

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS DE LA  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**ABORDAJE TRANSESFENOIDAL ENDOSCÓPICO EN PATOLOGÍA  
SELLAR.  
DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE UNA NUEVA TÉCNICA EN NUESTRO  
ÁMBITO HOSPITALARIO. COMPARACIÓN RESPECTO A LA VÍA  
TRANSESFENOIDAL CLÁSICA.**

**Trabajo realizado para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por**

**JOAQUIM ENSEÑAT NORA**

**Dirigido por el Profesor Dr. Enrique Ferrer Rodríguez**



A Carme, Mar i Judit sense elles res de  
tot això tindria sentit.



There is nothing more difficult, more dangerous nor more  
least likely to succeed than to initiate a new order of things.

Niccolo Machiavelli (1469–1527)



A Carme por estar siempre a mi lado.

A mis pacientes por haberme ofrecido toda su confianza.

Al Dr. E. Ferrer por haberme enseñado a ver el mundo neuroquirúrgico a través del endoscopio.

A los Dres. F. Gastón, L. Caral, C. García Amorena, J. Rumià y J. Caral por haberme formado como Neurocirujano

Al Dr. Sahuquillo y Dra. Poca por hacerme ver que la cirugía no está reñida con el método científico.

Al Dr. Vilalta, Dr. Arikán y Dr. Poch por haberme ayudado en los momentos difíciles.

A Juan Aparicio por su inestimable colaboración en el tratamiento estadístico de los datos.

A Roberto, José David, Fran, Ramón y José Poblete por haberme soportado en quirófano durante el camino de la endoscopia.

A J. L. Quesada por haberme enseñado la técnica endoscópica endonasal y haber sufrido conmigo los inicios de la técnica.

A Ricard Valero por sus inestimables consejos.

A Mateo por hacerme ver cual es el camino para mejorar mi conocimiento en anatomía y como mejorar mi técnica endoscópica.

A Thomaz por haber pasado tantos ratos con él discutiendo sobre Neurocirugía y ser aún mi amigo.





## INDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>13</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>15</b>
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>19</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
<b>5. FUNDAMENTOS</b>	<b>23</b>
<b>5.1. Evolución histórica del abordaje transesfenoidal.</b>	<b>23</b>
<b>Cómo llegamos al abordaje transesfenoidal         endoscópico durante este siglo XXI.</b>	
<b>5.2. Descripción anatómica.</b>	<b>29</b>
5.2.1. Fosas nasales	<b>29</b>
5.2.2. Esfenoides y seno esfenoidal	<b>32</b>
5.2.3. Diafragma sellar y glándula hipófisis	<b>41</b>
5.2.4. Espacios suprasellar, parasellar y retrosellar	<b>42</b>
<b>5.3. Tumores hipofisarios</b>	<b>52</b>
5.3.1. Patología de los tumores sellares y parasellares	<b>52</b>
5.3.1.1. <i>Adenomas de hipófisis</i>	<b>53</b>
5.3.1.2. <i>Tumores no adenomatosos de la región             sellar y parasellar</i>	<b>62</b>
5.3.2. Características radiológicas	<b>67</b>
5.3.2.1. <i>Patología hipofisaria</i>	<b>68</b>



<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>101</b>
<b>6.1. Diseño de la investigación</b>	<b>101</b>
<b>6.2. Sujetos del estudio</b>	<b>101</b>
<b>6.3. Muestra</b>	<b>101</b>
<b>6.4. Variables</b>	<b>102</b>
6.4.1. Estudio preoperatorio	<b>102</b>
6.4.2. Descripción del abordaje transesfenoidal microquirúrgico	<b>104</b>
6.4.3. Descripción del abordaje transesfenoidal endoscópico	<b>105</b>
6.4.4. Material endoscópico	<b>115</b>
6.4.5. Estudio postoperatorio	<b>119</b>
<b>6.5. Análisis de datos</b>	<b>120</b>
6.5.1. Análisis descriptivo	<b>121</b>
6.5.2. Análisis Univariante y Multivariante	<b>121</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>123</b>
<b>7.1. Resultados clínicos</b>	<b>123</b>
<b>7.2. Resultados anatomo-patológicos</b>	<b>125</b>
<b>7.3. Grado de resección</b>	<b>126</b>
<b>7.4. Complicaciones</b>	<b>128</b>
<b>7.5 Relaciones del método quirúrgico y las variables a estudio.</b>	<b>130</b>
7.5.1. Comprobación de la homogeneidad de grupos	<b>130</b>
7.5.2. Relaciones con el método quirúrgico	<b>133</b>

7.5.3. Efecto del método quirúrgico con respecto al éxito de la operación.	136
7.5.4. Estimación del número de días de postoperatorio en relación al método quirúrgico y el número total de complicaciones observadas en el paciente.	138
<b>8. DISCUSIÓN</b>	<b>141</b>
8.1. Endoscopia vs microcirugía. Aspectos técnico-quirúrgicos.	141
8.2. Endoscopia vs microcirugía. Comparación de los resultados.	147
8.2.1. Macroadenomas invasivos	151
8.3. Endoscopia vs microcirugía. Complicaciones y seguimiento.	155
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>159</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>161</b>

## **1. RESUMEN**

**-OBJETIVOS:** Sistematizar el abordaje endoscópico endonasal transesfenoidal. Valorar el grado de resección tumoral, complicaciones, grado de invasividad tumoral y estancia postoperatoria. Comparar esta nueva técnica con el abordaje sublabial microquirúrgico clásico.

**-MATERIAL y MÉTODOS:** Estudio prospectivo no randomizado de 50 pacientes intervenidos en nuestro centro entre 2002 y 2006 de adenomas hipofisarios con diferentes grados de invasión del seno cavernoso según la clasificación de Knosp. Entre las variables del estudio se incluyeron los grados de invasión, los grados de resección postoperatoria (total, subtotal y parcial) con un seguimiento radiológico medio de 12 meses, lesión del n.óptico, panhipopituitarismo postoperatorio, fístula de LCR, déficit de pares craneales, epistaxis, meningitis, diabetes insípida y lesión de arteria carótida. Nuestra serie consta de 27 varones y 23 mujeres, con una edad media de 48 años (19 - 80 años). En 23 casos se utilizó una vía transesfenoidal sublabial clásica y en 25 casos se realizó un abordaje transesfenoidal endoscópico.

Las relaciones entre el método quirúrgico aplicado y las variables de naturaleza categórica del estudio se realizaron mediante tablas de contingencia y el cálculo del test Chi-cuadrado. Para el caso de tablas de contingencia 2X2 con valores esperados inferiores a 5 en alguna celda, se realizó el cálculo del test exacto de Fisher. En cuanto a la medición de la relación entre el método quirúrgico y las variables de naturaleza cuantitativa, ésta se realizó mediante un test T. La relación entre el método quirúrgico y a la invasión del tumor se realizó mediante una Regresión

Logística No-Condicionada. La estimación del número de días de postoperatorio de los pacientes se realizó mediante un Análisis de la Covarianza (ANCOVA).

**-RESULTADOS:** En nuestra experiencia la técnica endoscópica presenta un porcentaje de exéresis completa superior al de la técnica clásica (60% frente a 34,8%) y un mayor porcentaje de resección subtotal (32% frente a 26%) existiendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,033$ ). En contraposición no encontramos diferencias en cuanto a complicaciones. También hemos evidenciado que existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la estancia postoperatoria ( $p=0,111$ ), reduciéndose ésta a la mitad (3 días) con la técnica endoscópica. Si bien no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto al grado de invasividad tumoral y al grado de resección, un mayor grado de invasividad aumenta en 3,59 veces el riesgo de poco éxito de la operación.

**- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:** En nuestra experiencia con la técnica endoscópica obtenemos un mayor grado de resección quirúrgica y una estancia postoperatoria menor. No hemos observado diferencias en cuanto a las complicaciones. La técnica endoscópica es relativamente nueva y en vías de desarrollo; nos permite una mejor visión de las estructuras sellares y una menor invasividad, traduciéndose esto en mejores resultados y en una mayor confortabilidad para nuestros pacientes.

## **2. INTRODUCCIÓN**

El abordaje transesfenoidal es una de las piedras angulares de la neurocirugía contemporánea en el tratamiento de los tumores hipofisarios y de su región adyacente. La utilización del endoscopio en el abordaje transesfenoidal ha evolucionado rápidamente en los últimos años y se ha ido estandarizando en muchos centros de EEUU y Europa. Aquí, en España, el Hospital Clínic es uno de los primeros centros en adoptar dicha técnica de forma rutinaria. El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de la técnica endoscópica en nuestro centro, evaluando el grado de resección y las complicaciones de nuestros pacientes.

Philipp Bozzini (1733-1809) ideó la idea de entrar en el cuerpo humano por orificios naturales o a través de pequeñas incisiones y poder visualizarlo internamente. En 1806 introdujo el concepto de dilatar estas cavidades y así mejorar su visualización. Creó el primer endoscopio utilizando luz directa que se reflejaba a través de pequeños espejos situados a unos 45 grados (19). En 1877, Max Nitza (1849-1906) creó el primer cistoscopio constituido por un tubo metálico con varias lentes en su interior y una fuente de luz en su extremo distal (149); dicha tecnología fue evolucionando destacando la contribución de Harold H. Hopkins que dio origen al endoscopio que hoy en día todos conocemos. En 1960 Karl Storz mejoró los endoscopios incorporando la fibra óptica que permitía una gran mejora en la iluminación y definición de la imagen. Actualmente los endoscopios nos ofrecen una visualización del target quirúrgico así como una imagen panorámica a través de los endoscopios angulados.

Entre finales de los años ochenta y los principios de los noventa se produce un importante aumento de la utilización de la neuroendoscopia en neurocirugía. La primera ventriculoscopia y coagulación del plexo coroide la realizó en 1910 un urólogo en Chicago llamado Victor Darwin Lespinasse para el tratamiento de un paciente con hidrocefalia, pero quizás, fue Walter E. Dandy el gran pionero de la endoscopia neuroquirúrgica. Dicho cirujano planificó extirpar el plexo coroide bajo visualización directa por endoscopio y ayudado con un especulum nasal (43, 44). Tras un periodo en el que la endoscopia fue olvidada, es a partir de los noventa con la mejora tecnológica cuando se renovó el interés, apareciendo nuevas técnicas endoscópicas en cirugía craneal, espinal y transesfenoidal.

La utilización de la endoscopia en la cirugía transesfenoidal nos viene dada por los condicionantes previos favorables; por ejemplo las fosas nasales son una cavidad real que no requieren dilatación para entrar y que nos llevan directo al target. Históricamente, Guiot et al (80) en 1960 realizaban una exploración de la cavidad sellar con un endoscopio durante una cirugía transesfenoidal clásica, pudiendo considerarse como el inicio de la microcirugía asistida por endoscopia. Posteriormente dicha técnica ha ido progresando hasta llegar a la actualidad (en el apartado de fundamentos históricos se describe con detalle dicho proceso).

La otra gran ventaja de la endoscopia transesfenoidal es que ofrece una gran capacidad y variabilidad tanto en los sistemas de visualización como en la utilización de varios instrumentos. Por ejemplo el abordaje endoscópico puro se puede realizar a través de un agujero nasal o de los dos, se puede utilizar o no un brazo que sujete el endoscopio o bien trabajar con el especulum nasal (36,



48, 80, 90, 164). Los endoscopios utilizados son rígidos con angulaciones de 0, 30 y 45 grados. Algunos autores también utilizan los endoscopios flexibles (113) como complemento al microscopio, o endoscopios rígidos para completar la cirugía principalmente en tumores supraselares. La técnica que posteriormente se detallará, y que hemos adoptado nosotros es la descrita primariamente por Jho (108), técnica que ha ido extendiéndose y perfeccionándose en estos últimos años (25) por autores tan importantes como Cappabianca y su grupo de Nápoles.



### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

-El abordaje transesfenoidal endoscópico nos ofrece una mejor visión panorámica de toda la región sellar, acceso a zonas que con el microscopio quedan en un ángulo muerto y una mejor diferenciación entre la glándula hipofisaria y tejido tumoral. En consecuencia:

**1. El grado de resección tumoral que se obtiene mediante la técnica endoscópica es superior al obtenido con la técnica clásica.**

-El abordaje mediante la técnica endoscópica no requiere ningún tipo de incisión, disección submucosa, ni luxación o rotura del tabique nasal. En consecuencia:

**2. La técnica endoscópica es mejor tolerada por el paciente y su estancia postoperatoria es menor, comparado con la técnica clásica.**

**3. Al ser menos invasiva, el número de complicaciones es inferior respecto a la vía clásica.**

**4. La aparición de complicaciones aumenta la estancia postoperatoria independientemente de la técnica utilizada.**

- Los macroadenomas invaden estructuras cerebrales (pares craneales y arteria carótida) que dificultan la exéresis completa de la lesión. En consecuencia:

**5. El grado de invasividad tumoral es un factor que empeora el grado de resección.**

#### **4. OBJETIVOS**

-Sistematización del abordaje transesfenoidal endoscópico a la región sellar.

-Descripción del grado de resección, complicaciones y estancia postoperatoria de una serie de pacientes con tumores de la región sellar que han sido tributarios de cirugía endoscópica hipofisaria transesfenoidal.

-Comparación según parámetros clínico-radiológicos de la cirugía transesfenoidal clásica y la endoscópica.

-Comparación de la estancia postoperatoria hospitalaria entre ambas técnicas. Efecto de la variable complicación sobre la estancia.

-Valoración de la relación entre la invasividad tumoral y el grado de resección quirúrgica según la técnica utilizada.



## **5. FUNDAMENTOS**

### **5.1. Evolución histórica del abordaje transesfenoidal. Cómo llegamos al abordaje transesfenoidal endoscópico durante este siglo XX.**

El interés por la glándula hipófisis empezó en 1886 cuando Pierre Marie (136) describió dos pacientes con acromegalia y unas glándulas hipofisarias aumentadas de tamaño. El primer intento de resección de un tumor hipofisario se realizó en 1893 por Caton y Paul (28). Utilizaron un abordaje temporal descrito por Sir Victor Horsley. El paciente murió a los tres días de la intervención sin poder resecar el tumor. Posteriormente entre 1904 y 1906, Horsley (96) operó 10 pacientes combinando los abordajes subfrontal y temporal con una mortalidad del 20%. En los siguientes años fueron apareciendo diferentes abordajes transcraneales que son la base de muchos procedimientos de la neurocirugía actual. En 1905 Fredor Krause (122) realizó el abordaje frontal transcraneal, y fue Mc Arthur (139) quién describió un abordaje extradural con resección del reborde supraorbitario y techo de la órbita que permitía una disección que se extendía posteriormente hasta el quiasma óptico. Estos abordajes básicos fueron perfeccionados por Dandy (45), Heder (94), Frazier (67, 68) y Cushing (41, 42). De todos éstos, destacar la craneotomía transfrontal de Cushing (42) que permitía un acceso directo a la hipófisis vía subfrontal derecha. Harvey Cushing, considerado como el neurocirujano más importante de la primera mitad del siglo XX, tuvo un gran interés en el perfeccionamiento de la técnica de los abordajes transcraneales. Debido a su influencia sobre el resto de la comunidad neuroquirúrgica, fue el responsable de que entre los años 1930-1940 la cirugía hipofisaria fuera realizada por abordajes transcraneales. Los abordajes transcraneales a la silla

turca dominaron también durante la década de los 50. Luft y Olivecrona (135) promulgaron el uso del abordaje transfrontal intradural mientras fueron cogiendo experiencia en la cirugía ablativa de la hipófisis, en el manejo de la enfermedad metastásica del cáncer de mama, del carcinoma de próstata y de la retinopatía diabética.

Durante el siglo XIX, el uso de los abordajes transcraneales para la cirugía hipofisaria presentaba una mortalidad preocupante (34, 38). Aunque Horsley mantenía una mortalidad del 20% en una serie de 10 pacientes, otros autores reportaban una mortalidad entre el 50% y 80%. Como consecuencia de estos resultados los neurocirujanos empezaron a buscar nuevas vías de acceso a la silla turca. El primero en proponer un abordaje transfacial fue Giordano en 1907 (76). Él mismo describió el abordaje transglabellar-nasal basado en sus estudios anatómicos, en los cuales resecaba la pared anterior del seno frontal y la nariz; hacía una incisión paranasal bilateral y frontal, desplazaba la nariz hasta llegar al hueso etmoidal, seccionaba las fibras olfatorias y pasaba a través de la lámina cribiforme.

En 1907, Schloffer (173, 174) describe la primera resección con éxito de un tumor hipofisario por vía transesfenoidal nasal superior basada en los trabajos de Giordano. Dicha intervención consistía en: 1-Incisión que se extendía por el borde lateral izquierdo de la nariz, desde la glabella hasta el surco nasolabial. Se pediculaba la nariz hacia la derecha, se resecaban los cornetes y el tabique. 2-Resección del vómer y del rostrum esfenoidal, seguidamente se procedía a la apertura del seno esfenoidal. 3- Exéresis de la mucosa del seno y apertura del suelo sellar. Dicho procedimiento fue realizado en 1908 en Viena por von Eiselsberg (188) y Hochenegg. Complicaciones



infecciosas y cosméticas llevaron a buscar modificaciones respecto al abordaje inicial.

En 1909 Kocher (117) mejora el abordaje transnasal introduciendo la disección submucosa septal. En los siguientes años fueron apareciendo modificaciones, como el abordaje nasal inferior. Ya en 1910 Oskar Hirsch, un otorrinolaringólogo vienés, describió el abordaje endonasal transeptal transesfenoidal. Éste, accedía al seno a través de una incisión endonasal evitando una rinotomía lateral y hacía una disección de la línea media hasta llegar al seno esfenoidal (95). La culminación de todas estas modificaciones fue descrita por Albert E. Halstead (83) en 1910 con la incisión sublabial que permitía un mejor abordaje y un mejor efecto estético.

Harvey Cushing inicialmente utilizaba los abordajes transcraneales; realizó ocho abordajes subtemporales y cuatro frontales. Los primeros resultados no fueron nada satisfactorios por lo que empezó a utilizar el abordaje transesfenoidal. Realizó su primera cirugía transefenoidal en 1909 utilizando la técnica de Schloffer. Posteriormente describió una modificación en 1912, donde combinaba el abordaje sublabial de Halstead y la disección submucosa de Kocher (41, 42). Henderson (91) explica que Cushing utilizó el abordaje transesfenoidal entre 1910-1925 operando 231 tumores hipofisarios con una mortalidad del 5,6%. La morbi-mortalidad era debida principalmente a infecciones asociadas frecuentemente a fístula de LCR, hemorragia y edema postoperatorio. Mientras tanto, Cushing seguía trabajando intensamente en la cirugía transcraneal. En las siguientes décadas se convirtió en un experto en los abordajes transcraneales a la hipófisis reduciendo la mortalidad a un 4,6% eliminando cualquier diferencia respecto del abordaje transesfenoidal (38). En

1920 Cushing trató diversos pacientes con tumores supraselares, (principalmente meningiomas y craneofaringiomas) indistinguibles preoperatoriamente de grandes macroadenomas. Esto llevó a Cushing a verificar que a través de un abordaje transfrontal estos tumores eran quirúrgicamente más accesibles, obteniendo mejores resecciones y permitiendo una mejor liberación de los nervios ópticos. El riesgo de complicarse con una meningitis también era menor que con el abordaje transesfenoidal. Dicha actitud, dada su gran influencia en la sociedad neuroquirúrgica americana, fue la responsable de que se abandonara la cirugía vía transesfenoidal en los siguientes 35 años. Durante este tiempo fue Norman Dott, quién había aprendido la técnica del propio Cushing, quien al volver a Edimburgo continuó realizando abordajes transesfenoidales (50). Este suceso fue el que acabó marcando la historia, siendo el responsable de que se mantuviera la técnica y de su posterior renacimiento (132).

Según Horwitz (102), Dott en 1956 había realizado 80 cirugías transesfenoidales con una mortalidad de cero y había diseñado un especulum que mejoraba la iluminación en el campo quirúrgico. Guiot, un neurocirujano francés discípulo de Dott quedó impresionado por la simplicidad de la técnica. Cuando volvió a París reintrodujo la técnica desaparecida en Francia. Ya en 1957 empezó a realizar y perfeccionar la técnica llegando a publicar posteriormente series de más de 1000 casos. Según Hardy y Wigser (85), Guiot mejoró la técnica con la introducción de la radiofluoroscopia que permitía un mejor control definiendo claramente la anatomía mientras se operaba. También utilizó la radiación postoperatoria mejorando los resultados. Empezó a utilizar la vía para la cirugía de craneofaringiomas, cordomas de clivus y

lesiones parasellares. Como resultado de sus múltiples contribuciones se convirtió en el principal responsable del renacimiento y extensión de dicha técnica en las siguientes dos décadas (81, 82, 132).

Jules Hardy, de Montreal fue discípulo de Guiot en París. Continuó con el uso de la escopía que le permitía realizar exéresis más extensas y al mismo tiempo respetar la aracnoides evitando las fístulas de LCR. En 1965, realizaba de forma rutinaria arteriografías y pneumoencefalografías intraoperatorias. En 1967 introdujo la utilización del microscopio quirúrgico (86) y desarrolló instrumental. En los primeros 50 casos en que utilizó la microcirugía no hubo mortalidad ni morbilidad importante (190). En 1986 describe el concepto de microadenoma, y postula la necesidad de un tratamiento quirúrgico precoz antes de que el tumor crezca e invada estructuras adyacentes. El procedimiento descrito por Hardy es el utilizado fundamentalmente por la mayoría de neurocirujanos, donde las mejores series están describiendo una mortalidad entre el 0-1%. Evidentemente el avance en otros campos de la medicina como la utilización de los antibióticos y el tratamiento sustitutivo con corticoides han contribuido en hacer a esta cirugía mucho más segura.

En la última década el clásico abordaje transesfenoidal descrito por Hardy ha ido sufriendo transformaciones. Una de las variaciones son los abordajes transesfenoidales ampliados que permiten un mejor acceso a zonas como el seno cavernoso o la cisterna suprasellar. Diferentes autores (62, 168) han combinado el abordaje transesfenoidal clásico con maxilotomías unilateral, bilateral, maxilotomía de Le Fort u osteotomías de la pared medial del seno maxilar. Kouri et al. (119) y Mason et al. (138) describen una modificación del abordaje transesfenoidal en tumores con una extensión suprasellar importante.

Realizan una buena exposición de la superficie anterior de la silla turca con una resección de la parte posterior del planum esfenoidale que permite un acceso directo al espacio suprasellar.

El avance tecnológico ha repercutido directamente sobre la medicina y muy especialmente en la neurocirugía. Actualmente se han ido aplicando nuevas tecnologías como los neuronavegadores, esterotaxia sin marco, resonancia magnética intraoperatoria y endoscopia, con la finalidad de disminuir la morbi-mortalidad y aumentar el grado de resección. Bush y Halves (22) en 1978 fueron los primeros en utilizar el endoscopio para la cirugía hipofisaria.; pero no es hasta los años noventa cuando se empieza a utilizar por los neurocirujanos, coincidiendo con el uso de los endoscopios por los otorrinolaringólogos para cirugías de los senos faciales. Yaniv y Rappaport (194) describieron el abordaje combinado en el cual utilizaban el endoscopio para el abordaje inicial al seno esfenoidal, seguido por una reconversión a un abordaje transesfenoidal estándar. Este abordaje combinado, tenía por objetivo disminuir la morbilidad nasal y obtener las ventajas de una resección con microscopio. Jho y Carrau (108) fueron los primeros en describir series de hasta 50 pacientes con buenos resultados. Ellos proponen un abordaje entrando con el endoscopio por un orificio nasal, y, mientras el endoscopio es manejado con la mano no dominante, el otro instrumento (disector, legr, aspirador, etc...) se utiliza con la mano dominante. Una vez se abre el seno esfenoidal, el endoscopio se deja fijado con lo que permite que el neurocirujano trabaje a dos manos. El autor postula que el abordaje endoscópico facilita y acorta el periodo postoperatorio. La técnica endoscópica ha ido

perfeccionándose lentamente y aunque es una técnica aún muy nueva cada vez se va extendiendo su uso y sus aplicaciones.

## **5.2. Descripción anatómica**

La glándula hipofisaria está por debajo del centro del cerebro y en medio de la base craneal. Es una zona donde el abordaje está limitado por arriba por los nervios ópticos, quiasma y las arterias del polígono de Willis. Lateralmente están ambos senos cavernosos y las arterias carótidas. Por detrás encontramos el tronco encefálico y la arteria basilar. Dichas estructuras vitales han hecho que los abordajes preferidos para acceder a la glándula hipófisis sean por debajo, a través de la cavidad nasal y el seno esfenoidal, o bien por arriba y delante a través de la vía subfrontal. La descripción y conocimiento de la anatomía son fundamentales para entender los abordajes que se irán detallando, así como los riesgos y complicaciones.

### **5.2.1. Fosas nasales**

Podríamos describir las fosas nasales como dos corredores más amplios en su base y separados por el tabique nasal. Definimos cuatro paredes y dos aperturas (anterior y posterior). Las aperturas anteriores reciben el nombre de orificios piriformes y comunican con el exterior a través de la cara. Las aperturas posteriores son las coanas, cada coana mide 25mm verticalmente y 13mm transversalmente (158). Sus límites son: por arriba el seno esfenoidal, por abajo el hueso palatino, lateralmente la apófisis pterigoides medial, y por dentro el vómer. El suelo de las fosas nasales está formado por la apófisis palatina del maxilar superior y posteriormente la lámina horizontal del hueso

palatino. El techo está constituido de anterior a posterior por el hueso nasal, el hueso frontal, la lámina cribosa del etmoides y la superficie anterior del seno esfenoidal. La pared medial es el tabique nasal donde en su parte más anterior encontramos los cartílagos cuadrangulares de la nariz y en la parte posterior el tabique óseo. Dicho tabique está constituido por el vómer en su cara más inferior y por la lámina perpendicular del etmoides superiormente. La pared lateral es quizás la más compleja sembrada de depresiones y orificios que comunican las fosas nasales con los senos faciales. Encontramos de delante a atrás el hueso maxilar superior, el hueso lacrimal, el etmoides, la porción vertical del palatino y el hueso esfenoidal. En la cara lateral se desprenden tres láminas óseas que son los cornetes superior, medio e inferior. Los dos primeros forman parte del hueso etmoidal, mientras que el cornete inferior tiene identidad propia. Cada cornete está formado por una cara externa o cóncava, una cara interna o convexa, una superficie superior adherente a la pared y finalmente un borde inferior. El cornete superior, más pequeño que los otros, ocupa la parte más posterior de la fosa nasal. A veces, por encima de éste puede haber otro cornete supranumerario denominado cornete de Santorini. Por debajo de cada cornete encontramos correspondientemente los meatos superior, medio e inferior. Por detrás y arriba del cornete superior y en la parte superior de la cara anterior del seno esfenoidal encontramos el receso esfeno-etmoidal, donde se hallan los ostium esfenoidales (uno en cada fosa nasal), que son los orificios de drenaje del seno esfenoidal a la fosa nasal. Será fundamental reconocer dicha estructura durante el abordaje transesfenoidal endoscópico como punto de entrada al seno. El resto de orificios de los senos faciales que vienen a abrirse en las fosas nasales están distribuidos del modo

siguiente: 1, en el meato superior, aparte del ostium esfenoidal, encontramos el orificio de las celdas etmoidales posteriores. 2, en el meato medio, el orificio del seno maxilar. 3, por encima de éste, el orificio del infundíbulo del etmoides en el cual desemboca el seno frontal. 4, por último, un poco por detrás del infundíbulo el orificio de las celdillas etmoidales anteriores. Un orificio y conducto, situados igualmente en la pared externa, ponen en contacto las fosas nasales con dos cavidades inmediatas. Son: 1º, el agujero esfenoapalatino, que se encuentra un poco por detrás del meato superior y que comunica con la fosa pterigomaxilar, y, 2º, el conducto nasal que es la continuación por arriba del canal nasolacrimal, ocupa el meato inferior y lo pone en comunicación con la cavidad orbitaria (184).

Por los orificios etmoidales anterior y posterior pasan las arterias y nervios que reciben el mismo nombre; estas arterias y nervios salen de los orificios etmoidales para penetrar a nivel de la base craneal anterior por el borde lateral de la lámina cribiforme. La arteria etmoidal anterior es rama de la arteria oftálmica e irriga la mucosa de los senos etmoidales anterior y medio, la duramadre que cubre la lámina cribiforme y la que cubre el planum esfenoidal. Una vez intracranealmente, da la arteria falcina anterior. La arteria etmoidal posterior, habitualmente más pequeña que la anterior y ausente en un 30% de las arterias oftálmicas (158), nutre la mucosa del seno etmoidal posterior y la duramadre del planum esfenoidal. En los abordajes transfaciales de línea media, estas arterias se dividen entre la periórbita y la pared medial orbitaria. Se tiene que evitar lesionar el nervio óptico, el cual se encuentra justo por detrás del orificio etmoidal posterior.

La arteria esfenopalatina es una rama terminal de la arteria maxilar (rama de la carótida externa). Dicha arteria esfenopalatina penetra a la cavidad nasal a través del agujero esfenopalatino que topográficamente lo localizamos por detrás de la concha media. Una vez dentro de las fosas nasales se divide en dos ramas: la arteria naso-palatina que pasa por encima la concha y va a la mucosa del septo nasal, y la arteria nasal posterior que va a la cara lateral de las fosas.

