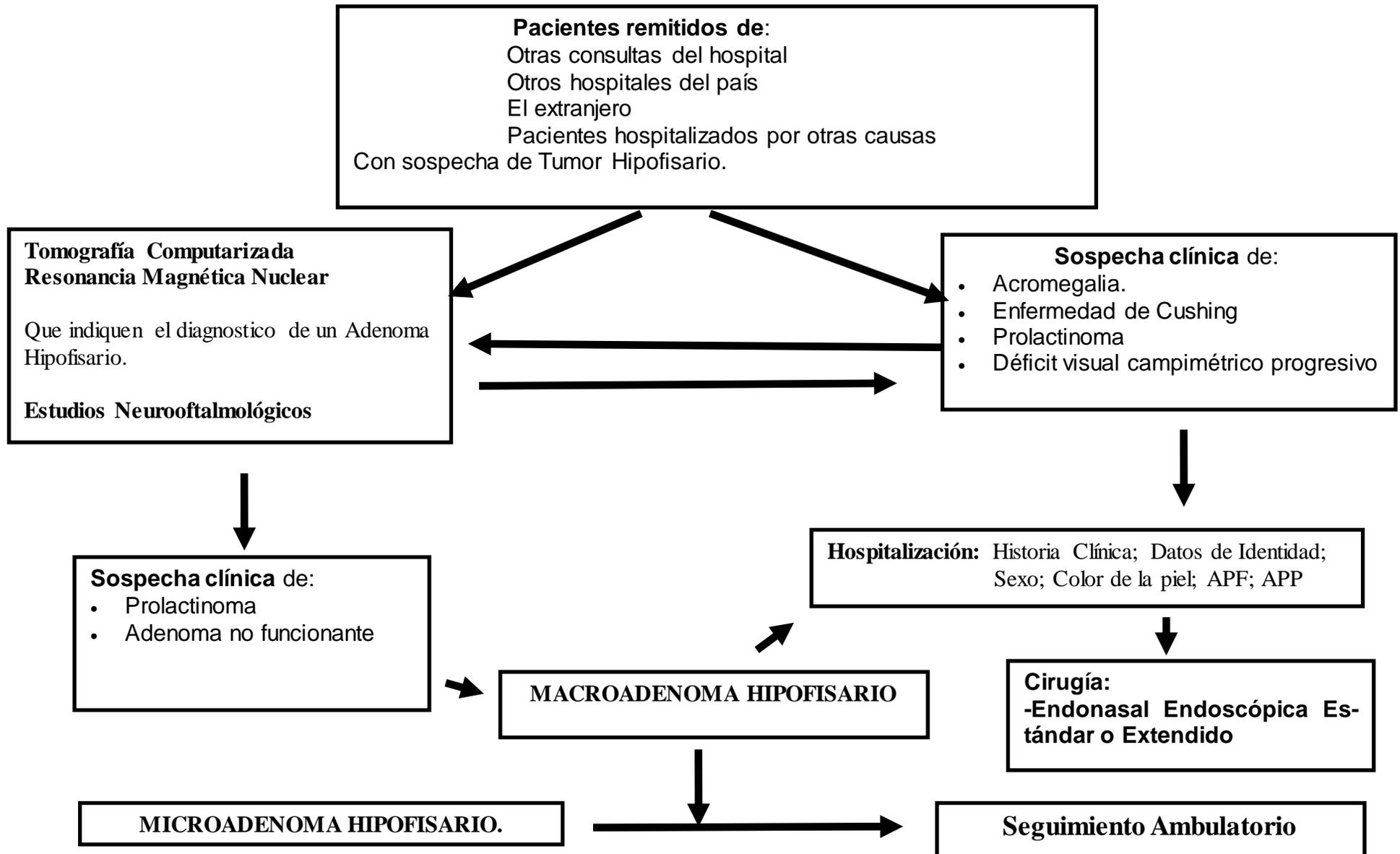
Tabla # 3. Resumen de la valoración endocrinológica.

Hormonas	Valoración
Cortisol 8 a.m	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentado en hipercortisolismo (síndrome de Cushing) • Disminuido en hipoadrenalismo (primario o secundario)
T4, TSH	<p>Hipotiroidismo</p> <ul style="list-style-type: none"> • T4 baja y TSH alta. Hipotiroidismo primario (produce por hiperplasia hipofis) • T4 baja y TSH baja. Hipotiroidismo secundario (hipopituitarismo secundario un adenoma?) <p>Hipertiroidismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T4 alta y TSH baja. Hipertiroidismo primario. • T4 alta y TSH alta. Adenoma secretor de TSH
Prolactina	<ul style="list-style-type: none"> • Muy elevada en el Prolactinoma • Ligeramente elevada por efecto del tallo hipofisario
GH y Somatomedinas C	<ul style="list-style-type: none"> • Elevadas en la Acromegalia • Disminuidas en el hipopituitarismo

Tabla # 4. Resumen de la cascada terapéutica.

Elección	Acromegalia	Enf. Cushing	Prolactinoma	No Secretores
1 ^{era}	Cirugía Endonasal Endoscópica	Cirugía Endonasal Endoscópica	Agonistas dopaminérgicos	Cirugía Endonasal Endoscópica
2 ^{da}	Radiocirugía	Radiocirugía	Cirugía Endonasal Endoscópica	Radiocirugía
3 ^{ra}	Análogos de la somatostatinas (octreotide)	Inhibidores esteroideogénicos (Ketokonazol, Metopirone)	Radiocirugía	
4 ^{ta}	Bloqueadores de los receptores de GH (pegvisomant) Agonistas dopaminérgicos	Suprarrenalectomía		

ALGORITMOS



Acromegalia

Manifestaciones clínicas cráneo faciales
Manifestaciones clínicas de crecimiento acral
Engrosamiento de partes blandas
Visceromegalia
Engrosamiento de la voz (cavernosa)

- P.T.G. con GH.
- GH basal
- Determinación de IGF-I
- TAC de región selar
- RMN de cráneo
- Estudios Neurooftalmológicos

- Cirugía:
 - Abordaje Endonasal Endoscópico Estándar o Extendido
- Tratamiento médico
- Radioterapia

Enfermedad de Cushing

Hipertensión arterial; obesidad con distribución centrípeta de la grasa; fascie de luna llena; hirsutismo; rubicundez; estrías vinosas en abdomen, brazos y piernas, hiperglucemia o diabetes mellitus sintomática; giba; dolores articulares; astenia y debilidad muscular.

- Cortisol plasmático
- Ritmo circadiano del Cortisol
- Pruebas de inhibición con dexametasona
- Prueba de Metopirona
- Cortisol urinario
- ACTH en Plasma
- Cortisol en saliva
- 17 OHCS Y 17 CS) en orina de 24 h
- DHEA EN ORINA DE 24 HORAS
- Prueba de estimulación con CRH
- US Suprarrenales