La fosa pterigopalatina está situada justo por fuera de la pared lateral de la cavidad nasal entre la pared posterior del seno maxilar por la parte anterior y la apófisis pterigoides por la parte posterior. La fosa pterigopalatina contiene el ganglio pterigopalatino, que recibe el nervio vidiano, el segmento del nervio maxilar y sus ramas localizadas anteriormente al foramen rotundum, y la arteria maxilar interna con sus ramas. Dicha fosa, comunica lateralmente con la fosa subtemporal a través de la fisura pterigomaxilar, y medialmente con la fosa nasal a través de del foramen esfenopalatino. La arteria maxilar interna sale de la fosa subtemporal para entrar a la fosa pterigomaxilar a través de la fisura pterigomaxilar. Las arterias palatinas mayor y menor y nervios palatinos salen de la arteria maxilar y nervio maxilar, y descienden a través de los canales palatinos mayor y menor, estando separados medialmente de la cavidad nasal por la lámina perpendicular del hueso palatino (158).

### **5.2.2. Esfenoides y seno esfenoidal**

#### ***Esfenoides***

El hueso esfenoidal está situado en el centro de la base craneal. Su íntima relación con la cavidad nasal por debajo y la glándula hipofisaria por



arriba, ha hecho del abordaje transesfenoidal la principal vía de acceso a la mayoría de tumores hipofisarios. Las relaciones neurales del esfenoides lo convierten en uno de los huesos más complejos del cuerpo humano. Los tractos olfatorios, el giro recto y la parte posterior del lóbulo frontal descansan sobre la superficie del ala menor del esfenoides; el lóbulo temporal está en contacto con la cara interna del ala mayor esfenoidal; la protuberancia y el mesencéfalo se relacionan con la cara posterior del clivus; el quiasma óptico está posterior al surco quiasmático; y los nervios ópticos y los pares craneales (pc) III, IV, V, VI están íntimamente relacionados con el hueso esfenoides al salir del cráneo a través de conducto óptico, hendidura orbitaria superior, foramen rotundum y foramen ovale.

El hueso esfenoidal también tiene importantes relaciones vasculares. Las arterias carótidas protuyen a ambos lados de las paredes laterales del seno esfenoidal (prominencias carotídeas), la arteria basilar se relaciona con su cara posterior, el polígono de Willis se localiza por encima en su porción central, y la arteria cerebral media cursa paralela al borde del ala menor esfenoidal. Los senos cavernosos los encontramos a ambos lados con sus conexiones intercavernosas.

Si vemos el hueso esfenoidal desde delante nos recuerda a un murciélago con las alas desplegadas. Tiene una porción central denominada cuerpo; dos alas menores, que se despliegan en una dirección superolateral respecto del cuerpo; y dos apófisis pterigoides, con un ala interna y otra externa saliendo de la parte inferior del cuerpo en dirección caudal. El cuerpo esfenoidal tiene una forma más o menos cúbica y en su interior encontramos el seno esfenoidal. La hendidura esfenoidal superior está formada por el margen

inferior del ala mayor y el margen superior del ala menor. A través de esta hendidura pasan el III, IV, VI pc y el nervio oftálmico. La superficie inferior del ala esfenoidal forma el techo de la órbita, mientras que el ala mayor constituye parte de la pared lateral orbitaria, el suelo de la fosa media, y el techo de la fosa infratemporal. Los canales ópticos, situados por encima, tienen una longitud de unos 5mm, (con configuración cónica) y su parte más estrecha es la que se encuentra más cerca de la órbita (158). El ostium esfenoidal desemboca en las fosas nasales. La cara externa es dividida por la cresta del hueso esfenotemporal en dos porciones: una superior que pertenece a la fosa temporal y da inserción al músculo temporal, y otra inferior que pertenece a la fosa cigomática, lugar donde se origina el fascículo superior del músculo pterigoideo externo (184). El conducto vidiano sigue un curso anteroposterior a través de la unión del proceso pterigoideo y el cuerpo esfenoidal.

En visión superior, la fosa pituitaria ocupa la parte central del cuerpo esfenoidal y está limitada anteriormente por el tuberculum sellar y posteriormente por el dorsum de la silla. El surco quiasmático situado entre ambos agujeros ópticos está delimitado por delante por el planum esfenoidale y por detrás por el tubérculum sellar. Los lóbulos frontales y los tractos olfatorios descansan sobre la superficie del ala menor y del planum. El borde libre posterior del ala menor esfenoidal se proyecta hacia el interior de la cisura silviana separando el lóbulo frontal del temporal. Las clinoides anteriores se localizan en la parte medial de las alas menores, los procesos clinoides medios están laterales a los tuberculum sellares y las clinoides posteriores se sitúan en el margen superolateral del dorsum sellar continuándose con el clivus. La parte superior del clivus está formada por el esfenoides mientras que

la parte inferior está formada por el hueso occipital. El surco carotídeo se extiende a lo largo de la superficie lateral del cuerpo del esfenoides.

La profundidad de la silla es mayor que la distancia que existe entre el suelo y una línea perpendicular que conecte el tuberculum y la silla. La longitud viene definida por el diámetro anteroposterior que es más grande a nivel del tuberculum sellar. La anchura de la silla viene definida por la distancia entre ambos surcos carotídeos. El volumen se calcula a través de una simple fórmula matemática donde el volumen (cm<sup>3</sup>) = 0,5 (longitud x anchura x profundidad en mm) / 1000. El límite superior se situaría en longitud 17mm, anchura 15mm, profundidad 13mm y un volumen de 1100mm (157).

La parte superior del ala mayor es cóncava por arriba estando ocupada por el polo del lóbulo temporal. Los forámenes rotundum o redondo mayor, ovale y redondo menor o espinoso, están situados en un sentido anteroposterior cerca de la unión del ala mayor con el cuerpo.

Inferiormente destaca la unión del vómer con la mitad anterior del cuerpo esfenoidal, que en su porción más anterior separa los ostiums esfenoidales.

El pterion que es la confluencia del hueso frontal, temporal y ala mayor del esfenoides se localiza en la parte más superior del ala mayor, aproximadamente al final del borde esfenoidal, siendo una marca anatómica importantísima en neurocirugía para el abordaje transcraneal en tumores hipofisarios como veremos posteriormente.

### ***Seno esfenoidal***

El seno esfenoidal embriológicamente se forma a partir de dos evaginaciones mucosas de la pared posterior de la cavidad nasal. Su desarrollo

se inicia en el tercer mes de vida fetal y no se completa hasta el final de la pubertad. El seno esfenoidal separa las dos carótidas intracavernosas, los nervios ópticos, los nervios oculomotores, los nervios trigéminos, y la glándula hipófisis de las fosas nasales. La forma y el tamaño del seno esfenoidal son muy variables. En el adulto se describen tres tipos de senos según el grado de pneumatización: conchal, sellar y presellar. En el conchal el área por debajo de la silla es un bloque sólido de hueso sin ninguna cavidad aérea. En el presellar la cavidad pneumática no penetra por detrás de un plano vertical paralelo a la pared anterior sellar. En el tipo sellar la cavidad del seno se extiende por el cuerpo del esfenoides hasta la cara inferior de la silla limitando con el clivus. El tipo conchal es el más frecuente en niños antes de los 12 años. Podemos encontrarlo en un 3% de los adultos. En un estudio en cadáveres Rhoton (157) encontraba que el seno era presellar en un 24% y sellar en un 76% de los pacientes.

La profundidad del seno esfenoidal viene definida como la distancia desde el ostium del seno esfenoidal hasta la silla. En el adulto el diámetro antero-posterior es de 17mm (12-23mm) (70). Dichas medidas son fundamentales cuando tenemos en mente que tendremos que trabajar a través de esta cavidad. El especulum que se utiliza habitualmente tiene unos 9 cm, si sumamos los 2 cm aproximadamente de profundidad del seno vemos que los instrumentos que tenemos que usar tendrán que tener una distancia como mínimo de unos 12 cm, ya que podemos encontrar mayores profundidades en pacientes con acromegalia o en caso de realizar disecciones en tumores con una importante extensión suprasellar (158).

Otra medida importante a tener en cuenta para la cirugía es el grosor de la pared anterior sellar y el de la silla. Renn y Rhoton encontraron que en el seno esfenoidal tipo sellar el grosor de la pared anterior sellar variaba entre 0,1 a 0,7mm (media de 0,4mm) comparado con los 0,3 a 1,5mm (media 0,7mm) en el tipo presellar. El grosor de hueso que cubre el seno esfenoidal se define a nivel del planum esfenoidal, tuberculum sellar, pared anterior sellar, suelo de la silla y clivus. El máximo grosor se encuentra a nivel del clivus y el mínimo grosor a nivel de la pared anterior sellar(157, 161).

Los tabiques dentro del seno esfenoidal varían en tamaño, forma, localización y número. Las cavidades intrasinusales pueden ser simétricas o estar en si mismas divididas por otros septos menores. Los tabiques suelen estar localizados en la línea media cruzando el suelo. Un 68% de los pacientes estudiados presentaban un tabique que dividía dos cavidades, incluso en estos casos el tabique se localizaba fuera de la línea media o bien desplazado hacia un lado (157).

La arteria carótida interna descansa directamente sobre la superficie lateral del cuerpo esfenoidal, y en su curso marca un surco en el hueso que se denomina surco carotídeo, que define el trayecto de la carótida intracavernosa. Cuando el seno esfenoidal se expande, el hueso se reabsorbe creando una prominencia dentro del seno por debajo del suelo sellar y a lo largo de la pared anterior sellar; esta prominencia es más acusada en aquellos senos con una máxima pneumatización. La prominencia carotídea se divide en tres partes: retrosellar, infrasellar y parasellar. El segmento retrosellar está localizado en la parte postero-lateral del seno. Este segmento está presente en senos muy pneumatizados. El segmento infrasellar se halla debajo del suelo de la silla. La

tercera parte o segmento presellar se encuentra antero lateral a la pared anterior sellar. Según los trabajos de Renn y Rhoton de los 50 pacientes examinados, 98% tenían presellar, 80% infrasellar, y 78% retrosellar (157).

Sólo la parte presellar la encontramos en el tipo presellar sinusal y es la parte más frecuente en el tipo sellar sinusal.

El hueso que separa la arteria y el seno esfenoidal tiene su máximo grosor en el nivel donde la arteria pasa justo por debajo del tuberculum sellar. En este estudio citado anteriormente (157) se evidencia que una capa de hueso inferior a 0,5mm de grosor separaba la arteria del seno en un 90% de los casos, y en cerca de un 10% no había hueso de separación. Dichos defectos pueden ser bilaterales; en estos casos la carótida está cubierta por periostio que recubre la superficie interna del hueso y la mucosa que tapa el seno esfenoidal.

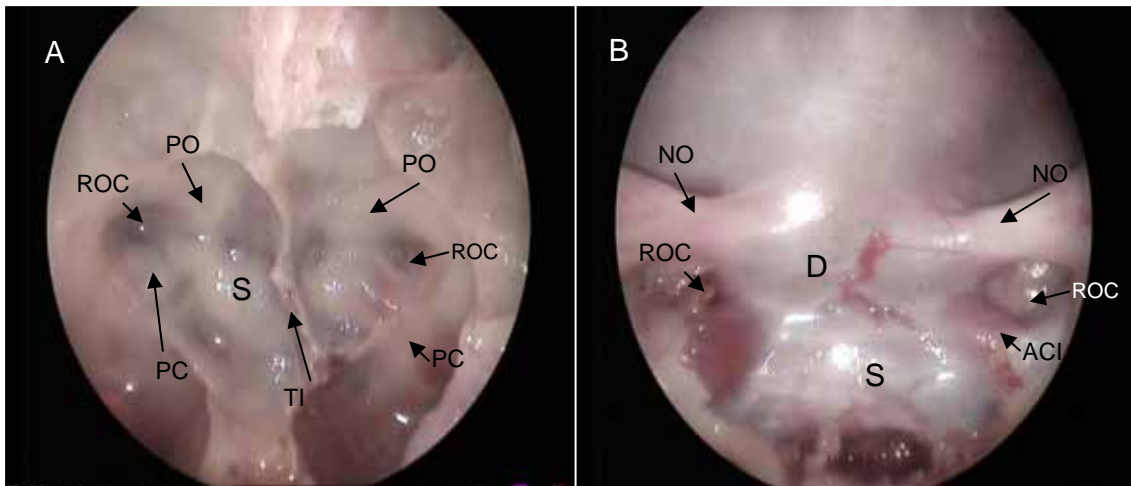
La proximidad de las prominencias carótideas a la línea media es importante en la cirugía hipofisaria (Fig 1). La separación entre ambas prominencias carótideas se mide a nivel del tuberculum sellar, pared anterior sellar, suelo de la silla, dorsum sellar y clivus. La distancia más corta entre ambas prominencias suele localizarse a nivel del tuberculum sellar (72%), a nivel del suelo sellar en un 20% y a nivel del clivus en un 8% (70).

Los canales ópticos protuyen a nivel de la porción superolateral del seno esfenoidal (Fig 1). La fisura orbitaria superior produce una pequeña impronta en la pared lateral por debajo del canal óptico. El nervio maxilar frecuentemente protuye en la parte inferolateral. También hay áreas donde el hueso no separa el N. óptico de la mucosa sinusal. En un 80% de los nervios ópticos, el grosor del hueso que separa el nervio de la mucosa es inferior a un 0,5mm. Debemos

tener mucho cuidado en no lesionar los nervios ópticos en el abordaje transesfenoidal, siendo ésta una de las causas de pérdida de visión no esperada en cirugía transesfenoidal (129).

El receso óptico-carotídeo es un divertículo pneumatizado del seno que se extiende lateralmente entre la prominencia óptica y la prominencia carotídea (Fig 1). Esta pneumatización se puede extender a través del canal óptico hacia el interior de la clinoides anterior y es una de las causas de fístula de LCR después de una clinoidectomía anterior.

La rama maxilar del nervio trigémino frecuentemente produce una prominencia en la cara lateral del seno esfenoidal por debajo de la silla. La prominencia trigeminal es menos frecuente con el tipo presellar sinusal que con el tipo sellar. Igualmente se pueden hallar zonas en que no haya hueso de separación. Cuando hay hueso, su grosor suele ser inferior a 0,5mm. La longitud del nervio maxilar que protuye va de 7,0 a 15mm (70). El seno esfenoidal frecuentemente se extiende lateralmente por debajo del nervio maxilar hacia la parte medial del ala mayor del esfenoides. El ganglio trigeminal y la primera y tercera división del nervio trigémino están separados de la pared lateral del seno esfenoidal por la arteria carótida.



**Fig 1. A.** Imagen endoscópica intranasal en un cadáver de las estructuras óseas del interior del seno esfenoidal. Se evidencian ambas prominencias ópticas (PO) que forman el límite superior del campo, a cada lado los recesos óptico-carotídeos (ROC) con ambas prominencias carotídeas (PC). En la parte media del campo vemos el tabique intrasinusal (TI) y la silla (S). **B.** Imagen endoscópica de un cadáver una vez se ha resecado la parte ósea, exponiendo las estructuras recubiertas de duramadre. NO. Nervios ópticos, ACI. Arteria carótida interna, D. Duramadre de la base craneal anterior, S. Hipófisis cubierta de la duramadre.

Si realizamos una exéresis de la mucosa y del hueso de la parte lateral del seno esfenoidal expondríamos la duramadre que está cubriendo la cara medial del seno cavernoso y los canales ópticos. Igualmente como en los otros casos, el espesor del hueso puede ser inferior a 0,5mm o incluso estar ausente (70, 157). Este espacio parasellar compuesto por ambos senos cavernosos y sus relaciones serán descritas en el apartado del espacio parasellar. La ausencia de hueso de protección a nivel de las paredes del seno cavernoso explicaría el riesgo de lesión sobre la arteria carótida o los pares craneales durante la cirugía transesfenoidal (129), dado que el hueso suele ser más delgado a nivel de las carótidas que a nivel del margen anterior de la hipófisis. La lesión de las paredes laterales por forzar la apertura del especulum en el interior del seno esfenoidal o bien un curetaje poco cuidadoso puede conducir a la ceguera, parálisis de la musculatura oculomotora o anestesia facial (162).



### **5.2.3. Diafragma sellar y glándula hipófisis**

#### ***Diafragma sellar***

El diafragma sellar es una estructura dural que forma el techo de la silla turca. Cubre la glándula hipofisaria a excepción de un agujero central por donde pasa el tallo hipofisario. El diafragma es más rectangular que circular y es más delgado a nivel del infundíbulo. Renn y Rhoton (157) encontraron que en un 38% de los casos el diafragma era una capa de duramadre gruesa que actuaba de barrera protectora en el caso de la cirugía hipofisaria. En el 62% restante era una fina capa a veces incompleta. La apertura del diafragma central suele ser mayor que el diámetro del tallo hipofisario, encontrando que era de 5mm o mayor en el 54% de los casos. La deficiencia del diafragma sellar es una condición asumida en el caso de la formación de un síndrome de silla turca vacía donde la aracnoides se introduce en la cavidad sellar.

#### ***La glándula hipófisis***

En la glándula hipofisaria distinguimos un lóbulo anterior, una pars intermedia y un lóbulo posterior. El lóbulo anterior trepa alrededor del tallo hipofisario constituyendo lo que se llama pars tuberalis. El lóbulo posterior es más brillante, más gelatinoso y suave, estando más adherido a la pared de la silla (158). La superficie anterior suele ser triangular debido a la compresión lateral y posterior que realizan las carótidas. Muchas veces se puede evidenciar un pequeño quiste intermedio cuando separamos los dos lóbulos, teniendo la pars tuberalis una tendencia a estar enganchada con el lóbulo posterior.

La relación de la glándula hipófisis con ambas carótidas es fundamental para la cirugía. La distancia que separa el margen medial de la carótida y la superficie lateral de la glándula suele variar entre 1 y 7mm (2,3mm de media). Pero, en uno de cada cuatro casos la arteria protuye a través de la pared medial del seno cavernoso identándose en la glándula (89, 157). En estos casos la glándula pierde su forma esférica para presentar unas protusiones por encima y por debajo de la arteria. La distancia menor de la arteria carótida se sitúa en un 82% de los casos en el área supraclinoidea, en el seno cavernoso a lo largo de la silla en un 14% y en el seno esfenoidal en un 4% de los casos (157).

Como hemos comentado anteriormente, la proximidad de las carótidas juega un papel fundamental. Durante una cirugía transesfenoidal podemos obtener un sangrado por lesión directa de la carótida, por lesión de una arteria rama de la carótida como la hipofisaria inferior, o por lesión de una pequeña rama capsular (129).

#### ***5.2.4. Espacios suprasellar, parasellar y retrosellar***

##### ***Espacio suprasellar***

Los tumores que tienen su origen a nivel de la silla suelen extenderse en dirección craneal afectando a estructuras como el suelo del tercer ventrículo, las arterias del polígono de Willis, o el sistema venoso cerebral profundo (193). Dicha área suprasellar sería la que denominamos como espacio cisural anterior, correspondiendo a la región anatómica comprendida entre ambos bordes libres del tentorio, y el tronco encefálico por detrás. El espacio cisural anterior se extiende en una dirección oblicua y hacia arriba desde el tronco

encefálico, alrededor del quiasma, y hasta el área subcallosa. Lateralmente se abriría a la cisura silviana y al uncus temporal.

En la parte del espacio cisural anterior localizado por debajo del quiasma óptico definimos unas paredes posteriores y posterolaterales (150, 160). La pared posterior está formada por los pedúnculos cerebrales, mientras que la pared posterolateral está formada por el tercio anterior del uncus, que cae sobre el borde libre del tentorio por encima del nervio oculomotor. El infundibulum de la glándula hipofisaria cruza el espacio cisural anterior hasta abrirse en el diafragma sellar. La parte del espacio cisural anterior que se localiza por encima del quiasma está limitado por la lámina terminalis por detrás, el rostrum del cuerpo calloso por arriba y lateralmente por las superficies mediales de los lóbulos frontales que encontramos por debajo del rostrum.

La cisterna interpeduncular es el espacio aracnoideo que hay entre el dorsum sellae y los pedúnculos cerebrales. Se sitúa en la parte posterior del espacio cisural anterior comunicando anteriormente con la cisterna quiasmática localizada por debajo del quiasma óptico. Ambas cisternas están separadas a su vez por la membrana de Liliquist's, que es una hoja aracnoidea que va desde el dorsum sellar hasta los tubérculos mamilares. La cisterna quiasmática comunica con la cisterna de la lámina terminalis situada por delante de la lámina.

El nervio óptico, los oculomotores y la parte posterior de los nervios olfatorios pasan a través del espacio suprasellar. Cada tracto olfatorio se dirige posteriormente hasta dividirse justo por encima de cada clinoides anterior en la estría olfatoria medial y lateral, que discurren a lo largo del margen anterior de la sustancia perforada anterior.

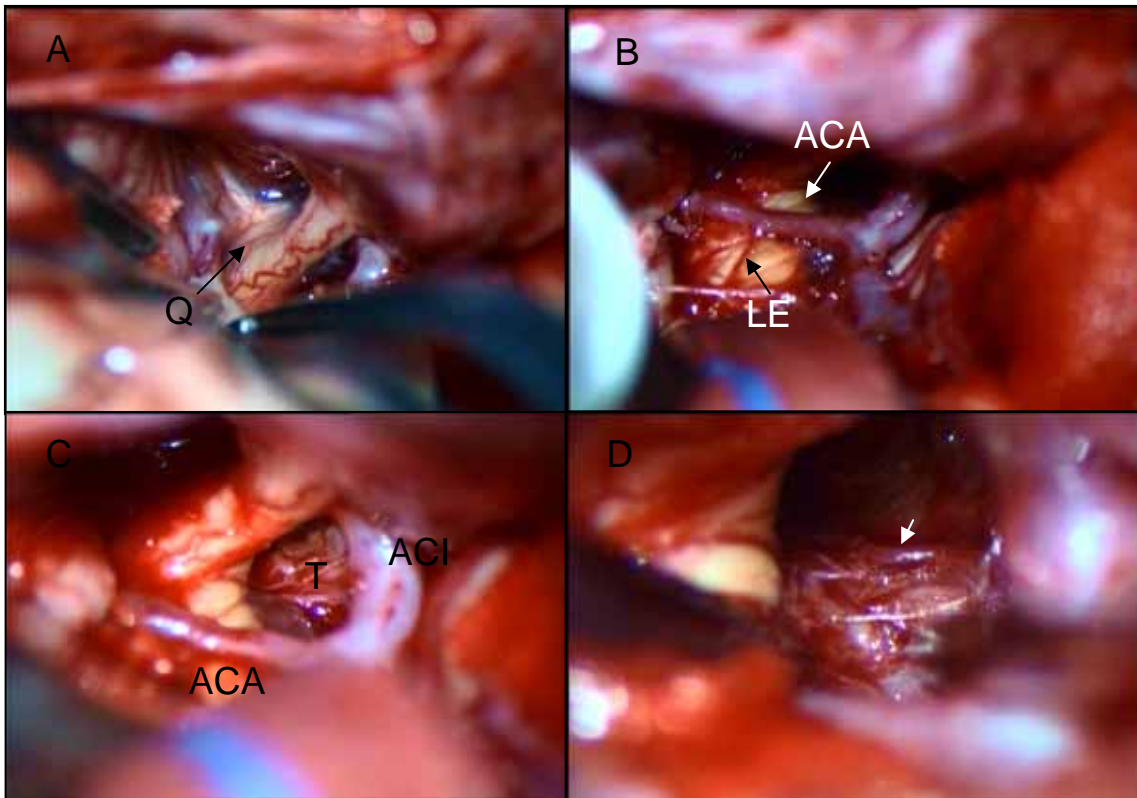
### ***Nervios ópticos y quiasma***

Los nervios ópticos, el quiasma y la parte anterior del tracto óptico cruzan por el espacio cisural anterior. Los nervios ópticos emergen de los canales ópticos mediales al ligamento petroclinoideo anterior y se dirigen hacia atrás, arriba y medialmente hasta constituir el quiasma. A partir del quiasma, los tractos ópticos continúan hacia atrás en dirección posterolateral hasta entrar en relación con el espacio cisural medio. Proximal a la entrada del nervio óptico al canal óptico, el nervio se encuentra cubierto por un repliegue dural denominado ligamento falciforme. La longitud de nervio cubierto por el ligamento falciforme varía desde menos de 1 mm hasta 1 cm (157). La compresión del nervio óptico contra los ligamentos falciformes puede producir una lesión de éstos. Otra forma de producir una lesión del nervio óptico durante la cirugía podría ser por coagulación de la duramadre en la parte más proximal de la entrada al canal óptico, asumiendo que hay hueso que protege, o bien en la parte más medial que entra en contacto con el seno esfenoidal en el caso de ausencia de hueso que separe ambas estructuras, como ya nos hemos referido en otro apartado.

El quiasma óptico está situado en la unión de la pared anterior y el suelo del tercer ventrículo. La arteria cerebral anterior, la arteria comunicante anterior, la lámina terminalis y el tercer ventrículo están situados por encima del quiasma. El tuber cinereum y el infundibulum están por detrás, las arterias carótidas laterales y el diafragma sellar con la hipófisis se encuentran por debajo. El receso supraquiasmático del III ventrículo se localiza entre la lámina terminalis y el quiasma, mientras que el receso infundibular se extiende hasta

la base del tallo hipofisario por detrás del quiasma. La situación del quiasma respecto a la silla es determinante para el acceso transfrontal a la misma. El quiasma en posición normal se encuentra por encima del diafragma y la glándula pituitaria, el prefijado se encuentra por encima del tuberculum esfenoidal, mientras que el posfijado está por encima del dorsum sellae. En un 70% encontramos un quiasma en posición normal, en un 15% posfijados y en un 15% prefijados (157).; dichos hallazgos debemos tenerlos en cuenta cuando realizamos el planning quirúrgico. Un quiasma prefijado o bien un quiasma en posición normal con un tuberculum prominente no tienen ninguna importancia al realizar un abordaje transesfenoidal normal, pero, sí cuando el abordaje es transcraneal. El acceso al espacio suprasellar en estas circunstancias se puede hacer mediante un abordaje transfrontal-transesfenoidal, donde se aborda el seno esfenoidal desde arriba abriéndolo a través del tuberculum y planum esfenoidal. Otras formas de acceder a tumores de la región sello-suprasellar serían a través de la lámina terminalis o bien en extensiones laterales del tumor a través del espacio óptico-carotídeo (159) (Fig 2.).

Conocer perfectamente la relación entre la arteria carótida, nervio óptico y la clinoides anterior es fundamental para realizar todos los abordajes sellares y parasellares. La arteria carótida y el nervio óptico son mediales a la clinoides anterior. La arteria sale del seno cavernoso por debajo y lateralmente al nervio óptico, y ambos siguen un trayecto posterior, continuándose el nervio óptico con el quiasma, y la arteria con su bifurcación por debajo de la sustancia blanca perforada anterior.



**Fig.** **A.**Exposición del quiasma (Q) **B.** Exposición de una lesión sellar y suprasellar, con la arteria cerebral anterior (ACA) cruzando el tumor y una arteria lenticuloestriada (LE) naciendo de la cara medial y superior. **C.** Arteria hipofisaria que cruza el tumor (flecha blanca).

### ***Nervio oculomotor***

El nervio oculomotor o III par craneal nace a nivel de la cisterna interpeduncular, a nivel de la superficie lateral del pedúnculo cerebral entre la arteria cerebral posterior y la arteria cerebelosa superior. El nervio oculomotor cruza la cisterna interpeduncular formando uno de los pilares en donde se adhiere la membrana de Liliquist's. El uncus temporal está situado lateral al nervio. Éste penetra por el techo del seno cavernoso para situarse en su esquina superolateral.

### ***Nervio troclear o IV pc***

El nervio troclear o IV pc es el par craneal más largo y delgado. Nace a nivel del mesencéfalo por debajo del colículo inferior, y rodea el tronco del encéfalo cerca de la unión mesencéfalo-protuberancial para acabar saliendo a nivel del margen inferior del borde del tentorio. Finalmente penetra por el techo del seno cavernoso justo por detrás de la fijación anterior del tentorio.

### ***VI pc craneal***

El VI pc nace en el margen inferior de la protuberancia y entra en relación con la arteria cerebelosa anteroinferior pudiendo pasar por encima, por debajo de ésta, o incluso dividirse en dos fascículos. Se dirige hacia arriba por la cisterna prepontina hasta el borde superior del ápex petroso, penetrando en la duramadre de la parte posterior del seno cavernoso.

### ***N. Trigémino o V pc***

El V pc o nervio trigeminal tiene su origen en la fosa posterior a nivel de la protuberancia. Pasa por encima del ápex petroso y entra en el cavum de Meckel (situado lateral al seno cavernoso), donde se encuentra el ganglio trigeminal. El nervio se divide en tres ramas en el margen anterior del ganglio. La rama oftálmica o V1 que va por la parte antero-inferior del seno cavernoso; la rama maxilar o V2 que va justo por detrás del seno cavernoso, con una parte más medial que produce una prominencia en la pared lateral del seno esfenoidal justo antes de salir del foramen rotundum y entrar a la fosa pterigopalatina.

### ***Relaciones arteriales del espacio suprasellar***

Las relaciones arteriales del espacio suprasellar son las más complejas que encontramos a nivel cerebral. Numerosas arterias, incluyendo la arteria carótida interna (Fig 2), la arteria basilar y el polígono de Willis con sus respectivas ramas pueden estar en relación con el tumor. La parte posterior del polígono de Willis y el ápex de la arteria basilar están localizadas a nivel del espacio cisternal anterior, por debajo del suelo del III ventrículo; la parte anterior del polígono de Willis con ambas arterias cerebrales anteriores y la arteria comunicante anterior se encuentran relacionadas con la cara anterior del III ventrículo. De las arterias cerebrales anteriores y posteriores nacen ramas que van hacia el suelo del tercer ventrículo. La arteria carótida, la arteria coroidea anterior, las arterias cerebrales anterior y posterior, y las arterias comunicantes anteriores y posteriores dan ramas perforantes que llegan a las paredes del tercer ventrículo y el espacio cisternal anterior (158).

La arteria carótida interna es la estructura más medial dentro del seno cavernoso. La carótida interna sale del seno cavernoso a través de la superficie medial de las apófisis clinoides anterior para alcanzar el espacio cisternal anterior. Después de alcanzar dicho espacio discurre hacia atrás, arriba y lateralmente hasta bifurcarse por debajo de la sustancia perforada anterior. En su trayecto primero está por debajo y después lateral al nervio óptico y quiasma (Fig 2). Durante su recorrido nacen ramas perforantes hacia los nervios ópticos, quiasma, tractos ópticos y suelo del tercer ventrículo. Dichas ramas cruzan a través del espacio que existe entre la arteria carótida interna y el nervio óptico y pueden ser un obstáculo para los abordajes que utilizan este espacio triangular formado por la arteria carótida interna, el nervio óptico y la arteria cerebral



anterior. La arteria hipofisaria superior que es la primera rama de la arteria carótida interna extracavernosa intracraneal, tiene un trayecto medial por debajo del suelo del tercer ventrículo para alcanzar el tuber cinereum y anastomosarse con su homóloga contralateral formando un círculo alrededor del tuber cinereum.

La arteria oftálmica (segunda rama de la arteria carótida interna extracavernosa) entra al canal óptico por debajo del nervio óptico. Tiene su origen en el segmento supraclionideo, pero en algunos casos puede nacer intracavernosa, o raramente como rama de la arteria meníngea media (89, 105, 157).

La arteria comunicante posterior nace de la pared posterior de la arteria carótida interna siguiendo un curso posteromedial por debajo de los tractos ópticos y del suelo del tercer ventrículo, hasta unirse con la arteria cerebral posterior. Dicha arteria da perforantes hacia el tálamo, hipotálamo, subtálamo y cápsula interna.

La arteria coroidea anterior nace de la superficie posterior de la arteria carótida interna por encima del origen de la arteria comunicante posterior. Adopta una dirección posterolateral por debajo del tracto óptico entre el uncus temporal y el pedúnculo cerebral. Pasa a través de la fisura coroidea y nutre al plexo coroideo en el asta temporal; envía ramas al tracto óptico y parte posterior del tercer ventrículo, con destino a las radiaciones ópticas, globo pálido, cápsula interna, protuberancia y tálamo.

La arteria cerebral anterior nace de la arteria carótida interna por debajo de la sustancia perforada anterior y cursa anteromedial por encima del nervio óptico y quiasma, hasta llegar a la cisura interhemisférica donde se une a la

arteria cerebral anterior del otro lado a través de la arteria comunicante anterior. La unión de ambas arterias suele darse más por encima del quiasma que por encima de los nervios ópticos. El desplazamiento del quiasma contra las arterias suele ser la causa inicial de la pérdida de visión, siendo la compresión directa del tumor sobre el quiasma la causa final. Las arterias cerebrales anteriores y la arteria comunicante anterior suelen dar perforantes a la pared anterior del tercer ventrículo, hipotálamo, fornix, septum pellucidum y cuerpo estriado. La arteria recurrente de Heubner nace de la arteria cerebral anterior en la región de la arteria comunicante anterior, y cursa lateralmente por encima de la bifurcación de la arteria carótida interna hasta entrar en la sustancia perforada anterior.

La bifurcación de la arteria basilar en las dos arterias cerebrales posteriores se da en la parte posterior del espacio suprasellar por debajo de la mitad posterior del suelo del tercer ventrículo. La arteria cerebral posterior describe un curso posterior rodeando el pedúnculo cerebral por encima del III pc, hasta alcanzar la cisterna cuadrigémina. Envía ramas que irrigan el suelo, paredes laterales y posteriores del III ventrículo. Las arterias tálamo perforantes son un par de arterias perforantes largas que tienen su origen en la parte proximal de la arteria cerebral posterior a nivel de la región sellar y que entran en el cerebro a través de la parte posterior del suelo y paredes laterales del tercer ventrículo. La lesión de dichas arterias puede ocurrir durante la cirugía transesfenoidal después de la apertura de la parte posterosuperior de la cápsula tumoral resultando en coma y muerte (158).

### ***Relaciones venosas del espacio suprasellar***

Las venas de la región suprasellar no suponen un gran obstáculo para la cirugía a diferencia de lo que sucede en otras zonas del cerebro como podría ser la parte posterior del tercer ventrículo. Las venas de la región suprasellar son pequeñas. La región suprasellar es drenada casi en su totalidad por venas tributarias de la vena basal. Las venas basales están formadas por la unión de venas que drenan el área suprasellar, y posteriormente discurren entre la protuberancia y el lóbulo temporal para acabar en las venas cerebrales internas. Las venas cerebrales internas van por el techo del tercer ventrículo; tienen su origen por detrás del foramen de Monro y cursan hacia atrás por el velum interpositum. Ambas venas cerebrales internas se unen por encima y por detrás de la glándula pineal constituyendo la vena de Galeno.

### ***Espacio parasellar***

La región parasellar correspondería a ambos senos cavernosos. Los senos cavernosos se localizan a cada lado de la silla turca y cuerpo esfenooidal. Cada seno tiene unas paredes durales que protegen un espacio venoso por donde pasan la arteria carótida interna, el VI par craneal y el plexo simpático. Se extienden desde la fisura orbitaria posterior por delante, hasta la parte lateral del dorsum sellar por detrás. Cada seno cavernoso tiene cuatro paredes: lateral, medial, posterior y superior. Las paredes lateral y medial se unen a nivel de la fisura orbitaria superior en forma de una quilla de bote. Una de las grandes discusiones por parte de los anatomistas versa sobre la constitución de la pared medial, ya que la naturaleza de ésta asume un importante rol en determinar la dirección de crecimiento de los adenomas de hipófisis y en

consecuencia con el planning quirúrgico. No debemos olvidar que la mayoría de adenomas tienen una gran tendencia a invadir los senos cavernosos.

### **5.3. Tumores hipofisarios**

#### **5.3.1. Patología de los tumores sellares y parasellares**

En los humanos la glándula hipofisaria está dividida en dos lóbulos (adenohipófisis y neurohipófisis) ambos con funciones y origen embriológico diferente. A nivel celular encontramos cinco tipos diferentes de células (gonadotropas, lactotropas, somatotropas, corticotropas y tirotropas). Cada una de ellas tiene una distribución y una secreción hormonal específica. Encontramos esta función regulada por un delicado mecanismo de feed-back negativo entre el hipotálamo y los órganos diana. Las células lactotropas secretoras de prolactina (PRL) se sitúan en la parte posterolateral de la glándula, mientras las células gonadotropas (secreción de gonadotropinas FSH/LH) tienen una distribución difusa por toda la glándula. Las somatotropas secretan la hormona de crecimiento (GH) y se sitúan en la parte antero-lateral de la hipófisis, las corticotropas (secretoras de ACTH) en la parte más central justo por delante del lóbulo posterior, y finalmente las tirotropas (secretoras de hormonas tiro-estimulante o TSH) en la porción más antero-central. La arquitectura microscópica de la glándula hipofisaria sigue un patrón glandular acinar, con células dispuestas alrededor de un lumen central, y rodeadas por un estroma fibrovascular. La disrupción de esta estructura permite diferenciar una glándula hipofisaria normal de la de una con adenoma (125).

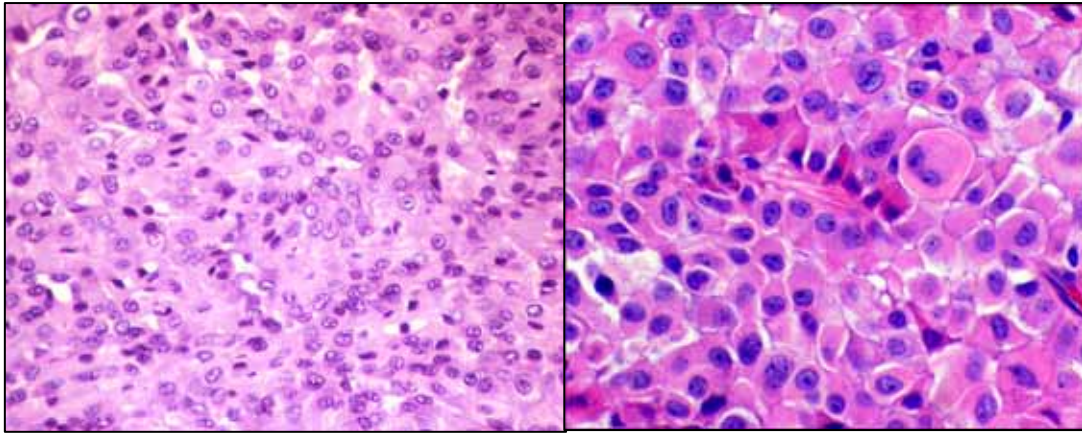
La hiperplasia de las células pituitarias puede darse como respuesta a un proceso normal y fisiológico del organismo, siendo un ejemplo de esto la

hiperplasia de las células lactotropas que ocurre durante el embarazo. La hiperplasia de la adenohipófisis puede ocurrir en algunas ocasiones a modo de mecanismo compensatorio. Un ejemplo es el hipotiroidismo compensatorio que conduce a una hiperplasia de células tirotropas (153); aunque existe una sospecha razonable de que la hiperplasia podría ser un estado inicial del macroadenoma, dicha evidencia es más experimental que clínica.

#### **5.3.1.1. Adenomas de hipófisis**

La incidencia anual de adenomas de hipófisis varía de un 2 a un 7 por 100.000 habitantes / año, constituyendo entre un 10-15% de todos los tumores intracraneales (120) . Son más frecuentes en mujeres, y entre la tercera y sexta década de la vida.

La mayoría de los adenomas de hipófisis suelen ser histológicamente benignos y presentan un bajo grado de crecimiento. Suelen estar rodeados por una pseudocápsula formada por tejido adenohipofisario comprimido por el efecto masa del propio tumor (Fig 3). Aunque la mayoría de pequeños adenomas están confinados a la silla turca, no es infrecuente encontrar estos tumores de pequeño y mediano tamaño infiltrando el seno cavernoso. Esta situación puede indicar que los adenomas de hipófisis tienden a crecer hacia espacios y /o planos incompetentes de los bordes selares. Por otra parte tenemos los adenomas invasivos que tienen un curso más agresivo con una tendencia a crecer rápidamente y a invadir estructuras supra y paraselares.



**Fig 3.** Preparación histológica de un adenoma de hipófisis

### ***Clasificación de los adenomas de hipófisis***

Son muchas las clasificaciones que se han utilizado para describir los diferentes adenomas que encontramos; clasificaciones basadas en su apariencia radiológica, función endocrina, tamaño, extensión del tumor y en su citogénesis. La introducción de la inmunohistoquímica es la que ha permitido clasificar a los tumores según sus características hormonales y los hallazgos ultraestructurales (97, 120). Ver tabla 1.

### **Clasificación de los adenomas hipófisis. Tabla1**

---

#### Hiperplasia pituitaria

- *Células productoras de GH*
- *Células productoras de PRL*
- *Células productoras de ACTH*
- *Células productoras de TSH*
- *Células productoras de FSH / LH*

## Adenomas de hipófisis

- *Células productoras de GH*
  - *Células productoras de PRL*
  - *Células productoras de GH-PRL*
    - *Mixed-cell adenomas*
    - *Mammomatotroph cell*
    - *Acidophil-stem cell*
  - *Células productoras de ACTH*
  - *Células productoras de TSH*
  - *Células productoras de gonadotropinas*
  - *Adenomas no funcionantes*
    - *Adenomas de células silentes*
    - *Null-cell y oncocitoma*
  - *Adenomas pluirhormonales*
  - *Carcinoma de hipófisis*
- 

### ***Adenomas productores de GH (hormona de crecimiento)***

Las células productoras de GH son acidófilas o cromóforas y PAS negativas (120, 125). Por microscopía electrónica los gránulos se pueden agrupar de forma más o menos densa (171). Los adenomas densamente granulares constituyen más del 50% de todos los adenomas productores de GH. Los hallazgos ultraestructurales de las células adenomatosas son similares a los de las células normales. El citoplasma de estas células es intensamente inmunopositivo al complejo avidin-biotin-peroxidasa (127). Por microscopía

electrónica se evidencian unas células bien desarrolladas pudiéndose visualizar complejos de Golgi prominentes y gránulos de secreción intracitoplasmáticos de 400 a 500nm de diámetro (120, 127, 171).

Las células menos granuladas corresponden a las células cromóforas, siendo la inmunopositividad más débil al complejo avidin-biotin-peroxidasa. Las células tumorales se diferencian más que las células normales y están menos desarrolladas. Los gránulos cuando están presentes son pequeños y en el citoplasma encontramos cuerpos fibrilares formados por filamentos tipo II.(120, 127, 171). En un 10% de los tumores encontramos ambos tipos celulares.

No existe una correlación entre el tipo celular y los niveles de GH en sangre. En cambio, sí existe una correlación en el comportamiento clínico de ambos tumores. Los tumores densamente granulares tienen un curso más benigno, con un crecimiento más lento y mayor posibilidad de curación. Los poco granulares tienen un curso más agresivo, se presentan en pacientes más jóvenes y tienden a ser más invasivos.

### ***Adenomas productores de prolactina (PRL) (Prolactinomas)***

Al igual que en los anteriores, en los prolactinomas también podemos encontrar dos tipos celulares: los densamente granulares, y los poco granulares. Entre ambos tipos no hay diferencia ni en los niveles de PRL en sangre ni en el comportamiento clínico. El tipo más frecuente es el poco granuloso. El densamente granuloso presenta unas características ultraestructurales similares a las mencionadas con los productores de GH, pero los gránulos miden entre 600 y 700nm de diámetro (99, 120). En los poco granulares miden entre 150 y 300nm. Los densamente granulares son



acidófilos mientras que los poco granulares son cromóforos o ligeramente acidófilos. Se suelen ver calcificaciones y depósitos de amiloides en las células de los prolactinomas, en raras ocasiones la calcificación es muy extensa dando lugar a tumores duros (156).

El tratamiento con bromocriptina induce a cambios morfológicos, incluyendo una disminución del volumen citoplasmático y de la densidad de los complejos de Golgi y de los retículos endoplasmáticos. Esos cambios son debidos a los efectos del tratamiento a nivel de la transcripción celular que inducen a la disminución del tamaño tumoral, siendo el reflejo de la disminución del volumen celular. Tratamientos a largo plazo inducen un cambio en la consistencia tumoral (fibrosis) que posteriormente puede dificultar la exéresis quirúrgica (57, 73, 128).

### ***Adenomas secretores de GH –PRL***

En un 30% de los adenomas productores de GH podemos detectar niveles altos de PRL. Cuando utilizamos técnicas de inmunohistoquímica hasta en un 50% de los adenomas de GH encontramos PRL (9). Estos tumores son divididos en tres grupos distintos:

### ***Mixed cell***

Suelen presentarse dando acromegalia con niveles altos de GH en sangre así como niveles variables de hiperprolactinemia. Los tumores están formados por las dos poblaciones celulares, siendo la combinación más frecuente la presencia de células densamente granulares de GH y poco granulares de PRL (10, 37, 109, 134).

### ***Mammomatotroph cell adenomas***

La extirpe celular de dichos tumores es monomorfa. Son células mammosomatotrofas maduras que secretan GH y PRL. Suelen darse en pacientes con historias largas de acromegalia o gigantismo, con o sin hiperprolactinemia. Tienen un curso clínico más benigno que el anterior (61, 100, 120).

### ***Acidophil-stem adenoma***

Estos tumores son similares a los anteriores siendo la extirpe celular monomorfa y bihormonal. Las células derivan de un progenitor menos diferenciado que tiene la capacidad de diferenciarse hacia células secretoras de GH, de PRL o mixtas. Suelen presentarse con síntomas de hiperprolactinemia y un curso clínico agresivo con tendencia a invadir estructuras vecinas (101, 120).

### ***Adenomas secretores de ACTH***

Sus células son basófilas. Inmunohistoquímicamente son positivas a ACTH y a otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina como la beta-liotropina, endorfinas, etc... Ultraestructuralmente sus células están bien diferenciadas, con gránulos en su interior, retículo endoplasmático y complejo de Golgi prominentes. Los gránulos citoplasmáticos se disponen más en la periferia que en el centro y tienen un diámetro que oscila entre los 200 y 450 nm. Los filamentos intracitoplasmáticos tipo I son muy abundantes y son equivalentes a la hialinización de Cooke que se evidencia en estas células por

microscopía óptica (30, 60, 100, 133). En el síndrome de Nelson y con la pérdida del feed-back negativo, podemos observar como histológicamente las células tumorales no tienen los filamentos tipo I y consecuentemente no presentan la hialinización de Cooke (60, 120).

### ***Adenomas productores de hormona tirotrópica (TSH)***

Los adenomas productores de TSH son muy raros y suelen verse en pacientes con historia prolongada de hipotiroidismo. Son tumores bien vascularizados y de características cromófobas. Inmunohistoquímicamente son positivos a TSH y a la subunidad alfa. Sus células están bien diferenciadas con un núcleo irregular, abundante retículo endoplasmático y complejo de Golgi prominentes. Los gránulos secretores tienen un diámetro variable entre 150-250 nm (77, 110, 120, 137, 169, 171) .

### ***Adenomas productores de gonadotrofinas***

La mayoría de adenomas gonadotropos son cromófobos al microscopio óptico y PAS positivos. Las células son alargadas y forman parte de un patrón sinusoidal, con tendencia a formar pseudorosetas alrededor de los vasos sanguíneos. El espacio sinusoidal está lleno de un material PAS positivo. En general no suelen dar positividad con la inmunohistoquímica. Actualmente hay técnicas de detección con ARN mensajero que permiten identificar a estos tumores. A nivel ultraestructural las células tumorales son diferentes en ambos sexos. En las mujeres las células están más diferenciadas con el complejo de Golgi y el Retículo endoplasmático rugoso (RER) más pronunciados. Los

gránulos son de mayor número en la mujeres y tienen un diámetro entre 50-150nm (18, 98, 186).

### ***Adenomas no funcionantes***

Los adenomas no funcionantes comprenden un grupo heterogéneo según sus características inmunohistoquímicas y ultraestructurales (120). Los clasificamos en tres subgrupos: los silent cell adenomas, los null-cell adenomas y los oncocytomas.

### ***Silent cell adenomas***

Clínicamente son adenomas no funcionantes, suelen presentarse con cefalea, trastorno visual y otros síntomas relacionados con el efecto masa del tumor. Pacientes con adenomas silentes somatotropos pueden tener normal o ligeramente elevada la GH sin clínica de acromegalia. Ultraestructuralmente parecen un adenoma secretor de GH poco granulado. Los adenomas corticotropos silentes se presentan con niveles de ACTH y cortisol normales. Se dividen en dos subgrupos: el subtipo-I que son basofílicos e inmunohistoquímicamente positivos a la ACTH, y el subtipo-II que suelen ser cromófobos. El subtipo-I se parece ultraestructuralmente a los adenomas corticotropos, mientras que en el subtipo-II no es tan similar y no encontramos en él los filamentos tipo I. Los hallazgos ultraestructurales de los adenomas gonadotropos silentes son parecidos a los de los adenomas gonadotropos.

La ausencia de manifestaciones clínicas en este tipo de tumores no está bien contrastada. En los adenomas silentes somatotropos se ha sugerido que hay una pérdida de la bioactividad de la GH secretada o de las moléculas IGF-

1 (115). En los adenomas silentes corticotropos, parece que una alteración a nivel postraslacional sería la responsable de la pérdida de esta bioactividad (171). La poca cantidad de hormona secretada por los adenomas silentes se ha sugerido como causa de su nula manifestación clínica (4).

### ***Null cell adenomas***

Por microscopía óptica estos adenomas son cromóforos con un patrón en forma sinusoidal y tendencia a formar pseudorosetas. A nivel estructural tienen sus células poco desarrolladas, con escasos gránulos de secreción, y un diámetro entre los 100-250 nm (120, 121, 192). Los análisis de RNA de estas células han evidenciado que tienen capacidad para secretar hormonas, siendo las más frecuentes las gonadotropinas. Dichos estudios sugieren que los null cell adenomas y los adenomas gonadotropos podrían tener un mismo origen a partir de una célula pluripotencial que derivaría hacia un tumor u otro (4, 121).

### ***Oncocytomas***

Las células de los oncocytomas difieren de las del null cell adenoma en la abundancia de mitocondrias que encontramos en el citoplasma. Parece pues, que los oncocytomas son el resultado de la transformación oncocítica de los null cell adenomas (121, 171).

### ***Carcinoma de hipófisis***

El diagnóstico de los carcinomas de hipófisis se realiza mediante criterios clínicos. Aunque histológicamente podemos observar cierto grado de

pleomorfismo celular, figuras mitóticas y atipia nuclear, muchas veces son indiferenciables de los adenomas hipofisarios. Es por esta razón que el diagnóstico de carcinoma de hipófisis se realiza cuando aparecen metástasis intra o extracraneales (125).

### ***Adenomas plurihormonales***

El término de adenoma plurihormonal define aquel adenoma con capacidad para secretar varias hormonas. Los últimos estudios realizados con técnicas de análisis de ARN confirman que el número de adenomas plurihormonales es más elevado que el que encontrado con técnicas de inmunohistoquímica (75, 172).

Los adenomas plurihormonales los clasificamos en dos grupos: adenomas monomorfos y adenomas polimorfos. Dentro de los adenomas monomorfos encontramos a los adenomas mammosomatotropos y a los acidófilos ítem-cell adenomas, donde es una misma célula la que expresa varias hormonas; en el caso de los polimorfos pueden ser productores de GH y PRL con dos poblaciones celulares diferentes dentro del mismo tumor.

#### ***5.3.1.2. Tumores no adenomatosos de la región sellar y parasellar***

A nivel de la región sellar y parasellar podemos encontrar lesiones neoplásicas y no neoplásicas. Los tumores de esta región pueden ser tumores que derivan de estructuras de la región sellar, suprasellar y parasellar, o bien tumores que derivan de otras estructuras del SNC y que afectan a la región sellar por contigüidad. Otras lesiones no neoplásicas como lesiones vasculares, inflamatorias y malformaciones hamartomatosas pueden ser halladas en esta

zona. Los craneofaringiomas y los quistes de la bolsa de Rathke son dos de las lesiones características de esta región, siendo interesante su descripción. El resto de lesiones son más raras y no van a ser descritas en este estudio. Ver Tabla 2.

### **Lesiones de la región sellar y parasellar (no adenomas). Tabla 2.**

---

#### Lesiones tumorales

- Craneofaringiomas
- Quiste de Bolsa de Rathke
- Meningiomas
- Tumores de células germinales
- Gliomas
- Cordomas
- Hamartomas y Gangliogliomas
  - Hamartoma hipotalámico
  - Gangliocitoma adenohipofisario (coristoma)
  
- Epidermoide y quiste Dermoide
- Tumores de células granulares
- Tumores metastáticos

#### Lesiones inflamatorias

- Infecciosas
  - Bacterianas, micobacterias, fúngicas y protozoos

- Hipofisitis linfocitaria
- Granulomas de células gigantes
- Histiocitosis de células de Langerhans

#### Lesiones vasculares

- Aneurisma de arteria carótida
- 

### ***Craneofaringiomas***

Los craneofaringiomas son el segundo tumor más frecuente de la región sellar, constituyendo entre un 2 y 3% de todos los tumores intracraneales. Tienen dos picos de incidencia, uno entre la primera y segunda década de la vida y otro entre la sexta y séptima década. En niños, forman el 9% de todos los tumores intracraneales (125).

Su origen es a partir de restos embrionarios de la bolsa de Rathke. La mayoría de los craneofaringiomas (80-90%) son suprasellares, y un 20% de estos tienen un componente intrasellar (125).

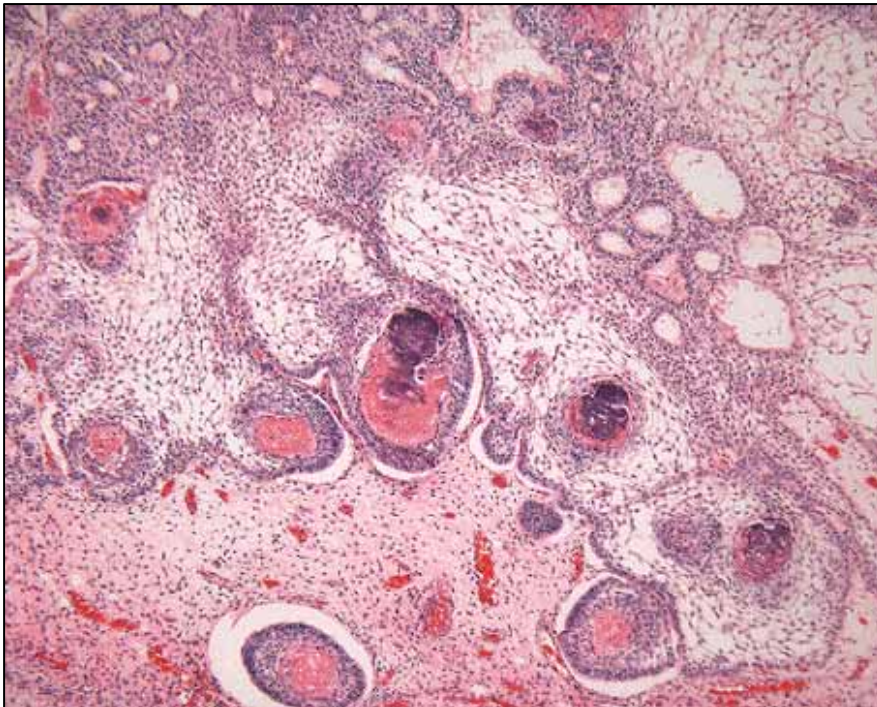
Histológicamente existen dos tipos: adamantinoma y papilar.

### ***Craneofaringioma Adamantino***

Constituye el 90% de todos los craneofaringiomas. La mayoría son quísticos, y un 35% tienen componente sólido y quístico a la vez. Son los más frecuentes en la infancia. Están bien delimitados, no encapsulados, con calcificaciones e íntimamente adheridos a estructuras adyacentes. Histológicamente se evidencia la típica imagen de hojas de trébol formadas por epitelio escamoso sólido o quístico unidas en su base por una matriz de



tejido conectivo. Las células de la periferia de los lóbulos son trabeculares y cilíndricas, con citoplasma oscuro y núcleos dispuestos en pseudoempalizada. Las células centrales de epitelio escamoso tienen un citoplasma más claro con una pérdida variable de su textura reticulada, tomando una apariencia estrellada mixoidea. La degeneración completa de estas células es la que da lugar a las formaciones quísticas recubiertas por células en empalizada. Más típico es el hallazgo de “wet keratin” que son nódulos de células escamosas eosinófilas de apariencia pálida y necrótica que contienen núcleos fantasmas. Los depósitos de calcio son frecuentes en la “wet keratin”. Los craneofaringiomas son localmente invasivos con lenguas tumorales que penetran en el parénquima cerebral. Alrededor de estas se crean zonas de gliosis con formación de las fibras de Rosenthal en la vecindad tumoral (125).



**Fig 4.** Preparación histológica de un craneofaringioma.

### ***Craneofaringiomas papilares***

Constituyen el 10% de todos los craneofaringiomas. Ocurren mayoritariamente en los adultos. Suelen ser sólidos y encapsulados. La presencia de quistes y cristales de colesterol es menos frecuente.

Histológicamente están compuestos de células epiteliales con un patrón menos complejo que los anteriores. El pronóstico es mucho más favorable (2, 40).

### ***Quistes de la Bolsa de Rathke***

Entre el lóbulo anterior y posterior hipofisario es frecuente el hallazgo de quistes epiteliales asintomáticos. Dichos quistes se consideran remanentes de la bolsa de Rathke. El crecimiento macroscópico y asintomático de estos quistes se ha visto en un 20% de los casos. En algunos casos este crecimiento puede llegar a ser sintomático. La mayoría de estos quistes sintomáticos tienen un centímetro o más de diámetro y suelen afectar a la población adulta. Tienen un componente mayoritario intrasellar y a veces un componente suprasellar.

Los quistes tienen un componente acuoso o mucoso. Microscópicamente los quistes están recubiertos por un epitelio cuboideo o cilíndrico ciliado y células productoras mucoides. A veces es posible encontrar estos quistes asociados a adenomas de hipófisis. En algunos de estos casos se han evidenciado células de transición entre el quiste y el adenoma dando lugar a una entidad controvertida denominada tumor de células transicionales de la hipófisis (104, 114).

### **5.3.2. Características radiológicas**

La resonancia magnética nuclear (RMN) es el estudio de elección para evaluar la patología hipofisaria. Se hacen secuencias T1 pre y postcontraste y secuencias T2 en cortes de 3mm. Los cortes sagitales y coronales dan información muy valiosa. Los estudios postcontraste con cortes coronales se realizan inmediatamente después de la inyección de gadolinium endovenoso. Cuando hay sospecha de patología parasellar se realiza una RMN cerebral.

#### ***RMN normal de la glándula hipófisis***

En secuencias T1 el lóbulo anterior de la hipófisis es visto como una masa isointensa que ocupa la mayoría de la silla. El lóbulo posterior se identifica como una pequeña área hiperintensa situada justo por delante del dorsum sellae. Dicha hiperintensidad es debida a la membrana fosfolipídica en donde se fijan la vasopresina y la oxitocina después de ser producidas en el hipotálamo y almacenadas en el lóbulo posterior (35, 71, 141). Ocasionalmente esta señal hiperintensa se localiza en el hipotálamo o en el infundíbulo hipofisario representando una localización ectópica de estas hormonas (12, 55). La ausencia de esta señal es vista en pacientes con diabetes insípida.

La captación de la glándula hipofisaria y del infundíbulo es intensa y superior a la captación del seno cavernoso. La altura normal se sitúa entre los 5-7mm en mujeres y entre 3-5mm en hombres. Existe una hipertrofia fisiológica durante la adolescencia, el embarazo, menstruación y lactancia.

### **5.3.2.1. Características radiológicas en patología hipofisaria**

Como ya hemos comentado anteriormente el tumor sellar más frecuente es el adenoma. Los adenomas se clasifican en microadenomas (<10mm de diámetro) y en macroadenomas (> 10mm).

#### ***Microadenoma de hipófisis***

En estudios de RMN o TAC sin contraste los microadenomas son relativamente hipodensos o hipointensos respecto a la glándula hipofisaria normal. En secuencias T2 tienen una señal variable. Tras la administración de contraste son vistos hipodensos o hipointensos respecto a una hipófisis o seno cavernoso intensamente captante (47, 147) (Fig 21A). Es muy importante realizar los estudios postcontraste inmediatamente después de la administración del bolus, un retraso en la adquisición de las imágenes haría que viéramos al microadenoma isointenso respecto al resto de la hipófisis. Los estudios de alta resolución con RMN sin contraste tienen una sensibilidad de un 60-70%, aumentando un 10% en los estudios con contraste (47, 147). En pacientes con enfermedad de Cushing la sensibilidad es más baja debido al tamaño más pequeño de la glándula en el momento de la presentación. En determinados casos, es necesario completar los estudios con RMN dinámicas y cateterización de seno petroso (20, 53).

#### ***Macroadenomas de hipófisis***

Los macroadenomas son usualmente hipointensos en T1 y captan contraste. Debido a la tendencia de sobrepasar el diafragma pueden tener una imagen en forma de ocho. La captación a veces puede ser heterogénea. En

secuencias T2 la intensidad de la señal es variable. Puede haber invasión del tumor hacia el seno esfenoidal produciendo una erosión del suelo sellar. También puede haber una extensión del tumor hacia estructuras parasellares invadiendo los senos cavernosos (13, 197). Los criterios que indican invasión de los senos cavernosos por imagen son el abombamiento de la pared del seno, el desplazamiento de la carótida intracavernosa, y una señal patológica tumoral en el interior del seno. Estos signos no son específicos y el único signo positivo e inequívoco es el englobamiento de la carótida. La gran dificultad en poder diferenciar la pared medial del seno hace que sea imposible diferenciar por imágenes entre desplazamiento e invasión (Fig 21C). En el interior de los macroadenomas ocasionalmente podemos hallar signos de sangrado; hemorragia que puede ser clínicamente silente o bien estar relacionada con una apoplejía hipofisaria. Los prolactinomas invasivos con lisis del clivus o del seno esfenoidal tienen que ser diferenciados de carcinomas escamosos de seno esfenoidal o nasofarínegos, y de los cordomas de clivus y plasmocitomas de seno esfenoidal.

Postoperatoriamente es difícil evaluar el grado de resección debido a la presencia de cambios postoperatorios, tejido de granulación, fibrosis, injertos grasos, etc... La altura de la glándula hipofisaria está aumentada después de la cirugía y va disminuyendo progresivamente. Es a las 8 semanas de la cirugía cuando hay una estabilidad.

### **5.3.2.2. Radiología de otras masas sellares y parasellares**

Al igual que en el capítulo de patología, definiré las lesiones más frecuentes y propias de la hipófisis.

### ***Síndrome de la silla turca vacía***

Este es el hallazgo más frecuentemente encontrado en los estudios radiológicos, y habitualmente es asintomático. Los hallazgos radiológicos están relacionados con el incremento de líquido cefalorraquídeo dentro de la silla produciendo una herniación del espacio subaracnoideo por el interior del diafragma hacia el interior de la silla. La glándula hipofisaria está desplazada hacia el suelo sellar y la silla está aumentada de tamaño. El infundíbulo mantiene su posición media, y ocasionalmente puede producirse una herniación del quiasma hacia la silla.

### ***Quistes hipofisarios***

En un 20% de las autopsias se hallan quistes de hipófisis de forma incidental. Estos derivan de remanentes aracnoideos o epiteliales de la bolsa de Rathke. Los clasificamos como quistes de la pars intermedia, coloides, de la bolsa de Rathke, aracnoideos, epidermoides y dermoides. En los estudios de RMN las características radiológicas de estos quistes están íntimamente relacionadas con su contenido, pero lo más frecuente es que sean iso o hipointensos. No captan contraste y se visualizan como lesiones de baja intensidad en una hipófisis captante; suelen situarse en la cara anterior glandular.

Los quistes dermoides y epidermoides suelen situarse en la cisterna suprasellar, aunque también están descritos intrasellares. Los quistes dermoides contienen apéndices dérmicos, mientras que en el interior de los epidermoides encontramos productos de descamación queratínicos. Los

quistes dermoides son hiperintensos en T1 y T2 y no captan contraste. Los quistes epidermoides tienen características similares a los quistes aracnoideos. Aunque a simple vista tienen una intensidad igual a la del LCR, un estudio más detallado indica una intensidad ligeramente superior en T1. Estudios de difusión pueden ayudar a su diagnóstico. Los quistes aracnoideos suelen ser supraselares (125). El desplazamiento anterior del tallo hipofisario es un buen signo para determinar el grado de efecto masa.

### ***Quistes de Bolsa de Rathke***

Estos quistes suelen ser intraselares, pequeños y asintomáticos. El contenido quístico varía desde mucoso, seroso o celular (166), dando una apariencia variable. Cuando el contenido proteico es bajo aparece como baja intensidad en T1 e hiperintensidad en T2, un contenido medio en proteínas da una hiperintensidad en T1 y T2, y finalmente un contenido alto da lugar a hiperintensidad en T1 e hipointensidad en T2. La presencia de calcificaciones suele descartar el quiste de Bolsa de Rathke y orientar hacia un craneofaringioma.

### ***Craneofaringioma***

El craneofaringioma tipo adamantinoma está caracterizado por la presencia de grandes quistes, a veces multilobulados y de localización supra e intrasellar. Por RMN los quistes son hiperintensos en T1 por su alto contenido proteico. También encontraremos cantidades variables de colesterol y triglicéridos. El craneofaringioma tipo papilar suele ser sólido y capta contraste intensamente. Los quistes asociados a este subtipo son hipointensos en T1 e

hiperintensos en T2 debido a su contenido mixto de agua y queratina. Podemos hallar calcificaciones, pero menos frecuentemente que en el anterior (170).

#### **5.4. Presentación clínica de los tumores de hipófisis**

Los adenomas de hipófisis pueden dar lugar a una variada sintomatología o bien permanecer asintomáticos. Se han detectado microadenomas en un 27% de autopsias no seleccionadas (21). Ocasionalmente pueden ser diagnosticados cuando se realiza una RMN craneal por otro motivo. Los macroadenomas aunque también pueden ser diagnosticados de forma incidental, es más frecuente que den clínica. Las manifestaciones clínicas pueden ser por hiperproducción hormonal, hipoproducción hormonal o bien por efecto masa del tumor sobre estructuras adyacentes.

##### ***5.4.1. Sintomatología por efecto masa tumoral***

La cefalea es el síntoma más frecuente en los pacientes con adenomas de hipófisis (151) aunque suele ser bastante inespecífica (7). A veces los pacientes refieren un empeoramiento en la intensidad y la frecuencia de las cefaleas. El mecanismo de ésta sería la compresión o estiramiento del diafragma sellar, la invasión del seno cavernoso u otras estructuras, y finalmente en raras ocasiones la hipertensión endocraneal. El crecimiento tumoral con rotura del diafragma puede ser la causa de la mejoría de las cefaleas y la aparición de sintomatología ocular. La aparición de una cefalea brusca suele ser debida a una expansión del tumor por hemorragia o necrosis.



Dolor facial o hipoestesia a nivel de la primera y segunda rama del trigémino suele darse por invasión del seno cavernoso (125).

Los trastornos visuales son diagnosticados en aquellos casos con macroadenomas que comprimen los nervios de la visión. Podemos hallar visión borrosa, disminución de la agudeza visual, visión en túnel y menos frecuentemente diplopia. Habitualmente la campimetría muestra una hemianopsia bitemporal por afectación del quiasma, pero también podemos hallar una hemianopsia homónima en caso de afectación de la cintilla óptica. No suele haber papiledema y cuando está presente es debido a una hidrocefalia secundaria o una extensión anterior del tumor. La invasión del seno cavernoso por afectación de los nervios oculomotores puede dar diplopia (163).

Otros síntomas menos frecuentes dependerán de la extensión del crecimiento tumoral. Es el caso de la cefalea, náuseas, vómitos, incontinencia urinaria, trastorno cognitivo, alteraciones de la termorregulación, hiperfagia y demencia que pueden desarrollarse en pacientes con una marcada extensión suprasellar con compresión del hipotálamo y tercer ventrículo. La afectación del lóbulo frontal puede dar lugar a cambios de personalidad, anosmia y crisis generalizadas. Si se extiende hacia la fosa media puede comprimir el pedúnculo cerebral desarrollando hemiparesia, crisis uncinadas y déficits visuales. Los tumores que comprimen el hipocampo se manifiestan con áureas olfatorias y gustativas desagradables. Finalmente en pacientes con invasión del seno esfenoidal puede aparecer fístula de LCR, epistaxis y sensación de taponamiento nasal (125).

El clásico síndrome de apoplejía hipofisaria es raro a pesar de que un 17% de los adenomas de hipófisis sangran (14, 26). Son numerosos los factores precipitantes que han sido descritos: traumatismo craneal, anticoagulación, irradiación, manipulación quirúrgica, tratamiento con bromocriptina, administración de péptidos hipotalámicos y la cetoacidosis diabética. El síndrome consiste en una aparición brusca de cefalea muy intensa con náuseas y vómitos, acompañado de paresia ocular, déficit visual y síntomas meníngeos. Si el cuadro progresa aparece alteración del sensorio, coma y muerte. Evidentemente el panhipopituitarismo juega un papel fundamental en esta última fase (125).

#### ***5.4.2. Sintomatología por defecto hormonal***

Dos terceras partes de las causas de hipopituitarismo son debidas a tumores hipofisarios o modalidades terapéuticas dirigidas al tratamiento de éstos (165). En los macroadenomas es más frecuente encontrar déficits hormonales añadidos, Nelson et al (146) encontró que en casi la mitad de pacientes con macroadenomas había un déficit hormonal concomitante.

Son varios los mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar el déficit hormonal. Un incremento en la presión intrasellar inducida por el propio tumor produce una alteración en el flujo sanguíneo local que induciría a una isquemia y/o infarto de la glándula hipofisaria ya comprometida (131). También puede ser el tumor el que comprima el tallo hipofisario impidiendo la liberación de los factores hipotalámicos que regulan la secreción hormonal, dando lugar al síndrome del tallo caracterizado por panhipopituitarismo más una hiperprolactinemia moderada (3, 131). En estos pacientes, la cirugía sobre el

tumor se acompaña habitualmente de una recuperación en la función endocrina.

En ausencia de una apoplejía hipofisaria, el curso del hipopituitarismo es insidioso y progresivo y puede ser total o parcial. Las manifestaciones clínicas dependerán del grado de afectación y de las hormonas alteradas como detallaremos a continuación.

### ***Deficiencia de ACTH***

El déficit de ACTH resulta en una imposibilidad en la secreción de cortisol, otros glucocorticoides, y andrógenos adrenales.

Las manifestaciones clínicas de la hipocortisolemia suelen ser bastante inespecíficas. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos o bien presentar fatiga, anorexia, náuseas, pérdida de peso, artralgias, y mialgias. Los pacientes con una insuficiencia primaria adrenal no están hiperpigmentados. El déficit de andrógenos adrenales resulta en un descenso de vello pubiano y axilar principalmente cuando hay un hipogonadismo concomitante.

En caso de patología aguda o situaciones de stress que implican un aumento del metabolismo del cortisol en pacientes con déficit de ACTH, puede inducir un empeoramiento de los síntomas apareciendo náuseas, vómitos, hipotensión trastornos hidroelectrolíticos e incluso el coma y muerte.

### ***Déficit de TSH***

El déficit de TSH impide la síntesis y secreción de la L-tiroxina (T4) y de la L-triiodotironina (T3); es el denominado hipotiroidismo central.

Los pacientes refieren fatiga, debilidad, hipersomnias, aumento de peso, intolerancia al frío y estreñimiento. En la exploración física destaca bradicardia, hipertensión diastólica, lentitud en el habla y movimiento. El mixedema no es frecuente, y pueden asociar demencia o depresión.

### ***Déficit de gonadotropinas***

El déficit de FSH y LH impide la síntesis gonadal y secreción de los esteroides sexuales (testosterona en hombres y estradiol en mujeres) así como induce una alteración en la maduración de los gametos.

Dichos déficits en edades preadolescentes suponen un retraso puberal. Estos pacientes se diagnostican durante la adolescencia por un infantilismo en los órganos sexuales. En mujeres premenopáusicas suelen presentar desde oligomenorrea a amenorrea. Otros síntomas relacionados son irritabilidad, cambios de humor, sequedad vaginal, dispareunia, disminución de la libido y atrofia de los pechos. Los hombres postpuberales manifiestan debilidad, fatiga, disminución de la libido, impotencia y disminución del volumen de eyaculación.

### ***Deficiencia de GH***

El déficit de GH en niños produce una alteración en el crecimiento y talla baja. Los niños afectados suelen estar por debajo de tres desviaciones estándares de la media. La velocidad de crecimiento es inferior a los cuatro centímetros por año. Hay también un déficit de la maduración esquelética. Las proporciones corporales son normales.

En adultos la clínica es inespecífica e indistinguible del resto de déficits de otras hormonas.

### ***Deficiencia de PRL***

El fallo en una lactancia normal es la única manifestación clínica conocida por el déficit de PRL.

### ***Diabetes insípida (DI)***

La diabetes insípida es un trastorno inducido por una gran variedad de patologías con afectación a nivel de la síntesis hipotalámica, transporte o secreción neurohipofisaria de la vasopresina (17). El déficit de vasopresina impide la absorción a nivel renal del agua libre, dando por tanto una poliuria. Encontramos volúmenes urinarios superiores a 30 ml/Kg de peso, osmolaridades urinarias inferiores a 300 mOsm/Kg y densidades urinarias inferiores a 1010. El sodio y la osmolaridad plasmática son bajos. El paciente tiene una importante sensación de sed, si el paciente no compensa la importante pérdida de agua se produce una deshidratación progresiva hasta la muerte, La DI ocurre en un 25% de los casos después de una cirugía transesfenoidal, siendo definitiva en un 2% (15). Lógicamente es más frecuente después de la exéresis de un macroadenoma. Suele aparecer bruscamente a los tres días de la cirugía y suele desaparecer entre los tres y cinco días siguientes, aunque a veces puede durar varias semanas. En los casos de cirugía sobre extensos macroadenomas, se puede producir la respuesta trifásica por lesión del tallo hipofisario. En ésta, hay una primera fase en la que se produce un stop brusco de la secreción de vasopresina que dura de unos 4 a 8 días. Posteriormente hay una secreción inadecuada de vasopresina con

hiponatremia e hipoosmolaridad plasmática que puede durar entre 5 y 6 días para finalmente entrar en tercera fase de la DI (17).

### **5.4.3. Sintomatología por hiperproducción hormonal**

#### **5.4.3.1. Hiperprolactinemia**

La causa más frecuente de hiperprolactinemia son los prolactinomas (125). Aunque la mayoría de éstos son microprolactinomas, también encontramos macroprolactinomas gigantes invasivos que tienen predilección por los varones jóvenes.

La hiperprolactinemia altera la función normal reproductiva a diferentes niveles: alterando la secreción pulsátil de gonadotrofinas, interfiriendo con el feed-back de los esteroides sexuales a nivel hipotalámico e inhibiendo la esteroidogénesis gonadal. Observamos trastornos menstruales en el 93% de las mujeres premenopáusicas con prolactinomas, y a veces infertilidad (103, 123). Los síntomas relacionados con la deficiencia de estrógenos incluyen descenso de la libido, sequedad vaginal, sofocaciones y dispareunia. La galactorrea puede estar presente en un 83% de las mujeres con prolactinomas. Los hombres típicamente presentan impotencia, disfunción eréctil, disminución de la libido, fatiga, infertilidad y galactorrea. En los niños la hiperprolactinemia se manifiesta en forma de amenorrea y varios grados de retraso puberal.

En estos pacientes analíticamente encontramos un hipogonadismo central. En algunas mujeres hay el sulfato dehydroepiandrosterona y niveles de testosterona altos. En algunos hombres puede haber oligospermia; también se puede asociar osteopenia.

Los niveles de PRL pueden ser variables y muchas veces van en consonancia con el tamaño tumoral. En los microprolactinomas hay una elevación moderada que suele sobrepasar los 200 ng/ml mientras que en los macroprolactinomas pueden llegar a valores extremos de 10000 ng/ml. Otros tumores sellares de características no secretoras cursan con una hiperprolactinemia no superior a 200ng/ml. La causa es la compresión realizada sobre el tallo e infundíbulo hipofisario inhibiendo el transporte de dopamina hacia la célula lactotropa.

El hipotiroidismo primario puede llevar a una hiperplasia de las células tirotropas con una hipersecreción de TRH que induce a una hiperplasia de las células lactotropas y a hiperprolactinemia (29).

#### **5.4.3.2. Acromegalia**

La constelación de síntomas y signos inducidos por la hipersecreción crónica y patológica de GH e IGF-1 se denomina acromegalia. Los adenomas hipofisarios productores de GH constituyen el 95% de las causas de acromegalia. Suele diagnosticarse entre la cuarta y quinta década de la vida sin predilección de sexo. La mortalidad está aumentada entre dos y cuatro veces, siendo atribuible a trastornos cardiovasculares, respiratorios y enfermedades tumorales malignas (11, 155).

El término acromegalia deriva del griego *akron* (extremidad) y *megale* (grande), y describe sólo algunas de las múltiples manifestaciones de la enfermedad como es aumento desproporcionado de las regiones distales (manos y pies) del cuerpo. El aumento de las partes blandas del cuerpo es debido al acumulo a nivel de la dermis de glicosaminoglicanos y a la retención

de sodio y agua inducidos por la GH. No sólo hay un aumento de las manos y pies sino que la piel está engrosada (92) .

El hipercrecimiento del cráneo y los huesos faciales son característicos, y que hacen que haya una gran similitud de rasgos físicos entre todos los acromegálicos. Cabe destacar el crecimiento de la mandíbula con prognatismo, mala-oclusión y disfunción de la articulación temporomandibular. También es típica la macroglosia.

Las artralgias se atribuyen a la afectación de los huesos, ligamentos, cartílagos y tendones. Aparecen osteoartritis a nivel de rodillas, caderas y hombros. A nivel espinal hay un aumento de tamaño de los cuerpos vertebrales, y calcificación de los cartílagos de crecimiento costales que resultan en cifosis dorsal.

A nivel cutáneo refieren hiperhidrosis, aumento del olor corporal y acné. Dichas manifestaciones son debidas a un aumento de la actividad de las glándulas ecrinas, apocrinas y sebáceas. Otras manifestaciones son la acantosis nigricans, hipertrichosis, hiperpigmentación, hidradenitis supurativa etc...

Signos clínicos como fatiga, debilidad y apatía están presentes a pesar de la hipertrofia y aumento de la masa muscular. Las polineuropatías periféricas son frecuentes, siendo a veces el atrapamiento del nervio mediano a nivel del carpo (síndrome del túnel carpiano) la primera manifestación de una acromegalia.

Encontramos HTA en la mitad de los pacientes (144), debido a la retención de sodio y agua a nivel renal con el posterior aumento del volumen plasmático. Hipertrofia ventricular izquierda, arritmias cardíacas y enfermedad



coronaria (4 y 11%) son otros hallazgos a nivel de aparato cardiocirculatorio (144).

El aumento del grosor de las cuerdas vocales y la expansión de los senos paranasales resultan en una voz más grave. La sleep apnea suele ser de causa obstructiva y/o central.

La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus son vistas en un 36% y 30% de los pacientes (58). La GH incrementa la salida de glucosa hepática y disminuye su consumo periférico. También se acompaña de hipertrigliceridemia, hipercalciuria e hipercalcemia y nefrolitiasis.

La acromegalia está asociada a un incremento del riesgo de padecer pólipos no adenomatosos del colon y otras neoplasias intestinales (8). Otros tumores malignos (tiroides, gástricos, mamario, meningiomas, carcinomas esofágicos) son más frecuentes en estos pacientes (92).

Se han ido proponiendo diferentes criterios para establecer el diagnóstico y los criterios de curación. Actualmente se acepta una GH inferior a 1 ng/ml después de la sobrecarga oral de glucosa (s.o.g) con IGF-1 normales según la edad.

#### **5.4.3.3. Síndrome de Cushing**

El Síndrome Cushing descrito por Harvey Cushing en 1912 es la constelación de síntomas y signos consecuencia de un hipercortisolismo. Aunque las causas de un hipercortisolismo son varias, nos centraremos fundamentalmente en el adenoma hipofisario secretor de ACTH como agente etiopatológico (Enfermedad de Cushing). Los adenomas de hipófisis son responsables de las 2/3 partes de Sd. Cushing. Las 3/4 partes son

microadenomas (125). Cerca del 20% son macroadenomas de los cuales la mitad son invasivos. Un 4% presentan una hiperplasia corticotropa que simula un adenoma.

La aparición de los síntomas y signos suele ser insidiosa, dificultando así el pronto diagnóstico. La mayoría se diagnostican entre la tercera y quinta década siendo más frecuentes en mujeres. Las manifestaciones de la enfermedad son debidas al exceso de glucocorticoides, andrógenos y esteroides intermedios con actividad mineralocorticoidea.

La obesidad es la primera manifestación con una redistribución central de la grasa corporal. La atrofia de la piel es más evidente en la parte distal de brazos y piernas. La fragilidad del tejido conectivo dérmico predispone a la equimosis. También aparecen estrías cutáneas, plétora facial, hipertrichosis, hirsutismo, acantosis nigricans y predisposición a la infección con mala cicatrización de heridas como síntomas del hipercortisolismo.

La atrofia muscular, miopatía proximal, cansancio y adelgazamiento de las piernas también pueden encontrarse en estos pacientes. Los glucocorticoides promueven la eliminación de calcio renal e inhiben la absorción a nivel intestinal induciendo a un hiperparatiroidismo secundario y a un aumento de la reabsorción ósea. Muchos de estos pacientes presentan osteopenia en la columna lumbar y cabeza del fémur, siendo frecuentes las fracturas patológicas (93).

La intolerancia a la glucosa está presente en tres cuartas partes de estos pacientes mientras que la diabetes mellitus sólo en un 10-15% (167). Un incremento en la salida de la glucosa hepática, glucogenolisis muscular y la resistencia insulínica son los principales mecanismos.

La HTA es una de las manifestaciones precoces de la enfermedad y está presente en las tres cuartas partes de los pacientes. Aunque suele ser de carácter leve a veces puede ser más grave complicándose con hipertrofia ventricular izquierda y fallo cardíaco. La HTA conjuntamente con la diabetes mellitus, la resistencia insulínica y la hipercolesterolemia son factores de riesgo para la arterioesclerosis (46). El aumento de accidentes tromboembólicos en el periodo perioperatorio es atribuible al estado de hipercoagulabilidad de estos pacientes (106).

Los glucocorticoides tienen un efecto inhibitorio sobre la respuesta inflamatoria y la inmunidad celular, siendo propensos a infecciones comunes bacterianas y oportunistas (5). Son frecuentes la celulitis, abscesos perirectales, candidiasis mucocutánea y tiña versicolor, mientras que otras infecciones fúngicas diseminadas como la criptococosis, histoplasmosis etc... son menos frecuentes. Este estado de inmunodepresión puede hacer que el cuadro infeccioso curse sin fiebre o sin los signos inflamatorios típicos.

El hipercortisolismo inhibe la secreción de GnRH con lo que se altera la secreción de FSH y LH induciendo un hipogonadismo. También es frecuente ver trastornos de índole psiquiátrico como la depresión.

El diagnóstico de la Enfermedad de Cushing a veces puede resultar complejo; donde no sólo es necesario demostrar una ACTH plasmática elevada, sino que requiere estudios de RMN, estudios endocrinológicos dinámicos y a veces cateterización de los senos petrosos.

#### **5.4.3.4. Hipertiroidismo**

La primera vez que se describió un hipertiroidismo producido por un adenoma de hipófisis fue en 1970 (84). Es más frecuente entre la tercera y sexta década de la vida y predomina en mujeres. Los macroadenomas son más frecuentes (93%) y muchas veces la clínica es atribuible al efecto masa (74, 179). En la mayoría de pacientes hay un retraso en el diagnóstico del tumor de hipófisis como causa del hipertiroidismo, produciéndose una acción terapéutica hacia la tiroides, e, induciendo así un aumento en el tamaño y la agresividad del tumor hipofisario (74).

Los síntomas del hipertiroidismo incluyen nerviosismo, sudoración, intolerancia al calor, palpitaciones, fatiga, debilidad, incremento del apetito y pérdida de peso. En estos pacientes no hallamos características de la enfermedad de Graves.

El diagnóstico viene dado por unas hormonas tiroideas y TSH en plasma elevadas, aunque a veces la TSH plasmática puede ser normal (74).

### **5.5. Cirugía en los tumores de hipófisis**

#### **5.5.1. Abordajes transcraneales**

Habitualmente el abordaje de elección para los tumores de hipófisis es el transesfenoidal, éste permite llegar a la glándula de una forma más directa y menos invasiva, comparado con el abordaje transcraneal tiene menos riesgo de complicaciones y la recuperación visual es más rápida ya que no existe manipulación de los nervios ópticos y el quiasma. En determinadas situaciones el abordaje transesfenoidal está contraindicado o es insuficiente. Decimos que es insuficiente cuando no podemos conseguir una exéresis lo más completa

posible de la lesión, o bien no podemos conseguir una descompresión suficiente de la vía óptica.

La vía transcraneal es planteable en varias situaciones. La primera es cuando existe una duda sobre el origen de la lesión; la sospecha de que la lesión pueda ser un meningioma o bien un craneofaringioma nos haría optar hacia la craneotomía ya que muchas veces la exéresis suele ser más segura. Ocasionalmente en meningiomas o craneofaringiomas intrasellares nos podemos plantear una cirugía transesfenoidal; si bien es cierto que con las nuevas técnicas endoscópicas y los abordajes transesfenoidales ampliados cada vez hay más neurocirujanos que tratan estas lesiones por ésta vía. Una segunda situación es cuando la vía transesfenoidal ha fracasado y no se consigue el grado de resección deseado. Esto sucede en tumores muy fibróticos donde es muy difícil la manipulación y disección respecto del diafragma sellar o carótidas. Otras veces encontramos macroadenomas con una extensión suprasellar, anterior y lateral muy importante. La extensión por encima de la carótida o del nervio óptico hace que sea irreseccable. La extensión anterior también dificulta mucho la exéresis debido a que queda fuera del ángulo de visión, estos tumores suelen requerir abordajes ampliados al planum esfenoidal si se quieren abordar vía transesfenoidal. Finalmente, recidivas de algunos tumores con adherencias importantes al parénquima cerebral o algunos casos de tumores secretores pueden requerir abordajes combinados.

El objetivo de cualquier cirugía en este tipo de tumores es conseguir una resección completa de la lesión sin lesionar la glándula hipofisaria y mejorar los síntomas y signos producidos por el tumor sin causar morbilidad. Cuando se

trata de un tumor secretor la exéresis completa es fundamental para la curación, mientras que si es un tumor no secretor a veces no es necesario obtener una resección completa si el riesgo quirúrgico y anestésico para el paciente es alto. En estas circunstancias obtener una descompresión del quiasma es suficiente, y posteriormente se puede completar el tratamiento con radiocirugía.

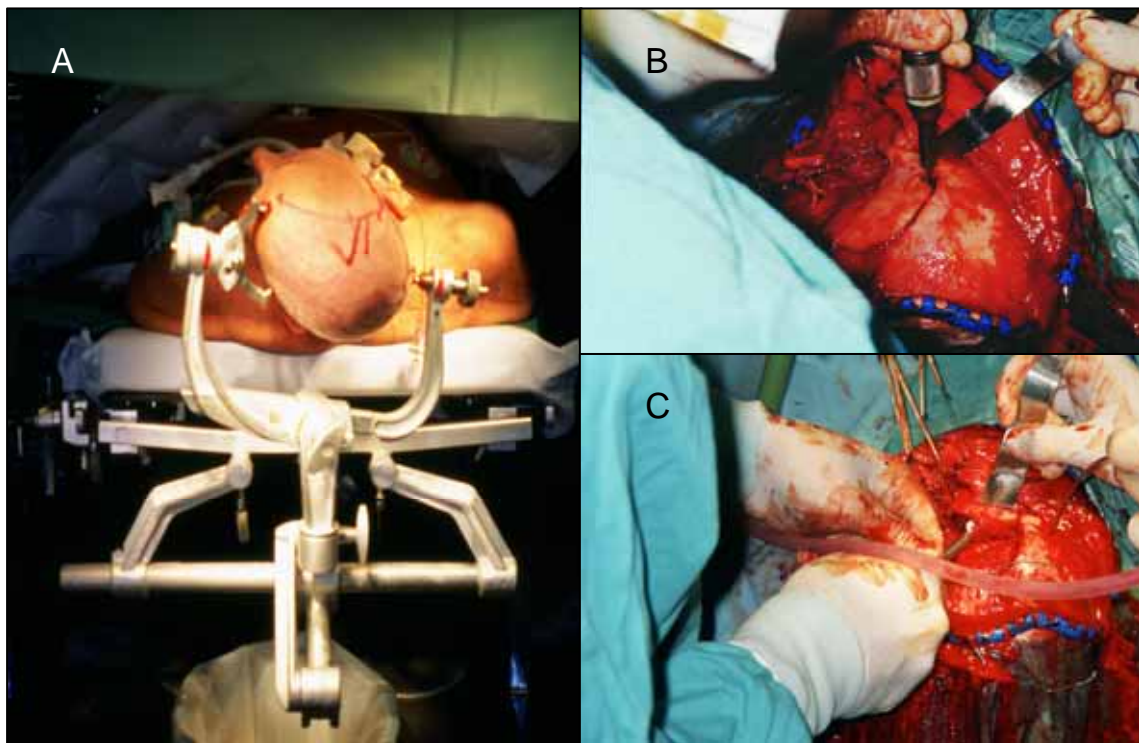
Los dos abordajes más frecuentemente utilizados son el pterional y el subfrontal. El pterional es un abordaje más lateral mientras que el subfrontal accede al tumor a través de la línea media.

#### **5.5.1.1. Abordaje pterional**

El abordaje pterional se realiza a través del pterion, permitiendo un corredor a través de la cisura de Silvio que nos facilita el acceso a las cisternas basales y a las arterias del polígono de Willis. Es la vía de acceso más corta a la región sellar y parasellar sin tener que lesionar parénquima cerebral normal. La primera decisión a tomar es analizar cual será el lado que se abordará. Optamos por el lado donde el nervio óptico está más dañado, ya que es el más sensible a la manipulación y el que tiene más riesgo de perder completamente la visión. Otro factor es la extensión lateral del tumor, es lógico pensar que abordaremos por el lado donde el tumor tenga más extensión.

Se coloca el paciente en decúbito supino con la cabeza rotada unos 15-20 grados hacia el lado contrario al del abordaje y unos 10 grados en hiperextensión. El objetivo es que el zigoma sea el punto más alto del campo quirúrgico. Se fija la cabeza al cabezal de Mayfield-Kees. La incisión se realiza por detrás de la línea del pelo desde 1cm por delante del trago hasta la línea

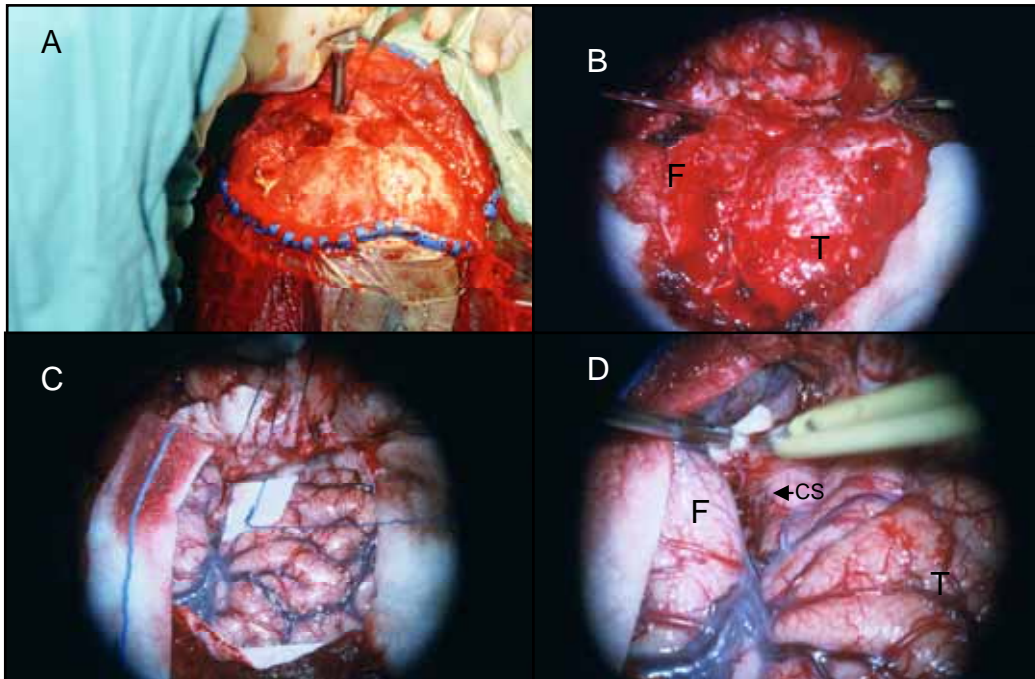
media. Se realiza una apertura por planos realizando una disección interfascial del músculo temporal para respetar la rama frontal del nervio facial. Posteriormente se realiza una craneotomía pterional y se abre la dura pediculada a la base craneal (Fig.5).



**Fig. 5.** Colocación clásica que se utiliza en el abordaje pterional y en la órbito-zigomática. Cabeza rotada unos 15 grados y extendida permitiendo que el zigoma sea el punto más alto del campo quirúrgico. **B.** Craneotomía órbito-zigomática en dos piezas, craneotomía del colgajo óseo frontal **C.** Craneotomía del techo y cara lateral de la órbita.

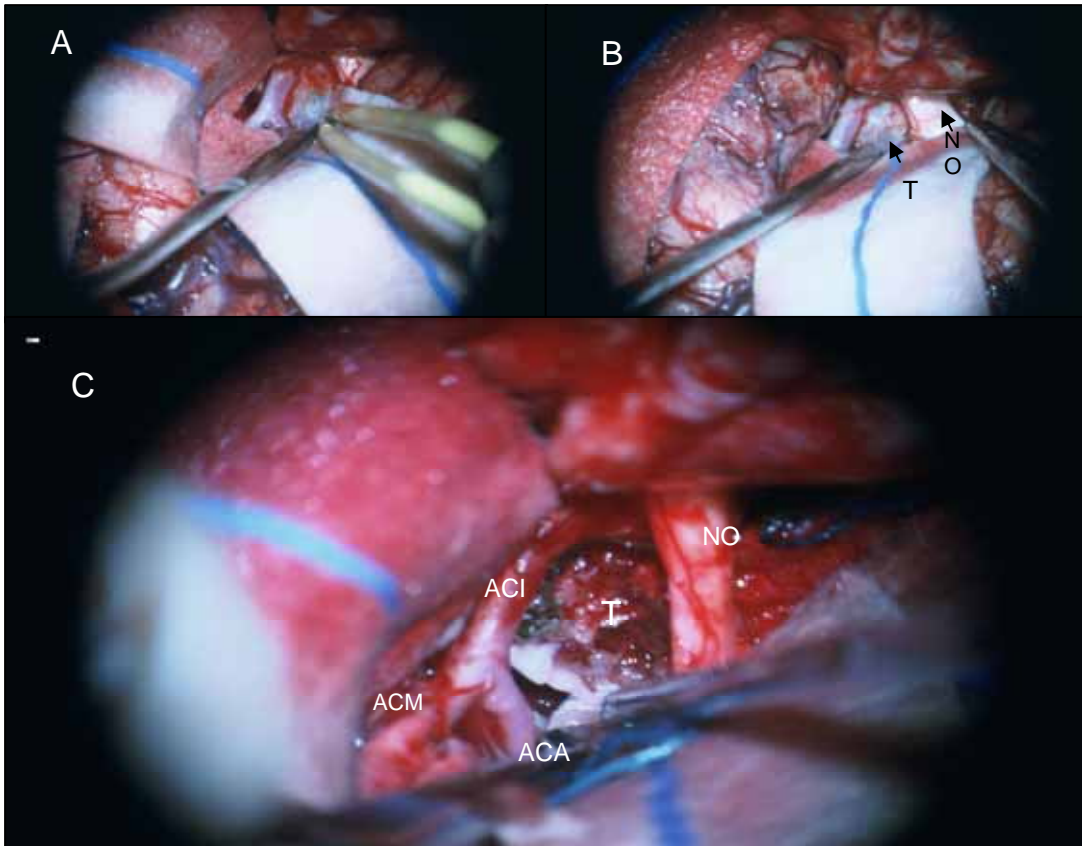
Se procede a la apertura de la cisura de Silvio y se localiza la arteria cerebral media, la cual se sigue hasta evidenciar la arteria carótida y medialmente el nervio óptico. Una vez localizadas las estructuras anteriores ya podemos proceder a la exéresis tumoral hasta localizar el nervio óptico y la carótida del otro lado (Fig. 6 y 7). Debemos prestar especial atención al contenido intrasellar del tumor y al tallo hipofisario e hipotálamo. Cualquier sangrado del

seno cavernoso se puede controlar con un packing de surgicel. Una vez realizada la exéresis se procede al cierre dural y de la craneotomía.



**Fig 6.** **A.**Craneotomía orbito-zigomática. El craneotomo está cortando la pared externa orbitaria. **B.** Exposición de la duramadre y la fascia orbitaria. **C.** Exposición de la Cisura Silvana. **D** Se inicia la apertura de la Cisura de Silvio para acceder a las estructuras sellares y parasellares.  
**CS.** Cisura de Silvio. **F.** Lóbulo frontal. **T.** Lóbulo temporal.





**Fig 7.** **A.** Apertura de la Cisura de Silvio. Se evidencia el tumor (T) y la arteria carótida interna (ACI) **B.** Exposición del N. óptico (NO). **C.** Exposición de la ACI y la arteria cerebral media (ACM) y arteria cerebral anterior (ACA) una vez resecado el tumor.

#### **5.5.1.2. Abordaje subfrontal**

El abordaje subfrontal se realiza mediante una craneotomía bifrontal media. Se realiza una incisión bicoronal y se exponen ambos frontales hasta los rebordes orbitarios. Se realiza una craneotomía bifrontal media que nos permite una mejor exposición de ambos lados de forma simultánea. La vía de acceso es por debajo de ambos lóbulos frontales, y encontramos ambos nervios olfatorios que intentaremos respetar ya que marcan el grado de retracción de los lóbulos frontales. El acceso hasta la región sellar es más largo que el pterional, pero es avascular, accediendo a la zona entre ambos nervios ópticos donde se inicia la resección tumoral, posteriormente lateralmente a

éstos encontramos las arterias carótidas y el resto del polígono de Willis. Aunque muchas veces la elección de un u otro abordaje viene dada por las preferencias del neurocirujano, este último se utilizaría en grandes tumores de localización subfrontal media.

Evidentemente existen actualmente variaciones de estos dos abordajes como pueden ser la craneotomía orbitozigomática (Fig. 5, 6) y el abordaje transbasal, Dichos abordajes son complejos y suelen ser utilizados en lesiones de extirpe meningiomatosa, craneofaringiomas y en tumores con unas características invasivas y de extensión importantes.

Ocasionalmente podemos realizar un abordaje combinado transcraneal y transesfenoidal.

#### **5.5.1.3. Complicaciones de los abordajes transcraneales**

Las complicaciones pueden ser las propias de cualquier craneotomía, son complicaciones generales e incluyen la infección, sangrado del lecho quirúrgico, epilepsia y fístula LCR; o bien complicaciones específicas de dichos abordajes como: lesión del lóbulo frontal, formación de un quiste a nivel del lóbulo frontal, anosmia, lesión del nervio óptico y otros pares craneales, lesión de arteria carótida interna, arteria cerebrales anteriores y arteria comunicante anterior, lesión hipotalámica, lesión hipofisaria, diabetes insípida y síndrome pierde sal.

#### **5.5.2. Abordaje transesfenoidales**

La indicación quirúrgica en un tumor de hipófisis dependerá de muchos factores que intentaremos resumir en este capítulo. Estos factores pueden ser

el tipo de tumor, el grado de invasión, la preferencia del paciente, su estado de base, la sintomatología y la evolución.

En los prolactinomas el tratamiento de elección es el médico. La bromocriptina y la carbergolina son eficaces tanto en la reducción tumoral como en el control de la prolactina en sangre. El problema del tratamiento médico es que los pacientes deben aceptarlo indefinidamente; en el caso que lo rehúsen, o bien aquellos que presenten mala tolerancia serán los candidatos a la cirugía. También son candidatos aquellos tumores que no responden al tratamiento, y aquellos que debutan con una apoplejía hipofisaria o con una fístula de LCR. Evidentemente en cuanto al tratamiento quirúrgico, cuanto más pequeño es el tumor más probabilidad de éxito. En los tumores invasivos con niveles de PRL muy altos la probabilidad de curación con cirugía es baja y es preferible iniciar tratamiento médico. La radioterapia sería una opción de segunda línea cuando la cirugía y el tratamiento médico han sido ineficaces o cuando el paciente no desea ninguno de los dos anteriores.

En la enfermedad de Cushing la cirugía es la primera opción de base e incluso está indicada cuando no se ha conseguido curación después de un primer intento. Fármacos como el ketoconazol y la radioterapia tienen su utilidad cuando ha fracasado la cirugía.

En la acromegalia la cirugía es el tratamiento de primera elección, si bien en determinados casos cuando el paciente no quiere operarse o en los macroadenomas invasivos donde la posibilidad de curación es baja está indicado realizar tratamiento con análogos de la somatostatina. En el resto de situaciones estos análogos se utilizan como segunda opción terapéutica. Finalmente, si no hay respuesta se realiza radioterapia o llegamos una tercera

línea farmacológica que cada vez es más utilizada como el pegvisomant (antagonistas de los receptores de GH). En todos estos pacientes con tumores secretores el objetivo es conseguir unos niveles hormonales normales (curación completa).

En los adenomas no secretores la cirugía es el tratamiento de elección. Aunque el objetivo es también la exéresis completa de la lesión, muchas veces en los grandes macroadenomas se consiguen exéresis incompletas. Los restos tumorales pueden ser seguidos, y cuando crecen se realiza tratamiento con radioterapia. En los grandes tumores lo más importante es conseguir una mejoría sintomática, lo que suele traducirse en una descompresión de los nervios ópticos.

La apoplejía hipofisaria es la única situación que requiere una cirugía de urgencias. La rápida evacuación del hematoma es clave para obtener una recuperación de la función endocrina y de la visión. Conjuntamente a la cirugía es fundamental conseguir una estabilidad endocrinológica e hidroelectrolítica.

La cirugía transesfenoidal tiene pocas contraindicaciones. Las principales contraindicaciones nacen de la necesidad de una anestesia general. La presencia de un loop medial en la carótida o posiciones anómalas de éstas protuyendo hacia el interior de la silla son otras contraindicaciones al procedimiento. Finalmente la sinusitis es una contraindicación relativa y cualquier endocrinopatía grave (insuficiencia adrenal aguda, Cushing o hipertiroidismo mal controlado) requieren primero un buen control hormonal.

### **5.5.2.1. Técnica operatoria microquirúrgica**

Todos los pacientes reciben una dosis de hidrocortisona previa a la cirugía y reciben profilaxis antibiótica durante la inducción anestésica. Las dos posiciones básicas son la de decúbito supino y la semisentada. La elección de una u otra depende del cirujano. Se puede fijar la cabeza con un cabezal de Mayfield-kees o bien apoyarla en un cabezal de herradura. Se prepara la radioescopia y se comprueba la correcta visualización de la silla turca (88). Las dos grandes variantes son el abordaje sublabial transeptal o bien transnasal-transeptal. Se utiliza un anestésico local con epinefrina a bajas dosis para conseguir vasoconstricción. Dicho anestésico en el abordaje sublabial se inyecta submucoso a nivel del tabique y del labio superior, no así en el transnasal donde no se inyecta en el labio superior.

#### ***Abordaje transnasal***

Se han descrito cuatro abordajes al seno esfenoidal. La mayoría de los cirujanos en la actualidad utilizan el transnasal o el sublabial. El transantral y el transmaxilar se utilizan más raramente y necesitan la presencia de un otorrinolaringólogo. La ventaja del transnasal es que no requiere incisión gingival y el plano de disección submucoso septal se consigue con más facilidad.

Una vez el paciente está preparado por el anesthesiólogo y colocado en la posición anteriormente descrita, se realiza una incisión de un centímetro a nivel de la columella en la unión de la mucosa septal con la piel. Con un disector se busca el plano entre la mucosa y el cartílago. Este plano se

prolonga hasta encontrar la lámina perpendicular etmoidal; a partir de aquí los dos procedimientos son idénticos.

### ***Abordaje sublabial***

Este abordaje fue el que describió Cushing y posteriormente popularizaron Guiot y Hardy. Las ventajas respecto al anterior son que permite una mayor apertura del especulum. Se realiza una incisión bilateral de canino a canino. Se localiza el plano subperióstico hasta llegar a los orificios piriformes que se agrandan con la pinza Kerrison. Se localiza la unión inferomedial entre el cartílago septal y el vómer, y se procede igual que en el anterior abordaje hasta la lámina perpendicular del etmoides.

### ***Fase esfenoidal y acceso sellar***

Una vez localizada la lámina perpendicular etmoidal se prosigue la disección hasta el rostrum esfenoidal, entonces es cuando se procede a introducir el especulum. La apertura de éste se realizará fuera del seno esfenoidal par no producir una fractura de la base craneal. Esta maniobra produce una luxación de todo el tabique obteniendo una exposición bilateral del rostrum. En este tiempo quirúrgico es cuando se introduce el microscopio. Se procede a la apertura del seno esfenoidal mediante escoplo y martillo y/o pinza de Kerrison o fresa. Se retira toda la mucosa del seno esfenoidal. Una vez identificado el suelo sellar se abre mediante una fresa y/o pinza de Kerrison. Se abre la duramadre en cruz y se procede a la resección del tumor de hipófisis mediante aspiradores, legras y disectores.

### ***Fase de cierre***

Una vez finalizada la resección tumoral y comprobar que la hemostasia ha sido completa, se realiza un packing con grasa suprapúbica y un sellado en el que se utilizan desde una malla de titanio a hueso de tabique o plastia dural. Se asegura el cierre hermético con cola biológica (Bioglue®, Tissucol®). Se recoloca el tabique y se cierra la mucosa con sutura reabsorbible de tres ceros. Se coloca un taponamiento con Merocel,® en cada fosa nasal que se retira entre, el primer y tercer día postoperatorio.

### ***Complicaciones***

Las dividiremos en intraoperatorias y postoperatorias. Las complicaciones intraoperatorias durante el abordaje pueden producirse por desorientación abriéndose inadvertidamente el planum esfenoidale o el clivus. La utilización de radioescopia intraoperatoria o sistemas de neuronavegación ayudan a la orientación durante el abordaje. Una vez introducido el especulum, éste se deja colocado fuera del seno esfenoidal. La colocación y apertura dentro del seno esfenoidal puede inducir a una fractura de la base craneal con lesión de los nervios ópticos.

Durante la resección del tumor puede producirse sangrado por apertura del seno cavernoso, que suele ceder mediante compresión con Surgicel,®, Avietne,®, etc... La compresión excesiva puede llevar a la lesión de algún par craneal. Otras causas de hemorragia son la lesión de alguna rama que nutre al tumor, ya que provienen directamente de la arteria carótida. La lesión de la arteria carótida es una de las complicaciones más graves y es causa de mortalidad intraoperatoria. En esta situación lo ideal es realizar un packing y

hacer una arteriografía al paciente para descartar el pseudoaneurisma y tratarlo. Otra complicación es la ceguera por lesión de las arterias perforantes que nutren el quiasma. La lesión de estas arterias se produciría cuando hay un intento de disección de la parte superior de la cápsula tumoral respecto al quiasma. La complicación más frecuente es la fístula de LCR(15) por disrupción del diafragma sellar. Un buen cierre con grasa, plastias durales, flap de mucosa y colas biológicas suelen ser suficiente.

Un segundo grupo de complicaciones son las postoperatorias. Las más frecuentes y peligrosas suelen ser por déficit hormonal. Una mala cobertura con mineralocorticoides puede inducir a una insuficiencia suprarrenal. Es fundamental obtener un balance hidroelectrolítico dado el riesgo de poliuria e hiponatremia que se produciría por un déficit de ADH. Otras complicaciones son la meningitis, sinusitis, infección de la herida, deformidad de silla de montar de la nariz, perforación de tabique nasal, hipoestesia del labio superior, necrosis de la raíz dental y finalmente una fístula de LCR que se haga evidente durante el periodo postoperatorio.

#### **5.5.2.2. Abordaje transesfenoidal endoscópico**

Las indicaciones quirúrgicas del abordaje transesfenoidal endoscópico son las mismas que para el abordaje trasnesfenoidal convencional ya comentadas con anterioridad. La endoscopia es especialmente útil en casos de abordaje trasnesfenoidal, en el que se prevea una segunda intervención ya que respeta perfectamente la anatomía nasal. En niños, personas mayores o en personas debilitadas por su enfermedad de base, la endoscopia está indicada por la mínima invasividad de la técnica, la rápida recuperación y la



ausencia de taponamiento nasal que disminuye las molestias respiratorias posteriores.

La técnica que describiré es la utilizada por el Dr. Cappabianca (49). El paciente bajo anestesia general se coloca en posición supina con la cabeza flexionada 10 grados y apoyada en un cabezal de herradura.

### ***Fase nasal***

Se utiliza un endoscopio rígido que es introducido a través de la fosa nasal escogida. Las primeras estructuras identificadas son medialmente el tabique nasal y lateralmente el cornete inferior. El endoscopio se dirige por el suelo de la cavidad nasal hasta encontrar la coana que es un punto fundamental en la orientación durante esta primera fase. El límite medial de la coana es el vómer que nos confirma que estamos en la línea media, mientras que el límite superior es el borde inferior del seno esfenoidal. Dirigiendo el endoscopio hacia arriba justo por encima del cornete inferior encontramos el cornete superior, que es desplazado ligeramente lateral para ganar espacio entre el cornete y el tabique. Para luxar el cornete utilizamos una torunda impregnada de anestésico con adrenalina diluida a 1:100000. Una vez creado este espacio, a 1,5 cm por encima de la coana encontramos el receso esfeno-etmoidal donde se sitúa el ostium esfenoidal que nos servirá para entrar en el interior del seno esfenoidal.

### ***Fase esfenoidal***

Una vez localizado el seno esfenoidal se procede a coagular el receso esfeno-etmoidal. Con una fresa separaremos la unión del septum nasal con el

rostrum del seno esfenoidal. Una vez realizada la apertura a nivel del ostium comunicaremos los dos ostiums (uno de cada lado) y crearemos una apertura anterior por donde trabajaremos. Con el seno abierto podremos identificar algún septum intrasinusal. La visualización de la anatomía dependerá del grado de pneumatización del seno esfenoidal. Las estructuras reconocibles son la silla turca en el centro del campo, por encima el planum esfenoidal, a ambos lados las prominencias carotídeas y las prominencias ópticas superolateralmente. Entre estas dos últimas estructuras está el receso óptico-carotídeo. Finalmente hacia caudalmente encontramos el clivus. Hasta esta fase trabajamos con el endoscopio en la mano no dominante y libre de movimiento.

### ***Fase sellar***

Durante esta fase fijaremos el endoscopio de 0 grados y de 30cm de longitud a un brazo articulado, con la idea de que el neurocirujano pueda trabajar con ambas manos. Existen variaciones de la técnica donde el ayudante lleva el endoscopio por una fosa nasal y el cirujano trabaja con ambas manos por la otra fosa. La fase sellar es idéntica a la fase microquirúrgica que se ha explicado con anterioridad. Igualmente la fase de cierre es idéntica a la de la técnica estándar.

Tanto en la técnica microquirúrgica como en la endoscópica existen variaciones de la exposición normal. Dichos abordajes, denominados abordajes transesfenoidales endoscópicos extendidos nos permiten acceso al clivus, al planum esfenoidal, o al seno cavernoso. Se utilizan en macroadenomas con extensiones parasellares muy importantes o en tumores de la base craneal.

Los abordajes transesfenoidales extendidos descritos son: transesfenoetmoidal (126), transmaxiloesfenoidal (62), transmaxilar (168), transmaxilar-transnasal (154), extradural extranasal combinado con transmaxilar transesfenoidal (168) y el endoscópico etmoido-pterygo-esfenoidal (63).



## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***6.1. Diseño de la investigación***

Estudio prospectivo no randomizado.

### ***6.2. Sujetos del Estudio***

#### ***Población base del estudio.***

Analizamos 50 pacientes consecutivos, hombres (27) y mujeres (23) entre 19 y 80 años de edad (media 48.02), que fueron hospitalizados entre 2002 y 2006 en el hospital de la Vall d'Hebrón de Barcelona. La mayoría de los pacientes (42 individuos) presentaban un macroadenoma, mientras que 8 fueron intervenidos quirúrgicamente de un microadenoma hipofisario. El seguimiento fue de 1 año.

### ***6.3. Muestra***

El tamaño muestral se justifica dado que se trata de una serie de un solo centro y neurocirujano, en una enfermedad de baja incidencia. Dicha situación ofrece una mayor coherencia interna, pero impide obtener un tamaño muestral mayor.

La aparición de un éxitus en el grupo de pacientes intervenidos con la técnica clásica, con la consiguiente falta de información en algunas de las variables del estudio para ese paciente en concreto, hizo que eliminásemos consecuentemente esa observación de la base de datos del estudio.

## **6.4. Variables**

### **6.4.1. Estudio preoperatorio**

Todos los pacientes fueron evaluados según criterios clínicos, radiológicos, y endocrinológicos. Clínicamente se diferenciaron los pacientes con debut clínico agudo o subagudo (apoplejía hipofisaria) de los pacientes con sintomatología neurológica y/o endocrina más insidiosa. En todos los casos se realizaron campimetrías computerizadas SITA 24-2 para definir el grado de afectación del campo visual. Endocrinológicamente se evaluó la integridad del eje hipotálamo-hipofisario mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de FSH, LH, ACTH, cortisol plasmático, GH, Prolactina, TSH, T4 libre, estradiol (mujeres) y testosterona (hombres).

El estudio neurorradiológico incluyó en todos los casos un TC helicoidal de las fosas nasales y una RM cerebral de 1.5 T. En la RMN se evaluó la invasión del seno cavernoso de acuerdo con la clasificación de Knosp et al. (116). Estos autores proponen la clasificación de los tumores que invaden el seno cavernoso en cinco grados (0,1, 2, 3 y 4) de acuerdo con los siguientes criterios:

**Grado 0:** el tumor no invade el seno cavernoso. Todas las estructuras anatómicas intracavernosas están preservadas. El tumor no sobrepasa la línea tangencial que une la pared medial de la arteria carótida interna supracavernosa con la arteria carótida interna intracavernosa (Fig 7).

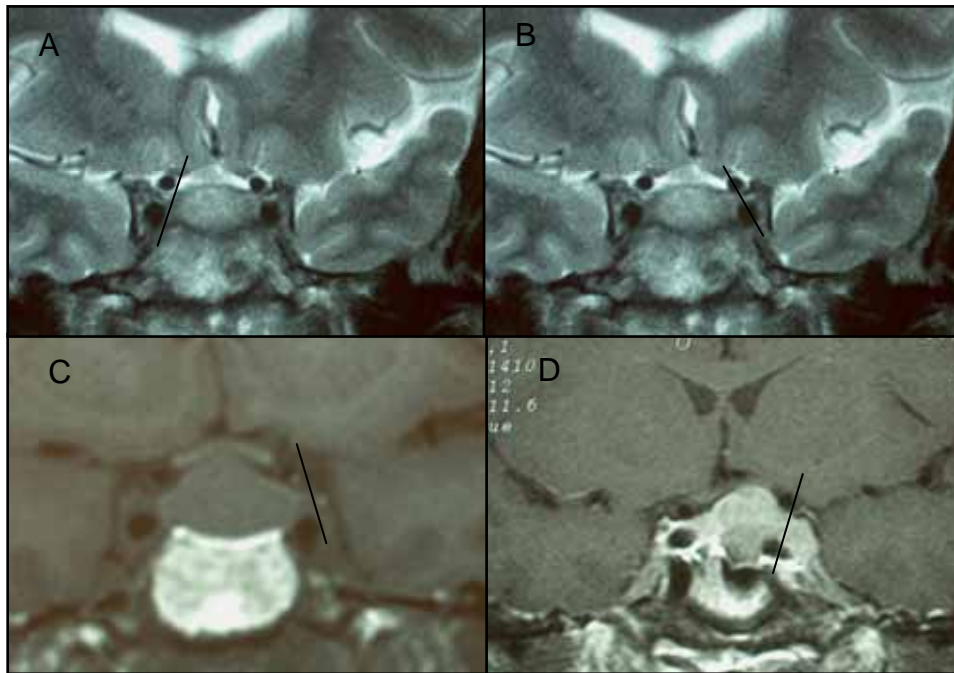
**Grado 1:** el tumor sobrepasa la tangente medial (definida como la tangente que une los dos bordes mediales de la carótida supra e intracavernosa) pero no

sobrepasa la línea tangencial que une los dos centros de la carótida supra e intracavernosa. Los compartimentos venosos superior e inferior pueden estar obstruidos según el crecimiento de la lesión sea en sentido superior o inferior respectivamente (Fig 7).

**Grado 2:** Se caracteriza porque el tumor se extiende por detrás de la línea intercarotídea, sin sobrepasar la tangente lateral de la carótida intrasupracavernosa.

**Grado 3:** el tumor se extiende lateralmente a la línea tangencial lateral que une la porción carotídea supracavernosa con la intracavernosa. Los compartimentos venosos medial, superior e inferior suelen estar parcial o completamente obstruidos (Fig 7).

**Grado 4:** se caracteriza porque la carótida está totalmente englobada por el tumor, estando todos los compartimentos venosos obliterados (Fig 7).



**Fig 7. A.** Grado 0 Knosp. **B.** Grado 1 de Knosp. **C.** Grado 3 Knosp. **D.** Grado 4 Knosp.

#### **6.4.2. Descripción del abordaje transesfenoidal microquirúrgico**

Con el paciente en decúbito supino, se realiza una incisión sublabial media y una disección unilateral de la mucosa del tabique nasal. A continuación, se procede a luxar el tabique nasal y se abre el rostrum esfenoidal. Una vez abierto el seno esfenoidal y reseca la mucosa, se procede a la apertura del suelo de la silla turca hasta visualizar las dos prominencias carotídeas. Se practica una apertura dural en cruz y se procede a la exéresis mediante aspiración y curetaje del tumor. Consideramos fundamental la adecuada exposición lateral de la silla turca para permitir así el curetaje lateral y el acceso al interior de los senos cavernosos invadidos. Los sangrados del seno cavernoso se controlan habitualmente con facilidad mediante taponamiento con celulosa oxidada (Surgicel® Ethicon®Sarl, Suiza).



Una vez terminada la exéresis del tumor se procede al relleno de la cavidad con grasa subcutánea y pegamento de fibrina (Tissucol<sup>®</sup>, Baxter)

#### **6.4.3. Descripción abordaje transesfenoidal endoscópico**

Existen dos grandes variaciones en la cirugía endoscópica. La primera es la cirugía endoscópica pura (a la cual nos referimos) que consiste en realizar toda la cirugía con endoscopio sin ayuda de la microcirugía. La segunda, es la microcirugía asistida por endoscopia, que consiste en realizar la mayoría de la cirugía con el microscopio y ayudarse por el endoscopio cuando se precisa visualizar zonas que puedan quedar ocultas.

En nuestro centro utilizamos la técnica descrita inicialmente por Jho y Carrau (108) y posteriormente por Cappabianca. Se coloca el paciente en posición semisentada (elevación del tronco 20°) con la cabeza apoyada en un cabezal de herradura (Fig 8 y 9). En nuestros comienzos no utilizábamos sistemas de neuronavegación o radioescopia. Únicamente se dejaba preparada la radioescopia en las reintervenciones y se utilizaba si perdíamos las referencias anatómicas. En la actualidad ya hemos empezado a utilizar los sistemas de neuronavegación de forma sistemática Fig (8,9 y 10).

Antes de empezar siempre se realiza una exploración de ambas fosas nasales, y se escoge aquella que es más amplia y nos facilita el abordaje durante la cirugía. Si ambas fosas son iguales, dependerá de la extensión tumoral siguiendo los preceptos de de Divitiis y Cappabianca (49) . Si el tumor se extiende hacia el seno esfenoidal o hacia la parte antero-inferior del seno cavernoso utilizamos la fosa nasal ipsilateral a la extensión; cuando el tumor

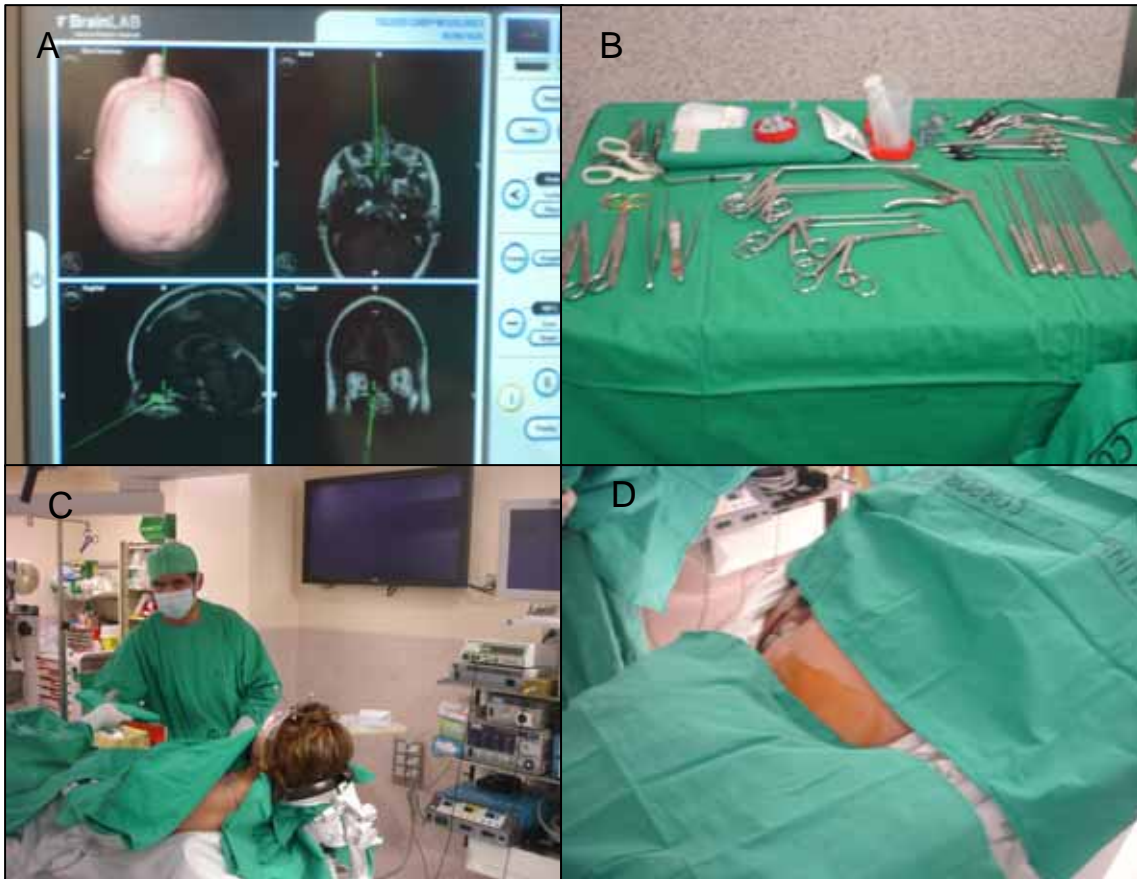
invade medialmente el seno o tiene una extensión suprasellar claramente asimétrica se utiliza la fosa nasal contra lateral.



**Fig 8.** Colocación de la estrella que sirve de referencia en el registro y durante la cirugía por el neuronavegador. **B.** Protección de los ojos para evitar que entren en contacto con sustancias irritativas. **C.** Muestra de la cabeza una vez entallada. **D.** Se evidencia como queda el quirófano, con el monitor (M) en frente del cirujano por el que saldrá la imagen del endoscopio, el neuronavegador consta de un monitor propio y una cámara que registra. Todo quedará en frente del cirujano.



**Fig 9.** Colocación de la paciente, la cabeza está apoyada al cabezal de herradura y con el tronco elevado 20 grados. **B.** Una vez colocada la cabeza se procede al registro de la paciente en el neuronavegador con el scanning facial **C.**Una vez registrada la paciente con el puntero se comprueba el correcto funcionamiento y registro. **D.** Imagen que da el monitor del neuronavegador. La línea verde indica la posición del puntero en la cabeza de la paciente.



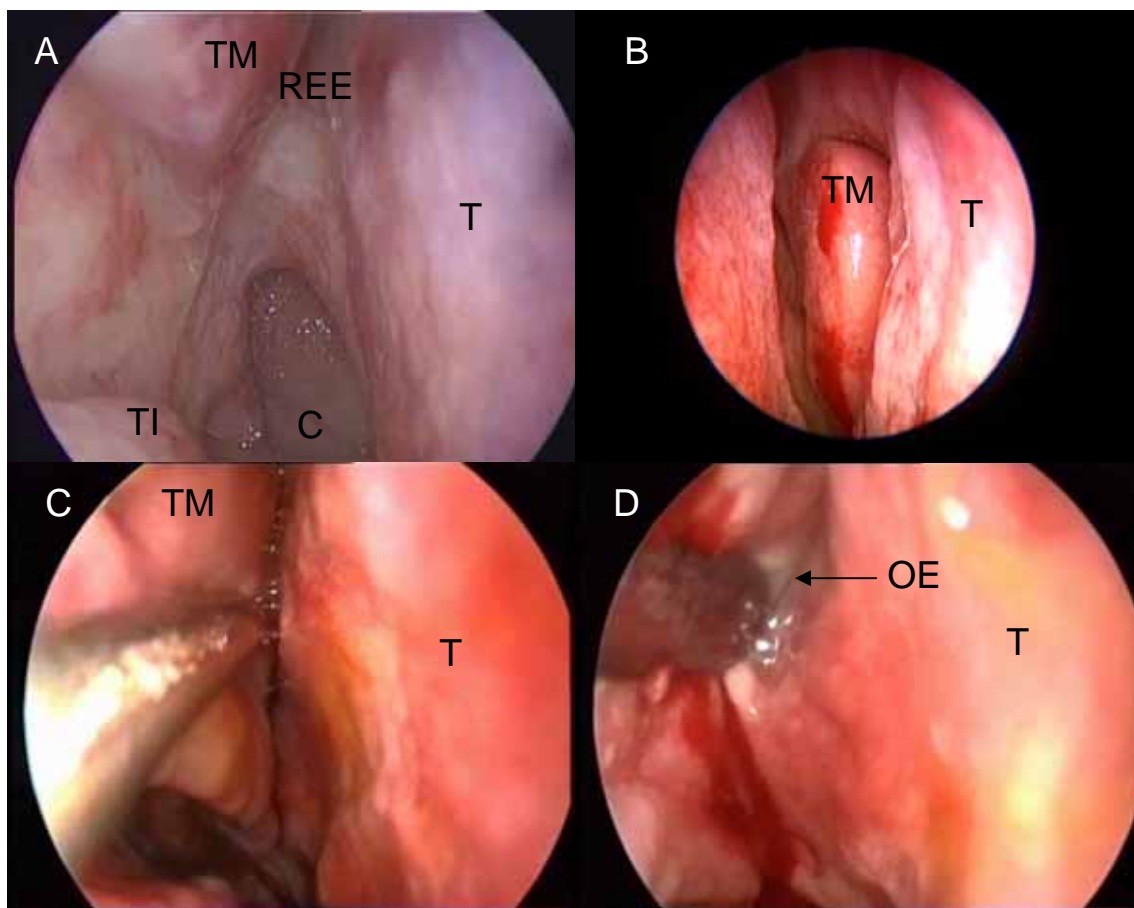
**Fig 10.** Imagen del neuronavegador dando las referencias en los tres planos de la RMN. **B.** Mesa del instrumental quirúrgico. **C.** Entallaje de la paciente. **D.** Se deja preparado el campo quirúrgico de la zona suprapúbica para la extracción de la grasa si fuera necesario.

Aplicamos lentinas empapadas con anestésico local (tetracaína) sobre la mucosa del cornete medio y el tabique nasal. El objetivo de esta maniobra es hacer hemostasia y provocar una vasoconstricción que nos permite visualizar mejor la cara externa del cornete medio, el receso esfeno-etmoidal y el ostium esfenoidal. Este primer tiempo quirúrgico se inicia con un endoscopio de 0° que el cirujano maneja con la mano no dominante, mientras que con la mano dominante maneja los instrumentos (Fig 11).



**Fig 11. A.** Colocación en quirófano. El cirujano principal al lado derecho del paciente, el ayudante al otro lado y la instrumentista detrás. **B.** Disposición del quirófano con la pantalla y el neuronavegador. Obsrvar como el Neurocirujano sujeta el endoscopio. **C.** Fijación del endoscopio al brazo rígido permitiendo al neurocirujano trabajar con ambas manos. **D.** Introducción del endoscopio y un instrumento por la fosa nasal.

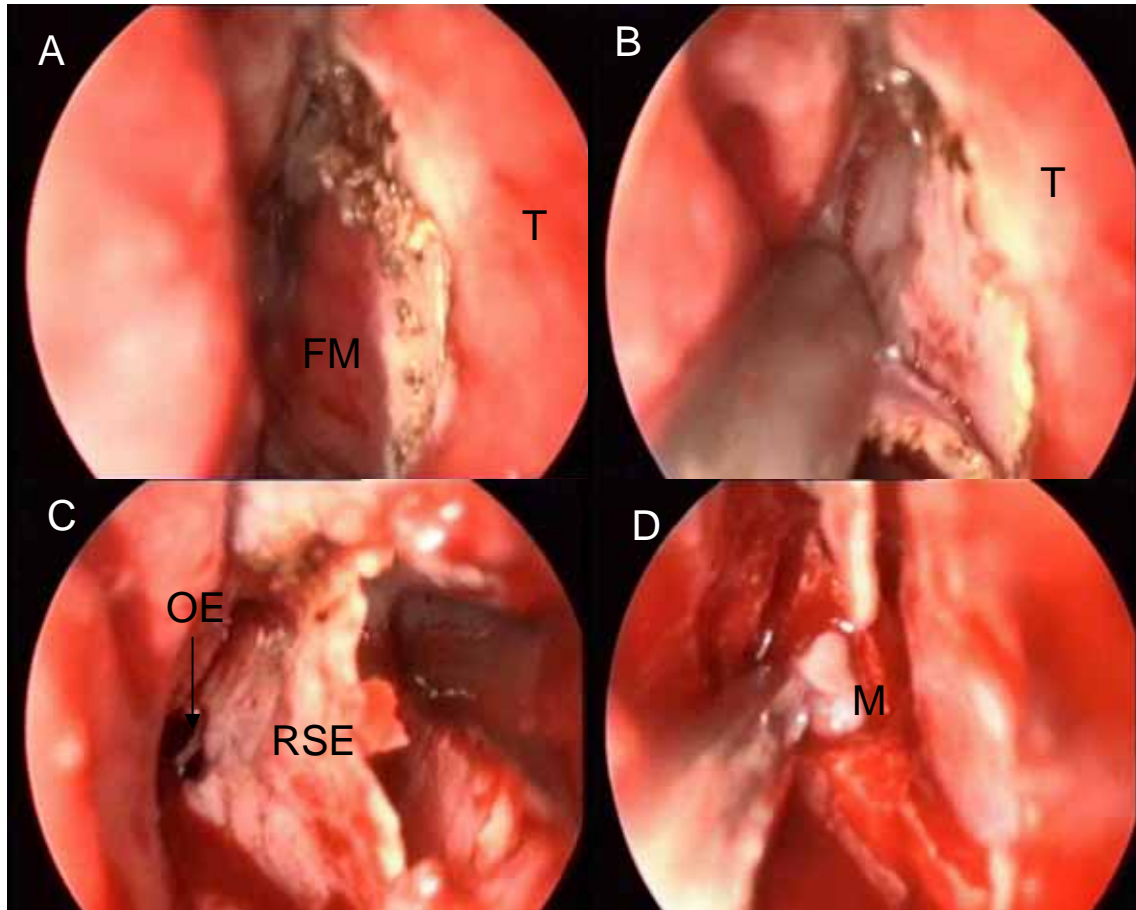
En esta fase la coana, el cornete inferior y el cornete medio son las referencias anatómicas a tener en cuenta. Posteriormente se luxa el cornete medio hasta localizar el ostium del seno esfenoidal. Nuestra experiencia nos dice que no siempre es visible, y muchas veces está recubierto de mucosa. Dicho ostium se localiza a nivel del receso esfeno-etmoidal, 1,5cm por encima del borde superior de la coana. Cuando el seno no es visible, con el mismo aspirador, practicar una ligera presión sobre la zona puede ser muy útil para localizarlo ya que la mucosa se rompe fácilmente y penetramos en el interior del seno esfenoidal (Fig 12).



**Fig. 12.** Fosa nasal izquierda, la coana (C) se utiliza de referencia a 1,5cm de su borde superior se encuentra el receso eseno-etmoidal (REE) donde se localiza el ostium del seno esfenoidal (OE). **B.** Vemos como se localiza el cornete medio (TM). **C.** Se luxa el cornete medio para ganar espacio entre este y el tabique nasal (T). **D.** Se localiza el ostium esfenoidal. **TI.** Cornete inferior.

A continuación, se procede a la apertura del seno esfenoidal. Esta fase, nosotros la iniciamos realizando con el coagulado monopolar un flap de mucosa de un centímetro en la parte posterior del tabique nasal. Con el disector despegamos esta mucosa que se continúa con la mucosa de la cara anterior del rostrum esfenoidal y la desplazamos en conjunto hacia abajo, esta maniobra nos permite evitar la arteria esfenopalatina y su rotura. Una vez expuesto este centímetro posterior del tabique, con el disector despegamos la mucosa del otro lado y procedemos a la apertura del seno esfenoidal. La exéresis de esta parte posterior del tabique, en nuestra opinión, permite una

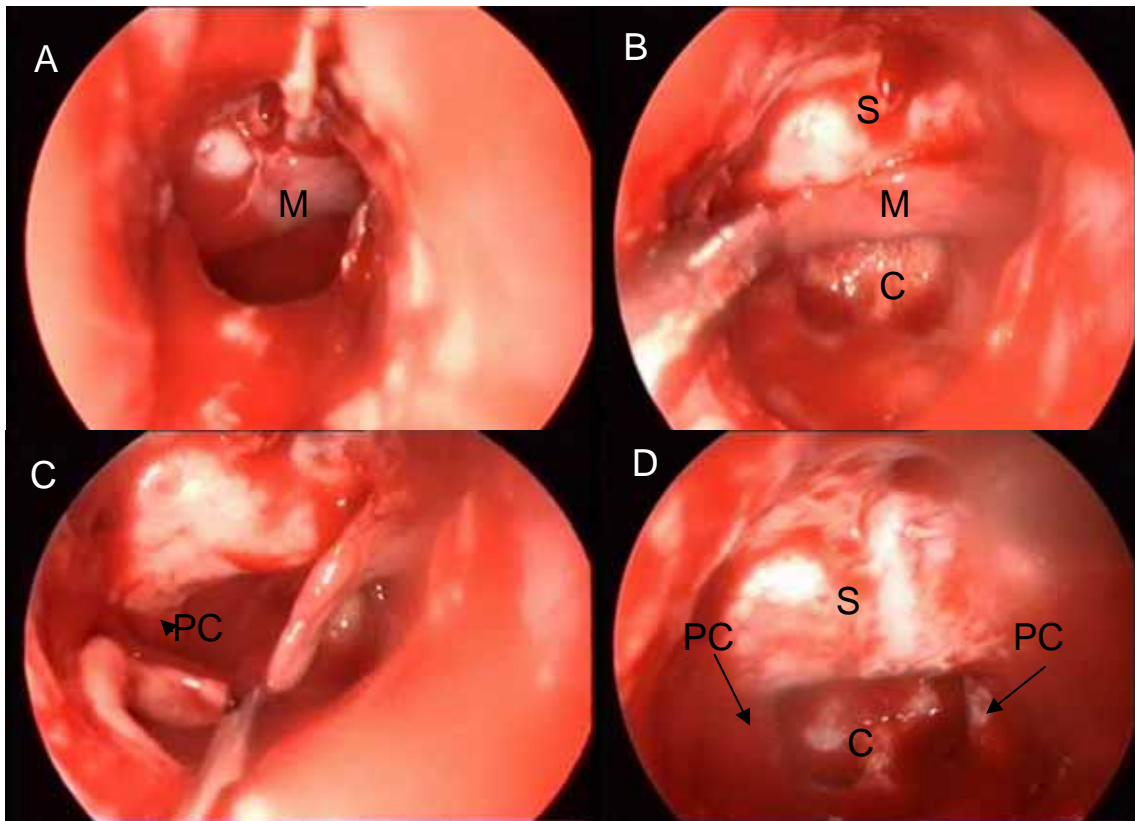
mayor facilidad en la maniobrabilidad de los instrumentos, siendo esto importante cuando se trata de las primeras cirugías, así como un abordaje por ambas fosas nasales si es necesario (Fig 13).



**Fig 13.** A. Fosa nasal izquierda, se realiza un flap de mucosa del tabique (FM). B. Disección del flap respecto del hueso del tabique. C. Exposición del rostrum del seno esfenoidal (RSE) D. Exéresis del rostrum, mostrando la mucosa del interior del seno (M).

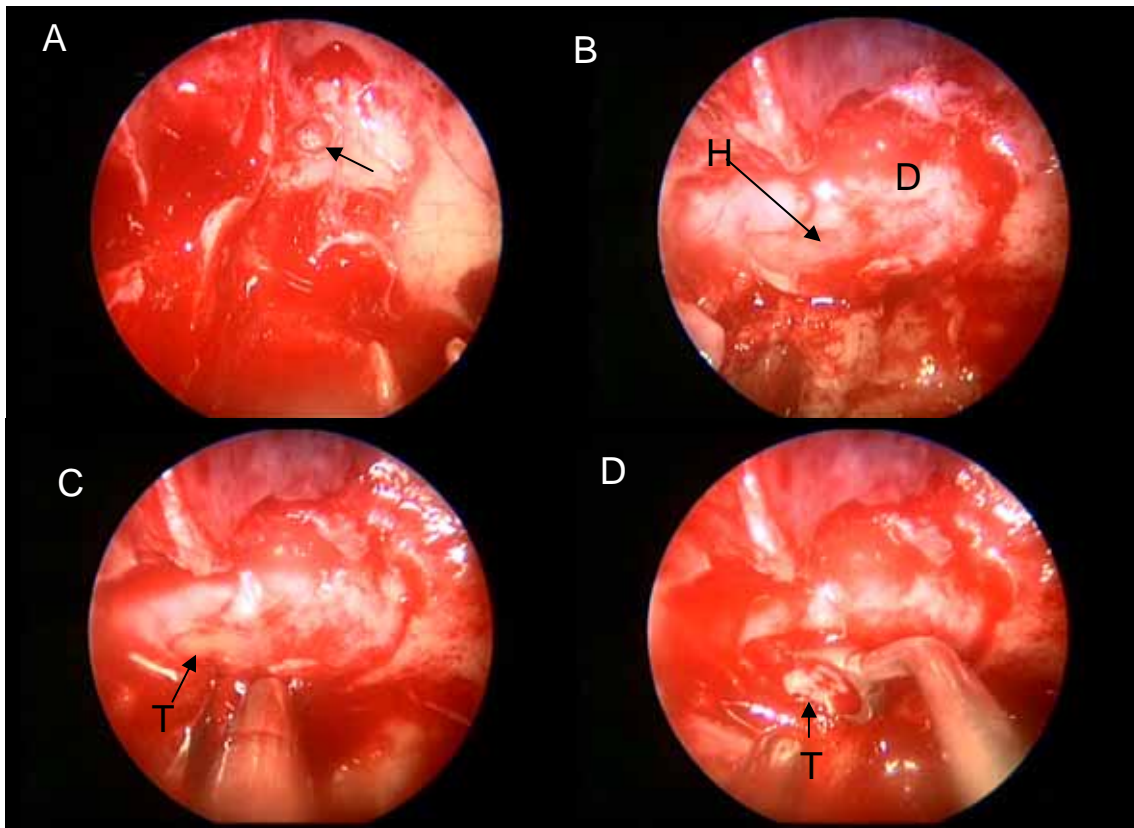
Una vez abierto el seno esfenoidal es importante obtener una visualización de la silla, prominencias carotídeas, receso óptico-carotídeo, prominencias ópticas y planum esfenoidal. Las citadas estructuras no siempre son evidentes ya que dependen del grado de pneumatización del seno. Se expone el suelo de la silla turca, se fija el endoscopio a un brazo articulado y se procede a la apertura del mismo mediante fresa y pinzas Kerrison (Fig 13).

Esta parte es muy parecida a la técnica microquirúrgica clásica. Se procede a la apertura de la duramadre sellar en cruz y a la exéresis del tumor (Fig 14).



**Fig 13.** **A.** Imagen del interior del seno esfenoidal con la mucosa del seno (M). **B.** Visualización del suelo sellar (S) y el clivus (C). **C.** Exéresis de la mucosa del seno **D.** Se muestra el suelo sellar, el clivus y ambas prominencias carotídeas (PC).

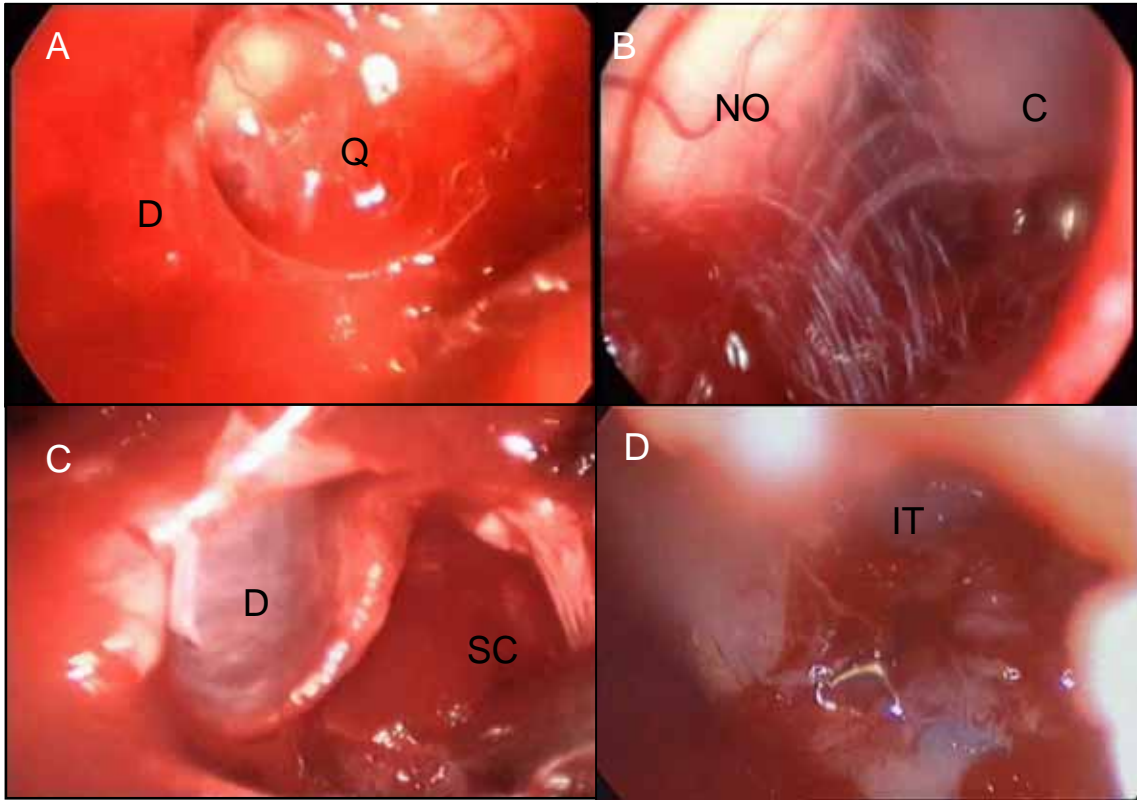




**Fig 14** A. Agujero en el suelo sellar realizado por una fresa (flecha). B. Una vez se ha fresado todo el suelo sellar, se ve la duramadre ya abierta (D), con la glándula hipofisaria (H) subyacente. C. Se empieza a mostrar el tumor (T) D. Exéresis del tumor con legra.

Es importante no trabajar muy cerca del endoscopio por el riesgo de que éste dificulte la maniobrabilidad del resto de instrumentos. Muchos autores utilizan sistemas de irrigación que limpian la óptica. Nosotros inicialmente los utilizábamos, actualmente preferimos no hacerlo ya que observamos que nos distorsiona la imagen debido a que durante un tiempo van cayendo pequeñas gotas sobre la lente. Cuando necesitamos irrigación usamos una jeringa con suero. En esta fase es muy importante la coordinación del cirujano con el ayudante; mantenemos siempre un aspirador en el campo para que el sangrado no nos manche la lente del endoscopio. Si ésta se mancha preferimos sacar el endoscopio y limpiarlo fuera, dejando la vaina sujeta al brazo (como una guía), y manteniendo el aspirador en el campo sin moverlo a ciegas. Una vez realizada la exéresis tumoral según los conceptos clásicos en

cirugía de hipófisis, se realiza una comprobación del interior de la silla con los endoscopios recto y angulado a 30° que nos permiten buscar restos tumorales que puedan pasar desapercibidos (Fig 15).



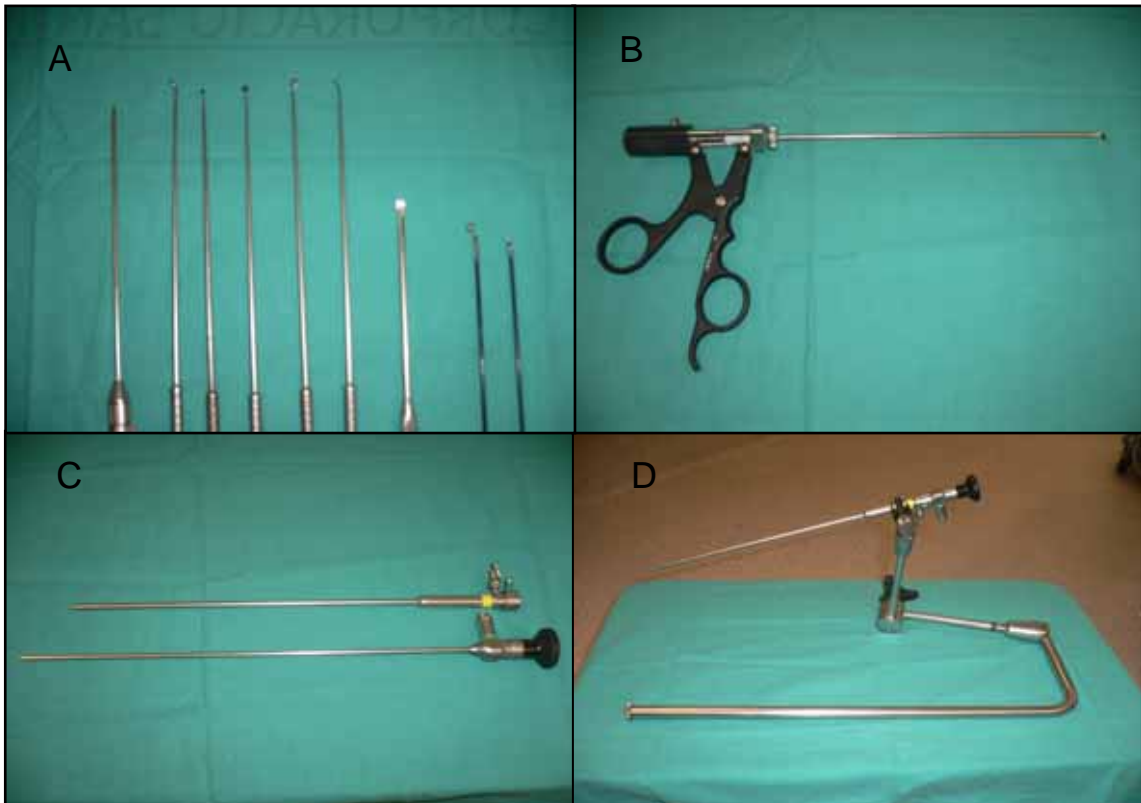
**Fig 15.** **A.** Exploración intrasellar, se evidencia el quiasma (Q) a través de un agujero en el diafragma (D) **B.** Diafragma con hipófisis y la pared medial del seno cavernoso. **C.** Zona de inserción del tumor en el diafragma.

El tiempo quirúrgico de sellado consiste en la colocación de grasa suprapúbica y cola biológica en todas las cirugías de macroadenomas. En microadenomas sólo cuando se ha producido salida de LCR. Se realiza una maniobra de Valsava para evidenciar el sellado hermético y se recoloca el flap de mucosa del tabique. Volvemos el cornete a su posición normal, y no utilizamos taponamiento nasal si no hay ningún sangrado anómalo.

#### **6.4.4. Material endoscópico**

Como en la mayoría de las cirugías, la tecnología ha permitido mejorar la instrumentación y por consiguiente el manejo y pronóstico de nuestros pacientes. Procederemos a realizar una descripción del material endoscópico que se utiliza en cada fase de la cirugía.

Los endoscopios utilizados son endoscopios rígidos de 4mm de diámetro, y pueden ser de 18 o 30cm de longitud, con una angulación de la óptica de 0, 30 ó 45 grados. La utilización de los endoscopios de 18 o 30cm varía según los autores. En mi experiencia también ha ido variando principalmente por motivos de infraestructura. Al principio utilizaba los endoscopios cortos durante la fase nasal y esfenoidal. En esta fase el endoscopio es llevado por el mismo cirujano en la mano no dominante y posteriormente cuando el endoscopio se fija a un brazo articulado (fase sellar) se utiliza el de 30cm. En los últimos casos en el H. Clínic sólo utilizamos el endoscopio largo por el motivo explicado anteriormente. Cada endoscopio tiene una vaina por la que se introduce, que se conecta a un sistema de irrigación y permite limpiar la óptica sin tener que retirar el endoscopio del campo. Podemos conectar este sistema de irrigación a una bomba de infusión o bien a un sistema más sencillo que consiste en una jeringa conectada a una bolsa de suero fisiológico. Este último es el sistema que nosotros empleamos, ya que nos parece más fácil y efectivo (Fig 17).



**Fig. 17.** Disectores **B.** Pinza bipolar. **C.** Endoscopio de 30 cm y 0 grados. **D.** Endoscopio fijado al brazo articulado.

El equipo de endoscopio es lo que comprende la fuente de luz, el monitor, la vídeo cámara y la grabadora de DVD. Para facilitar la ergonomía del quirófano todo esto se coloca en una misma torre. La fuente de luz que se utiliza es de Xenon, que posee unas características espectrales parecidas a las de la luz solar. Presenta una temperatura de 6000 Kelvin, que es aproximadamente la temperatura que existe en la superficie solar, siendo la responsable de la emisión de la luz visible. Debido a que tiene un mayor componente de grises y azules, esta iluminación es más blanca que la de la luz halógena. Se utiliza una potencia de 300 Watts. Otra característica importante es que tiene un calor de dispersión muy bajo con lo que se reduce el riesgo de

lesión de las estructuras neurovasculares. La fuente de luz conecta con el endoscopio a través de un cable con una alta calidad de transmisión lumínica.

Se utiliza una 3-CDD vídeo-cámara. CDD quiere decir "charge coupled device" y describe el tipo de video-sensor que lleva la cámara. Éstas pueden ser de uno a tres chips. Las cámaras con tres chips obtienen mejor imagen que la de un chip (183).

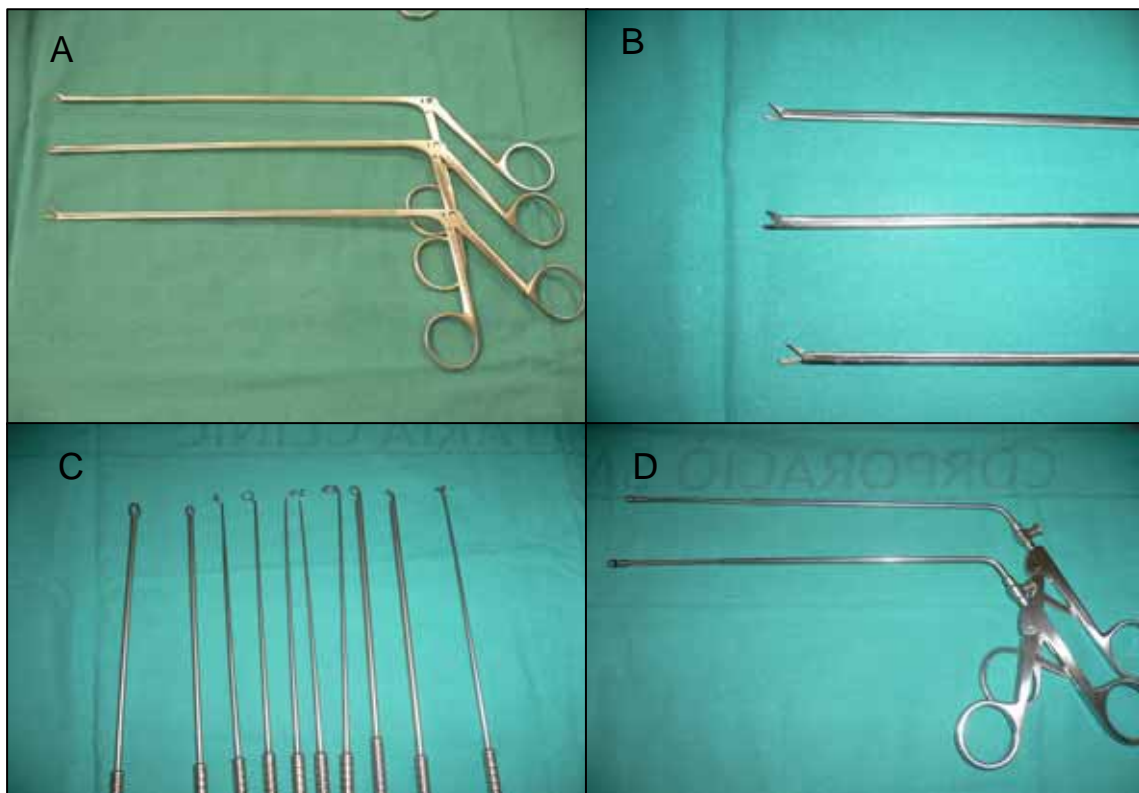
Los diferentes endoscopios utilizan diferentes tamaños de imágenes. Esta diferencia es compensada con el zoom de la cámara, siendo los zooms ópticos mejores que los electrónicos. Nosotros preferimos no esterilizar la cámara y la colocamos dentro de una funda estéril. La conectamos con una pieza estéril que es el intercambiador de ópticas y nos permite pasar de un endoscopio a otro sin perder la esterilidad.

Las cámaras transmiten una señal analógica desde la cabeza de la cámara hasta la unidad de procesamiento central. La señal pasa al grabador de DVD que registra la intervención. En nuestro quirófano tenemos pantallas de 19 pulgadas que son las que utiliza el cirujano para trabajar. El resto de pantallas algunas de 42 pulgadas son utilizadas por el resto del personal de quirófano para seguir la intervención.

Si la óptica es imprescindible para realizar una buena cirugía, igualmente lo es el resto de material quirúrgico que nos permitirá trabajar sobre el tumor. Dicho material tiene que permitirnos trabajar a través del orificio nasal y posteriormente llegar a las zonas que nos muestra el endoscopio. Una de las grandes diferencias entre la cirugía convencional y la endoscópica es que la instrumentación en el primer caso es en bayoneta, mientras que en la endoscopia los instrumentos son rectos, facilitando la maniobrabilidad

quirúrgica. Son tres los objetivos que tienen que cumplir estos instrumentos: 1- Maniobrabilidad fácil sin riesgo de lesionar tejidos en las maniobras de entrada y salida. 2- Evitar conflicto entre las manos del cirujano y el endoscopio. 3- Accesibilidad a las zonas mostradas por los endoscopios de 0, 30, 45 grados.

La instrumentación variará según la fase de la cirugía. En la fase nasal y esfenooidal utilizamos coagulación monopolar en bola, pinzas grandes y cortas de tabique, disector corto, pinzas Kerrison y fresa conectada al motor Midas Rex. En la fase sellar los instrumentos son largos, rectos y de diferentes angulaciones que nos permiten acceder a todos los planos necesarios. Utilizamos aspiradores rectos y angulados, legras de diferentes angulaciones y direcciones, coagulación bipolar y disectores (Fig 17 y 18).



**Fig 18. A y B.** Tijeras. **C.** Legras de diferente tamaño y dirección. **D.** Pinzas de Stonberger para quitar el suelo óseo de la silla.

#### **6.4.5. Estudio postoperatorio**

Todos los pacientes fueron estudiados desde el punto de vista clínico, radiológico y endocrinológico (siguiendo los mismos parámetros evaluados preoperatoriamente). La primera valoración se efectuó a los tres meses del alta hospitalaria, y después con una periodicidad anual. Nosotros hemos valorado el estado clínico y radiológico al año de la intervención quirúrgica, que es cuando hay una mayor estabilidad en el eje hipotálamo-hipofisario. De acuerdo con los hallazgos de la RMN postoperatoria se clasificaron los pacientes en las siguientes categorías: 1) resección completa, cuando no había evidencia de restos tumorales visibles en la RMN de control, 2) resección subtotal cuando se consiguió una resección de más del 80% del tumor inicial y, 3) resección parcial en el caso que la resección fuera inferior al 80% del volumen tumoral. La última variable que hemos desdoblado en 3 categorías ha sido el control clínico: 1= el paciente empeoró su clínica después de la cirugía, 2= cuando no hubo cambios, 3= cuando mejoró su clínica preoperatoria. Los criterios de curación endocrinológicos fueron:

- en la acromegalia: una GH inferior a 1 ng/ml después de la sobrecarga oral de glucosa (s.o.g) con IGF-1 normales según la edad.

- en los prolactinomas: PRL <30 mg/dl en mujeres y <15mg/dl en hombres.

- en la Enf. De Cushing: Cortisol en sangre (matinal) <50nmol/l y nivel de cortisol libre urinario normal.

Hemos estudiado las variables: edad, Grados de Knosp, control por RMN de la resección y control clínico. Las complicaciones: lesión del nervio óptico, déficit de pares craneales, panhipopituitarismo, fístula de LCR,

epistaxis, meningitis, diabetes insípida y lesión de arteria carótida. Para cada complicación: 0 = Ausencia (de esa complicación) y 1 = Presencia (de esa complicación).

Las anteriores variables constituyen el núcleo central del estudio y se ha trabajado sobre éstas para la determinación de las pertinentes relaciones con el método quirúrgico. No obstante, ha sido necesaria tanto la agrupación de algunas de estas variables, como la recodificación de la variable grados Knosp y control RX, con el propósito doble de, por un lado, mejorar la valía de los modelos estadísticos ajustados en la investigación y, por otro lado, hacer frente al problema de tamaños de muestra cero para algunas de las categorías de las variables no cuantitativas. A este respecto, hemos agrupado las ocho variables relativas a complicaciones (lesión del n.óptico, panhipopituitarismo, fístula de LCR, déficit de pares craneales, epistaxis, meningitis, diabetes y lesión de arteria carótida) en una única variable que representa la suma de todas éstas. A esta variable la hemos denominado “Complicaciones”. Por otro parte, hemos recodificado grados Knosp en dos únicas categorías: “Leve/Moderado”, asociadas a los niveles originales de 0 a 3, y “Grave”, asociado al nivel más alto de la variable Grados Knosp. A esta variable la hemos denominado Grados Knosp 2. En cuanto a la variable original Control RX, hemos tenido que recodificarla en dos categorías: “Total/Subtotal” frente a “Parcial”. A esta última variable la hemos denominado en la investigación Control RX2.

### **6.5. Análisis de Datos**

Para el análisis de los datos se utilizaron los siguientes programas informáticos: Microsoft Excel®, SPSS© y R.



### **6.5.1. Análisis Descriptivo**

Previamente a la obtención de las estimaciones de las relaciones entre las variables del estudio y el método quirúrgico aplicado, y de la estimación de los riesgos asociados al uso de la técnica clásica en detrimento de la técnica endoscópica, se realizó un estudio descriptivo (gráfico y analítico) para la detección de errores de introducción de datos, así como para conocer la caracterización de la población a estudio. Tras la comprobación de la existencia de algunas incorrecciones en la tabulación de los datos, se procedió a la depuración de la base de datos definitiva. A este respecto, cabe destacar la detección de un *outlier* dentro del grupo de pacientes intervenidos mediante la técnica clásica. Este paciente presentó un comportamiento en el número de días de postoperatorio (35 días en concreto) que no se corresponde con el patrón promedio observado en el resto de la muestra de datos (la media del número de días de postoperatorio para los pacientes del grupo clásico sin el *outlier* es de 6.61, y el máximo observado para este mismo grupo con el *outlier* es de 12 días). En consecuencia, el tamaño final de la muestra para el grupo intervenido mediante la técnica clásica fue de 23 pacientes, frente a un tamaño final de la muestra para el grupo operado mediante la técnica endoscópica de 25 pacientes.

### **6.5.2. Análisis Univariante y Multivariante**

Las relaciones entre el método quirúrgico aplicado y las variables de naturaleza categórica del estudio (Grados Knosp, lesión del n.óptico, panhipopituitarismo, fístula de LCR, déficit de pares craneales, epistaxis,

meningitis, diabetes insípida, lesión arteria carótida, control RX y control clínico) se realizaron mediante tablas de contingencia y el cálculo del test Chi-cuadrado para contrastar la hipótesis de independencia de las variables en unos casos, u homogeneidad, en otros. Para el caso de tablas de contingencia 2X2 con valores esperados inferiores a 5 en alguna celda, se realizó el cálculo del test exacto de Fisher para contrastar igualmente la hipótesis de independencia de las variables. En cuanto a la medición de la relación entre el método quirúrgico y las variables de naturaleza cuantitativa (edad y número de días de postoperatorio), ésta se realizó mediante un test T para dos muestras independientes, previamente chequeando la hipótesis de igualdad de varianzas entre grupos (clásico/endoscópico) a través de la prueba de Levene. Asimismo, las pruebas de normalidad de las variables de naturaleza cuantitativa se realizaron mediante la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov.

La estimación de las Odds Ratio y sus intervalos de confianza del 95% de la variable de interés Control RX2 frente al método quirúrgico y a la invasión inicial del tumor (variable Grados Knosp2) se realizó mediante una Regresión Logística No-Condicionada, siendo la variable dependiente: eliminación del tumor **total o subtotal (>80%)** frente a eliminación **parcial** del tumor.

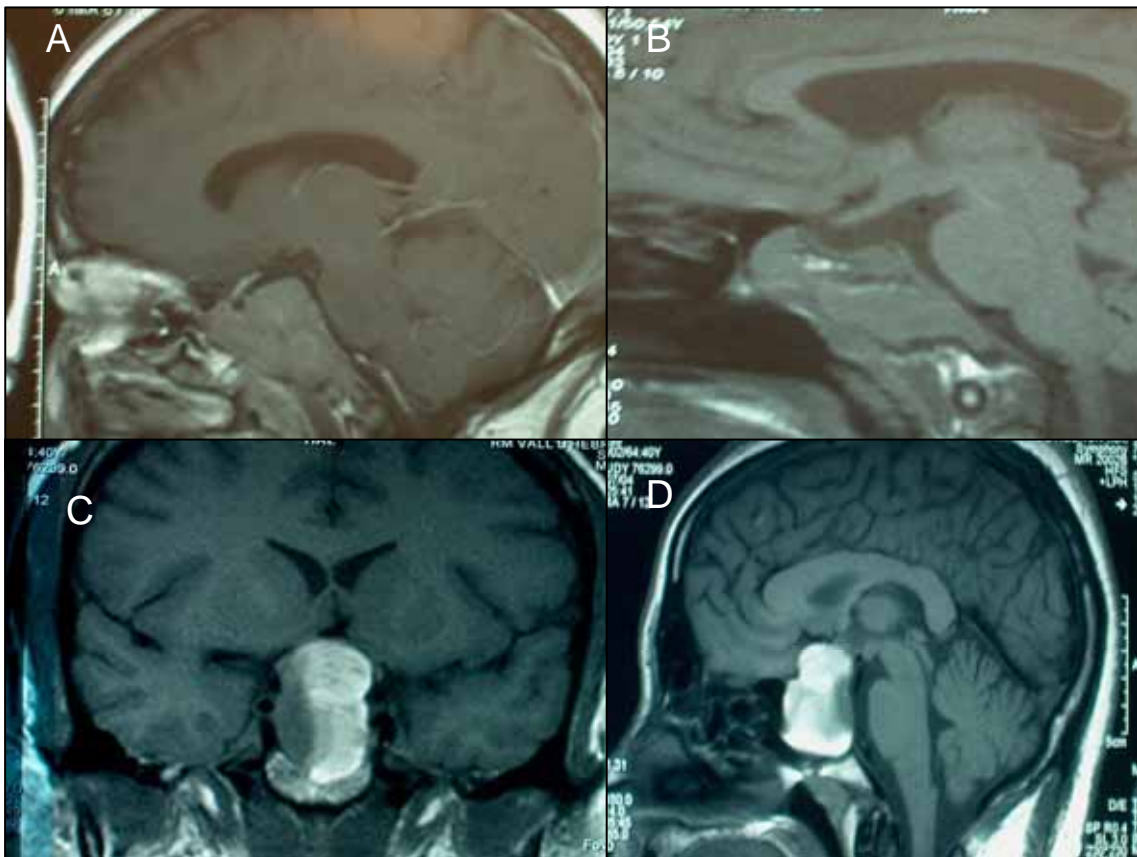
La estimación del número de días de postoperatorio de los pacientes se realizó mediante un Análisis de la Covarianza (ANCOVA), introduciendo como variable de ajuste el método quirúrgico utilizado y el número total de complicaciones registradas (variable Complicaciones).

El nivel de significación utilizado a lo largo del estudio es de un 5% ( $\alpha = 0.05$ ).

## **7. RESULTADOS**

### **7.1. Resultados clínicos**

En el grupo de los pacientes intervenidos por una técnica clásica, 12 pacientes debutaron con un déficit visual (Fig 19 C,D y 20) de instauración subaguda (hemianopsia bitemporal, pérdida de agudeza visual o amaurosis de un ojo). Tres pacientes debutaron en forma de apoplejía hipofisaria (Fig 19 C, D), de éstos dos presentaron déficit visual y uno parálisis del III pc (*outlier*). Cuatro pacientes debutaron con acromegalia de los cuales uno asociaba déficit visual. Dos pacientes se diagnosticaron a raíz de presentar impotencia. Un paciente presentó una enfermedad de Cushing y finalmente otro paciente se descubrió por un control clínico.



**Fig 19. A.** T1 con contraste preop. Se evidencia lesión que comprime el quiasma y se extiende hacia el clivus compatible con macroadenoma. **B.** T1 postoperatorio. Resección parcial, restos

en clivus. **C.** T1 coronal. Lesión que comprime el quiasma con áreas de sangrado en su interior (hiperintensas en T1). **D.** T1 sagital de la misma lesión de C.

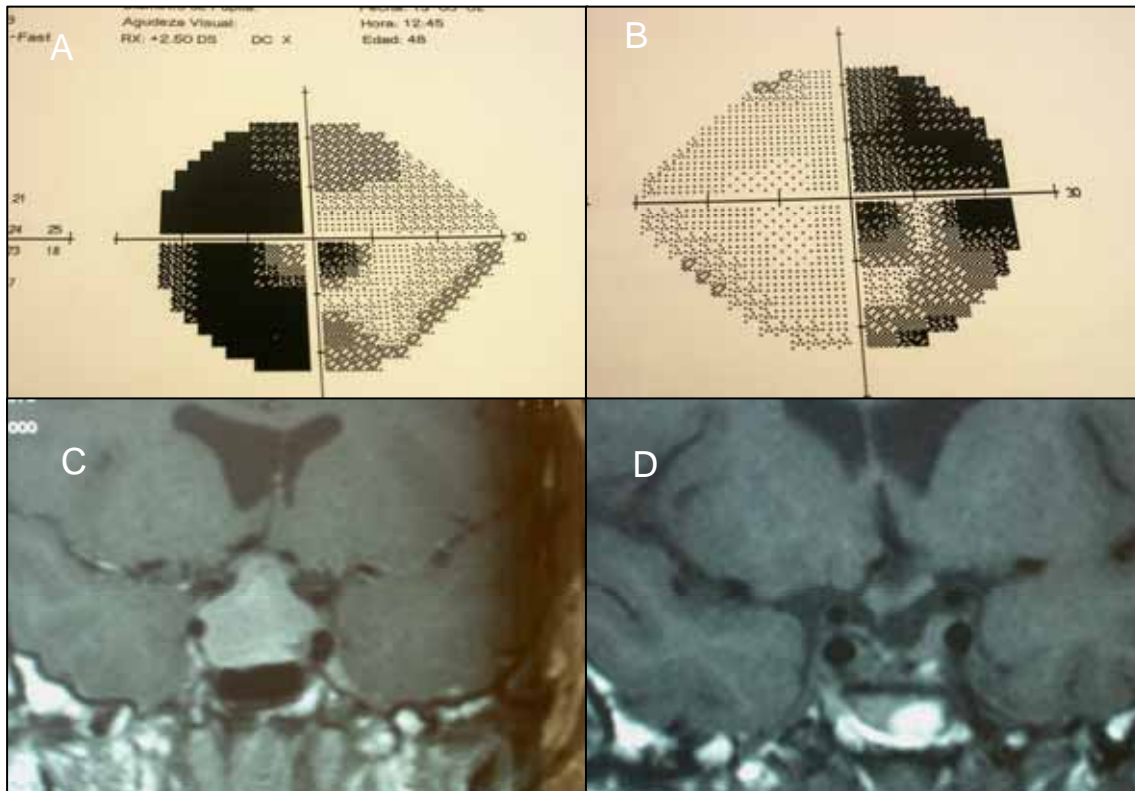
En la serie endoscópica, el déficit visual de instauración subaguda volvió a ser la manifestación clínica más frecuente en 10 pacientes, 3 pacientes debutaron en forma de apoplejía hipofisaria de los cuales uno cursó con déficit visual, uno con déficits de pares craneales (III, IV, VI pc) y uno con cefales y vómitos. Tres pacientes debutaron con una enfermedad de Cushing, 2 pacientes con acromegalia, 2 pacientes con amenorrea y galactorrea por una hiperprolactinemia, 2 pacientes con impotencia, 1 paciente con una secreción purulenta nasal, 1 paciente por un control radiológico patológico, y finalmente una paciente debutó con una diabetes insípida.

Los resultados clínicos en el grupo de la técnica clásica fueron: en 19 pacientes se consiguió una mejoría clínica (82,6%). Se obtuvo una mejoría en todos los pacientes que presentaban déficit visual, se consiguió la curación/mejoría en dos acromegalias y un Cushing. Fueron dos las acromegalias que continuaron igual (sin curación y con tratamiento médico), no mejoraron dos pacientes con impotencia, y la paciente que se diagnosticó por control clínico empeoró su clínica visual (4,3%).

En el grupo endoscópico se obtuvo una mejoría en 21 pacientes (84%) con curación de los dos Cushing y de las dos acromegalias. En 4 pacientes (16%) no hubo cambios; fueron los 2 pacientes con impotencia, la paciente con DI y la paciente diagnosticada por control Rx. Ningún paciente empeoró.

Como veremos posteriormente no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el método quirúrgico empleado y la mejoría clínica ( $p=0,559$ ).

La estancia postoperatoria media en el paciente intervenido por un abordaje clásico fue de 6 días (4,9-7,2) y en la técnica endoscópica fue de 3 días (1,5-4,6).

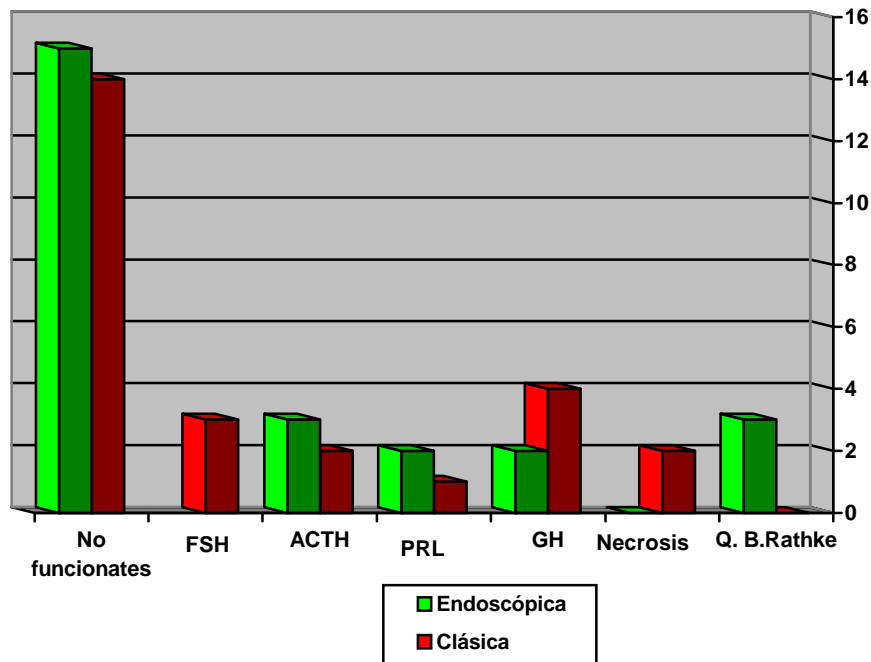


**Fig 20.** A y B. Paciente con hemianopsia bitemporal por compresión quiasmática. C. T1 con contraste. Lesión que capta contraste que comprime el quiasma compatible con macroadenoma. D. T1 postoperatorio con una resección completa y descompresión quiasmática.

## **7.2. Resultados anatómo-patológicos**

En la serie quirúrgica según técnica clásica había 14 pacientes con tumores no funcionantes de los cuales 2 eran secretores de FSH y 1 de ACTH no activa, 1 tumor secretor de ACTH, 1 prolactinoma, 5 secretores de GH de los cuales 1 tenía un patrón mixto GH/FSH y finalmente en 2 tumores no se llegó al diagnóstico por necrosis tumoral.(Ver Gráfico 1)

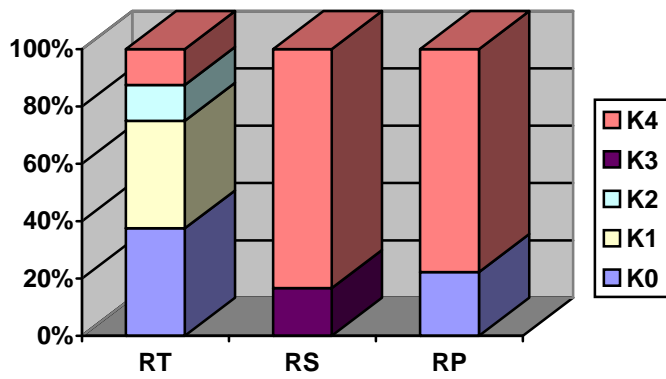
En la serie endoscópica constaban: 15 pacientes con tumores no funcionantes de los cuales 1 era una patrón FSH/LH, 3 tumores secretores de ACTH, 2 prolactinomas, 2 tumores secretores de GH y 3 quistes de Bolsa de Rathke.



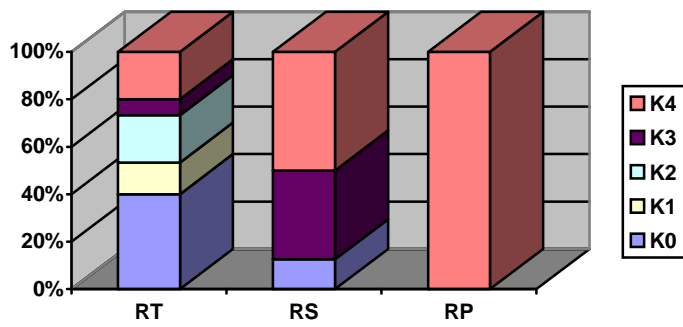
**Gráfico 1:** Características anatómo-patológicas.

### **7.3. Grado de resección**

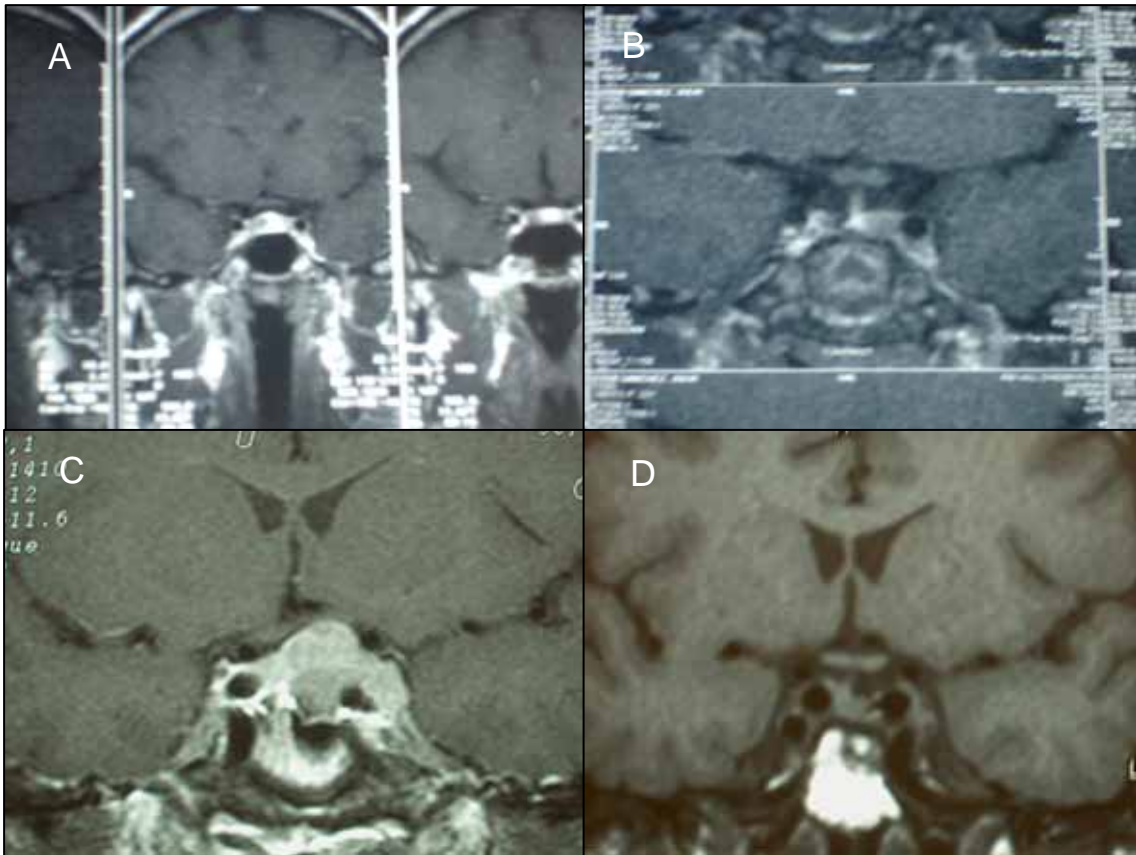
En el grupo de abordaje clásico se consiguió una resección completa en 8 pacientes (Fig 21), una resección subtotal en 6, y una resección parcial en 9 (Gráfico 2), (Fig 20 A y B). En el grupo endoscópico se consiguió en 15 pacientes una resección completa, en 8 una resección subtotal y en 2 una resección parcial. Ver Gráfico 3.



**Gráfico 2:** Grado de resección por técnica clásica en relación a los grados de invasividad.



**Gráfico 3:** Grado de resección por técnica endoscópica en relación a los grados de invasividad.



**Fig 21.** **A.** T1 con contraste preop. Se evidencia lesión en hemihipófisis derecha hipointensa y que no capta contraste compatible con microadenoma. **B.** T1 postoperatorio. Resección completa. **C.** T1 con contraste. Lesión que capta contraste que engloba la arteria carótida izquierda compatible con macroadenoma invasivo. **D.** T1 postoperatorio con una resección completa.

#### **7.4. Complicaciones**

En el grupo de técnica clásica un paciente fue éxitus. Dicho paciente presentó una fístula de LCR y le fué colocado un drenaje lumbar. El drenaje se retiró a los cinco días tras comprobar que había cesado la fístula. Los cultivos de LCR en todo momento fueron negativos y el paciente nunca estuvo febril. A los dos días, tras la retirada del drenaje lumbar el paciente presentó una crisis epiléptica y midriasis bilateral arreactiva, se le colocó un drenaje ventricular y se extrajo LCR mostrando una meningitis pneumocócica fulminante sin respuesta a tratamiento médico.



Un paciente tuvo un empeoramiento de su visión con una hemianopsia bitemporal por lesión quiasmática.

Dos pacientes presentaron fístula de LCR, uno de ellos fué el *outlier*. Dicho paciente presentó una fístula de LCR en la que se colocó un drenaje lumbar que posteriormente se infectó, junto a una meningitis pneumocócica que se complicó con una hidrocefalia. El otro paciente hizo una fístula LCR que se solucionó a los pocos días con el drenaje lumbar.

Un paciente con un macroadenoma grado IV realizó a las 12 horas de la cirugía un déficit completo del III pc que recuperó totalmente a los tres meses.

Siete pacientes (30,4%) presentaron un panhipopituitarismo secundario a la cirugía, y no hubo ningún paciente con diabetes insípida.

En el grupo endoscópico cuatro pacientes presentaron una fístula de LCR, estos pacientes fueron los primeros que se intervinieron. El motivo fue que se cambió la forma de cierre, pasándose de taponar con grasa a no taponarlos. Con esta experiencia decidimos cambiar algunas pautas que comentaremos en la discusión.

No hubo lesiones de nervio ópticos ni de pares craneales.

Una paciente presentó una epistaxis a la semana por sangrado de la arteria esfenopalatina que se solucionó con el ingreso y taponamiento.

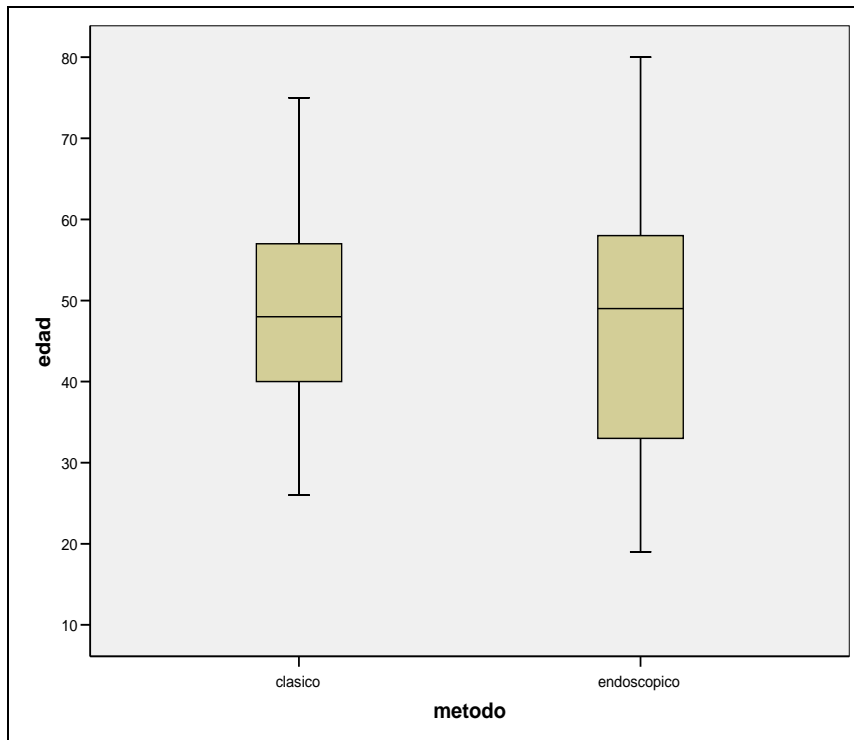
Hormonalmente en un 16% de los casos hubo panhipopituitarismo y en un 20% diabetes insípida.

## **7.5. Relaciones del método quirúrgico y las variables del estudio**

A continuación se estimará la relación entre el método quirúrgico aplicado y las variables utilizadas en el estudio. No obstante, la validez del estudio pasa por comprobar, previamente, la homogeneidad entre los pacientes intervenidos mediante la técnica clásica y la técnica endoscópica, con respecto a las variables edad y grados de Knosp.

### **7.5.1. Comprobación de la homogeneidad de los grupos**

Una vez contrastada la hipótesis de normalidad de la variable edad ( $p=0.935$ ), se analizó la hipótesis de igualdad de medias entre los dos grupos a estudio (pacientes intervenidos mediante la técnica clásica y la técnica endoscópica) en relación a esta variable. Con respecto a esto, podemos asumir a lo largo del estudio que las medias de edad de ambos grupos (clásico/endoscópico) son iguales ( $p=0.928$ ). En este mismo sentido, el Gráfico 3 muestra una distribución similar de las edades de los pacientes según el método quirúrgico utilizado para la extirpación del tumor, con un rango de edades algo superior para el grupo endoscópico.

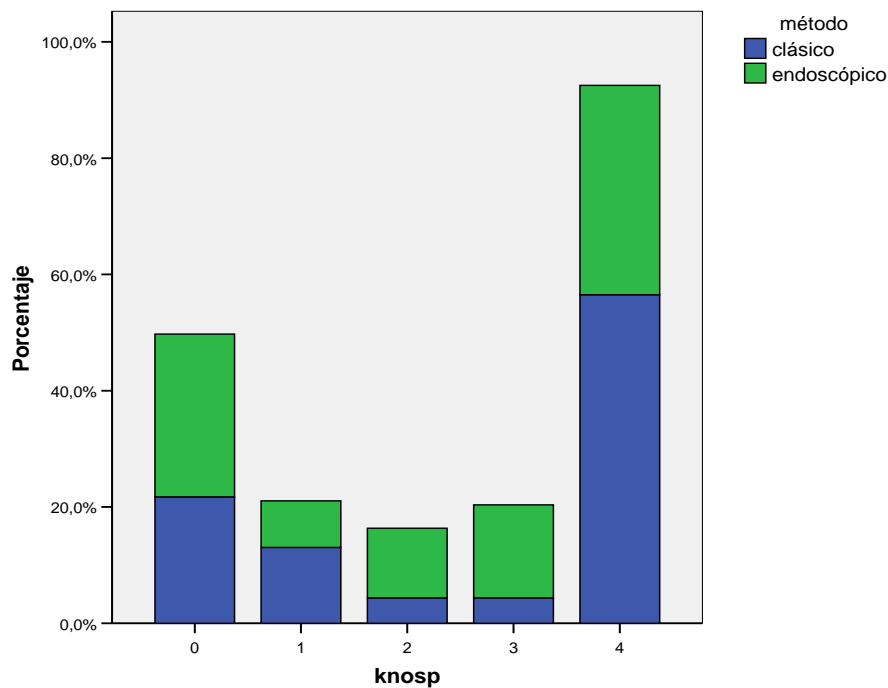


**Gráfico 3:** Gráfico de cajas de la variable edad por método quirúrgico.

En cuanto al grado inicial de invasión del tumor, la Tabla 3 muestra la distribución de los pacientes según el método quirúrgico y la variable grados de Knosp. No es posible rechazar la hipótesis de homogeneidad de estas dos variables ( $p=0.408$ ), por consiguiente, asumiremos a lo largo de la investigación que el grupo de pacientes intervenidos mediante la técnica clásica poseían unos niveles de invasión del tumor similares a los presentados por el grupo de pacientes operados mediante la técnica endoscópica. Esta misma conclusión queda gráficamente refrendada por el Gráfico 4, que muestra la distribución de pacientes según la variable grados de knosp y el método quirúrgico.

	método					
	clásico		endoscópico		Total	
	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
knosp 0	5	21,7%	7	28,0%	12	25,0%
1	3	13,0%	2	8,0%	5	10,4%
2	1	4,3%	3	12,0%	4	8,3%
3	1	4,3%	4	16,0%	5	10,4%
4	13	56,5%	9	36,0%	22	45,8%
Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%

**Tabla 3:** Distribución de los pacientes según la variable grados knosp y el método quirúrgico.



**Gráfico 4:** Distribución de los pacientes según la variable grados knosp y el método quirúrgico.

En definitiva, y en vista de los anteriores comentarios, podemos suponer que los grupos de pacientes a estudio (clásico/endoscópico) son homogéneos en las características iniciales de la investigación.

### 7.5.2. Relaciones con el método quirúrgico

La Tabla 4 muestra las distribuciones de los pacientes según el método quirúrgico y las variables del estudio. Se ha identificado una única relación estadísticamente significativa. En particular, la relación existente entre el método quirúrgico y la variable RX ( $p=0.033$ ). La técnica endoscópica presenta un porcentaje de RX total muy superior al presentado por la técnica clásica (60% frente a 34.8%), un porcentaje mayor en cuanto a RX subtotal (32% frente a 26.1%) que la técnica clásica y un porcentaje muy inferior en cuanto a RX parcial (8% frente a 39.1%) que la técnica clásica. En contraposición, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre el método de la intervención y lesión del n.óptico, panhipopituitarismo, fístula de LCR, déficit de pares craneales, epistaxis, meningitis, diabetes, lesión de arteria carótida y control clínico.

		Método Quirúrgico						p
		Clásico		Endoscópico		Total		
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	
Lesión n. óptico	Ausencia	22	95,7%	25	100,0%	47	97,9%	0.490
	Presencia	1	4,3%	0	,0%	1	2,1%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	
panhipo	Ausencia	16	69,6%	21	84,0%	37	77,1%	0.235
	Presencia	7	30,4%	4	16,0%	11	22,9%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	
Fístula lcr	Ausencia	22	95,7%	21	84,0%	43	89,6%	0.667
	Presencia	1	4,3%	4	16,0%	5	10,4%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	
Déficit de pares	Ausencia	22	95,7%	25	100,0%	47	97,9%	

craneales	Presencia	1	4,3%	0	,0%	1	2,1%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	0.490
epistaxis	Ausencia	23	100,0%	24	96,0%	47	97,9%	
	Presencia	0	,0%	1	4,0%	1	2,1%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	1
meningitis	Ausencia	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	
	Presencia	0	,0%	0	,0%	0	,0%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	*
Diabetes insípida	Ausencia	23	100,0%	20	80,0%	43	89,6%	
	Presencia	0	,0%	5	20,0%	5	10,4%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	0.190
Lesión arteria carótida	Ausencia	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	
	Presencia	0	,0%	0	,0%	0	,0%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	*
contr_rx	parcial	9	39,1%	2	8,0%	11	22,9%	
	subtotal	6	26,1%	8	32,0%	14	29,2%	
	total	8	34,8%	15	60,0%	23	47,9%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	0.033
contr_cli	1	1	4,3%	0	,0%	1	2,1%	
	2	3	13,0%	4	16,0%	7	14,6%	
	3	19	82,6%	21	84,0%	40	83,3%	
	Total	23	100,0%	25	100,0%	48	100,0%	0.559

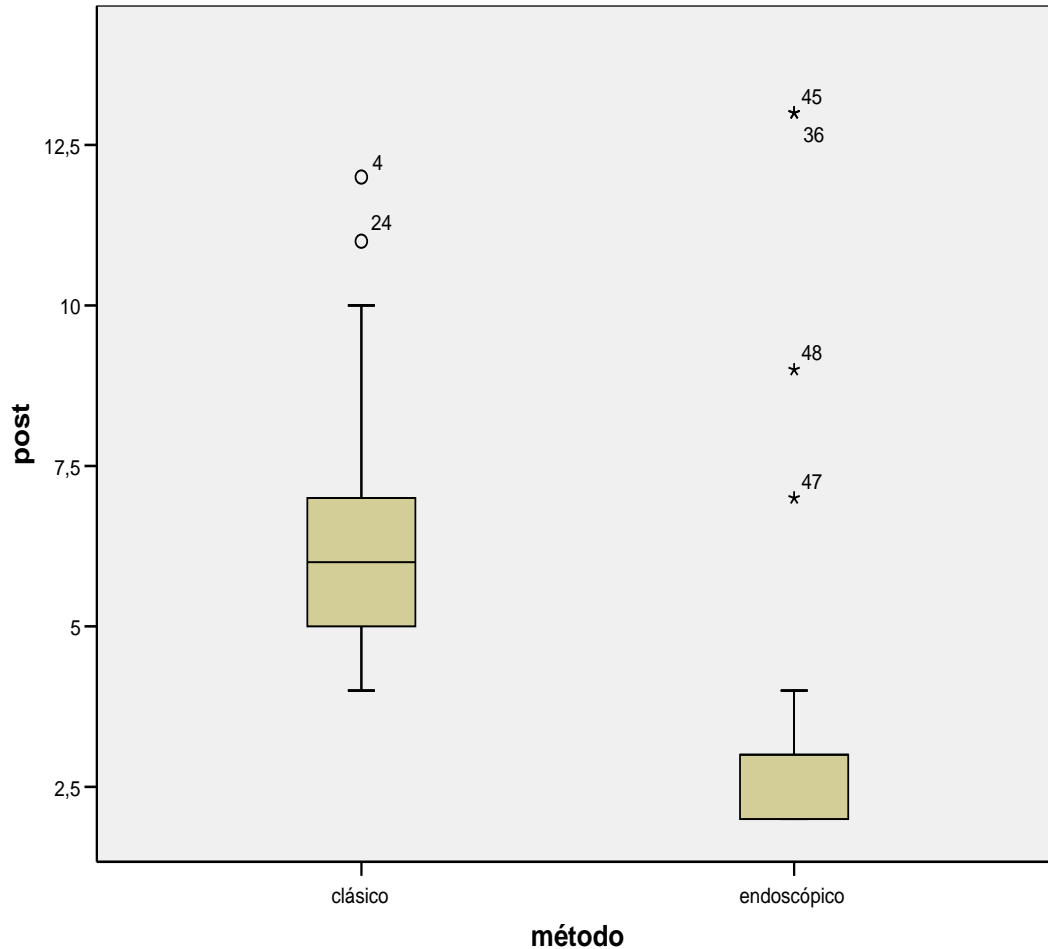
**Tabla 4:** Distribuciones de los pacientes según las variables del estudio y el método quirúrgico.

(\*) Inviabile el cálculo de su p-valor como consecuencia de la aparición de una fila sin muestra.

Por otra parte, podemos asumir que la variable número de días de postoperatorio se distribuye normal ( $p=0.111$ ). En cuanto a la relación de esta variable con el método quirúrgico aplicado, se ha identificado una relación estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) entre dichas variables. En este sentido, la media del número de días de postoperatorio para el grupo de pacientes

intervenidos mediante la técnica clásica es de 6.61 (IC 95% [5.67, 7.55]), mientras que para el grupo de pacientes operados mediante la técnica endoscópica la media es igual a 3.80 (IC 95% [2.47, 5.13]). Así, podemos afirmar que el número medio de días de postoperatorio que pasa en el hospital un paciente que ha sido intervenido mediante la técnica clásica es aproximadamente tres días superior a la media de días que pasa un paciente intervenido mediante la técnica endoscópica.

Continuando con el análisis de la variable número de días de postoperatorio, en el Gráfico 5 se muestra la distribución de esta variable según el método quirúrgico utilizado. La posición de las cajas confirma el resultado comentado anteriormente, es decir, la diferencia de medias entre los dos grupos (clásico/endoscópico). Adicionalmente, este gráfico nos permite observar que mientras que el rango de la variable número de días de postoperatorio es reducido en el grupo endoscópico, éste es sensiblemente más amplio en el caso del grupo de pacientes intervenidos mediante la técnica clásica.



**Gráfico 5:** Distribución del número de días de postoperatorio según el método quirúrgico.

### **7.5.3. Efecto del método quirúrgico con respecto al éxito de la operación**

En esta sección evaluaremos el efecto del método quirúrgico con respecto al éxito de la intervención (variable Control RX2). Más en concreto, en relación al grado de eliminación del tumor. En este sentido, el “éxito” de la intervención se encontrará asociado a los niveles RX total y subtotal, mientras que el “poco éxito” se encontrará ligado al nivel RX parcial. Adicionalmente, se introdujo en el modelo la variable grados knosp2, que mide el nivel de invasión de la enfermedad, y que permite controlar de alguna manera el factor “dificultad de la intervención quirúrgica”. La Tabla 5 muestra las estimaciones para el riesgo de poco éxito de acuerdo al método quirúrgico aplicado y los grados de



Knosp del paciente, categorizada esta última variable en dos únicos niveles: Leve/Moderado (de 0-3 en la escala original) y Grave (asociado al valor 4 de la escala original). En este sentido, cabe destacar que la interacción entre el método quirúrgico y el grado de invasión del tumor no es estadísticamente significativa. Y lo mismo sucede con el efecto individual de la variable Knosp2 ( $p=0.110$ ), que probablemente ha quedado encubierto como consecuencia del uso en la investigación de un tamaño muestral relativamente reducido. En cuanto al método quirúrgico empleado, éste sí es estadísticamente significativo ( $p=0.034$ ).

En relación a la estimación de los riesgos, el hecho de ser operado con el método endoscópico reduce en un 84% el riesgo de poco éxito en la intervención (OR=0.157; IC 95% [0.028, 0.866]) con respecto a la aplicación de la técnica clásica. Y, por otra parte, se ha observado que un grado de invasión mayor del tumor hace incrementar 3.59 veces (OR=3.595; IC 95% [0.750, 17.230]) el riesgo de poco éxito de la operación.

		Éxito (RX Total y Subtotal)	Poco Éxito (RX parcial)	OR	IC 95%
<b>Método quirúrgico</b>		N	N		
	<b>Clásico</b>	14	9	1	
	<b>Endoscópico</b>	23	2	0.157	[0.028, 0.866]
	<b>Total</b>	37	11		
<b>Grados Knosp2</b>					
	<b>Leve/Moderado</b>	23	3	1	
	<b>Grave</b>	14	8	3.595	[0.750, 17.230]
	<b>Total</b>	37	11		

**Tabla 5.** Odds Ratios (OR) estimados para el éxito de la intervención (RX), respecto al método quirúrgico y grados knosp.

**7.5.4. Estimación del número de días de postoperatorio en relación al método quirúrgico y el número total de complicaciones observadas en el paciente**

Uno de los objetivos de la investigación consistió en averiguar cuál era el efecto producido, si éste existía, del método quirúrgico utilizado y de las distintas complicaciones observadas en los pacientes a estudio sobre el

número medio de días que estos tenían que pasar en el hospital tras la intervención quirúrgica. El elevado gasto al que tiene que hacer frente la sanidad pública en relación al material necesario para la aplicación del método endoscópico, puede ser compensado con una menor ocupación hospitalaria por parte de los pacientes intervenidos. A continuación describimos detalladamente nuestros hallazgos en relación a este asunto.

En primer lugar, deseamos destacar que la interacción en el modelo de ANCOVA entre las variables método quirúrgico y complicaciones no es significativo ( $p=0.128$ ). Por consiguiente, el efecto de estas dos variables sobre la variable dependiente, número de días postoperatorios, es aditivo. De hecho, los efectos individuales tanto del método quirúrgico ( $p=0.001$ ) como el número total de complicaciones ( $p=0.013$ ) han sido identificados como estadísticamente significativos. En la Tabla 6 se muestran las estimaciones de los parámetros participantes en el modelo estadístico.

La aparición de una complicación adicional en un paciente tiene un efecto de un incremento de 1.23 días más de estancia en el hospital, independientemente del método quirúrgico aplicado, es decir, no existen diferencias a este respecto (relacionado con una interacción no significativa). Adicionalmente, se estima que un paciente operado mediante la técnica clásica y que no presente ninguna complicación pasará una media de aproximadamente 6 días de postoperatorio (IC 95% [4.900, 7.246]), mientras que un paciente intervenido mediante el método endoscópico y que no presente complicaciones pasará una media de aproximadamente 3 días (IC 95% [1.587, 4.633]). En consecuencia, un paciente de estas características operado mediante la técnica clásica permanecerá aproximadamente 3 días

más de media en el hospital (IC 95% de la diferencia [-4.486, -1.440]) que el mismo paciente si hubiera sido operado mediante la técnica endoscópica.

		<b>Nº de días de postoperatorio</b>	
<b>Método quirúrgico</b>		<b>Media</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>Clásico</b>	6.073	[4.900-7.246]
	<b>Endoscópico</b>	3.110	[1.587-4.633]
<b>Complicaciones</b>		1.232	[0.269-2.194]

**Tabla 6:** Resultados del ANCOVA para la variable dependiente número de días de postoperatorio ajustada mediante el método quirúrgico y el número total de complicaciones observadas en el paciente.

## **8. DISCUSIÓN**

### ***8.1. Endoscopia versus microcirugía. Aspectos técnico-quirúrgicos.***

La evolución de las técnicas modernas en neurocirugía avanza hacia cirugías cada vez menos traumáticas en lo que se denomina Neurocirugía mínimamente invasiva. En el campo de las lesiones sellares y parasellares ha sido donde ha habido un avance más importante. Desde el primer abordaje endoscópico puro a la región sellar descrito en 1997 por Jho and Carrau (108), varios autores han descrito su experiencia comparando la técnica microscópica con la endoscopia (27, 65, 66, 107) o bien han combinado ambas técnicas (52).

Para iniciar la discusión sobre las ventajas y desventajas que ofrece el endoscopio sobre la técnica microquirúrgica es interesante hablar y entender qué nos ofrece primero el microscopio. La primera ventaja es la familiaridad y confortabilidad con que el neurocirujano utiliza el microscopio. La razón es que la cirugía microscópica se utiliza en la mayoría de las intervenciones neuroquirúrgicas tanto del cerebro como de la columna. Nunca se tiene que sobreestimar la confortabilidad y seguridad que esto implica en un cirujano. El microscopio ofrece una visión en tres dimensiones que es de enorme importancia en el momento de realizar una disección tumoral, siendo muy fácil jugar con el enfoque y el zoom. Una vez se ha realizado un enfoque con el zoom máximo, el cirujano ya es capaz de aumentar o disminuir el zoom sin necesidad de reenfocar. También, una vez se ha encontrado la trayectoria correcta en la silla es muy fácil mantenerla, previniendo posteriormente una trayectoria errónea hacia la base craneal anterior. La utilización del especulum intranasal permite proteger la mucosa de lesiones producidas por el

instrumental al entrar y salir de la nariz. Finalmente el microscopio está fuera del campo quirúrgico con lo que no interfiere con los instrumentos quirúrgicos y no se mancha de rojo en caso de sangrados importantes (107).

Los principales inconvenientes de la adenomectomía microscópica vienen dados por la estrechez del campo quirúrgico que no nos permite ver los principales puntos de referencia como son las prominencias carótideas y los recesos óptico-carotídeos que nos dan una mayor orientación dentro del campo quirúrgico. Evidentemente tampoco es posible visualizar los córneres quirúrgicos, senos cavernosos y estructuras supraselares. El discomfort del paciente en el periodo perioperatorio y las complicaciones sinonasales son mayores. El taponamiento nasal causa dolor facial y dolor de cabeza en un 35% de los pacientes (175, 177, 180). Posteriormente profundizaremos sobre las complicaciones en ambos abordajes.

Los inconvenientes de la vía endoscópica tampoco son desdeñables. Aunque la mayoría de neurocirujanos utilizan el endoscopio para las ventriculostomías, la endoscopia nasal nos es mucho menos familiar. Todo esto conlleva que la mayoría de neurocirujanos requieran de un otorrinolaringólogo para realizar el procedimiento endoscópico. Cuando el neurocirujano realiza todo el tiempo quirúrgico y principalmente durante la fase de aprendizaje el tiempo quirúrgico aumenta. Otra de las desventajas más importantes de la endoscopia es la pérdida de la imagen en 3 D, pasando a una imagen en 2D con la consiguiente pérdida de la profundidad. Algunos autores proponen que el asistente sea el que controle la cámara, y el movimiento en superficie y profundidad da al neurocirujano una mejor concepción tridimensional (107). Otra solución cuando se trabaja con el

endoscopio rígido o bien en la técnica a cuatro manos, es mantener todo el tiempo un disector en profundidad, con lo que la diferencia entre los instrumentos de ambas manos nos da la percepción de la profundidad del campo.

Entre las limitaciones importantes está la capacidad de enfoque y zoom del endoscopio. Como la capacidad del zoom es limitada, se suele trabajar con la máxima capacidad de zoom posible. Para obtener la máxima magnificación de la imagen suele acercarse bastante al target con lo que se tiene que variar el enfoque, siendo esta maniobra más dificultosa que con el microscopio.

Al inicio, hasta que el cirujano endoscopista entiende el concepto nuevo de profundidad, dado por la relación entre los instrumentos quirúrgicos y el endoscopio, es posible entrar inadvertidamente en la hipófisis posterior, seno cavernoso o diafragma. Otro inconveniente, viene dado por los instrumentos que van entrando y saliendo por fuera del endoscopio con el riesgo de lesionar la mucosa nasal. Podemos minimizar este riesgo lateralizando el cornete medio e introduciendo los instrumentos despacio y con cuidado. Finalmente tener en cuenta que durante la esfenoideotomía endoscópica el riesgo de lesión de la arteria esfenopalatina es superior que con la vía microquirúrgica, aumentando el riesgo de epistaxis postoperatoria.

Escoger una técnica u otra no sólo se puede realizar en función de la consideración “la endoscopia es una técnica menos invasiva”. Si utilizamos una vía binasal, es decir que trabajamos por los dos orificios nasales, resecando el cornete medio, y realizando una apertura amplia del seno esfenoidal no podemos hablar de que sea una técnica menos invasiva. Si en cambio, utilizamos una técnica por un sólo orificio nasal (23, 24, 108) si que existe una

menor invasividad. Es evidente que la elección de una técnica u otra dependerá de muchos otros factores como pueden ser la experiencia del neurocirujano, el tipo y la extensión del tumor, y la cirugía que pretendamos realizar.

Debido a que la técnica es relativamente nueva, el instrumental quirúrgico está aún en vías de desarrollo. Existe aún problema con la coagulación bipolar, que no está bien resuelto, siendo difícil su utilización en determinadas zonas, igualmente son necesarios instrumentos con la suficiente angulación que nos permitan acceder a la zona que nos muestra el endoscopio.

En alias de valorar si realmente el área de la visión endoscópica es superior a la microscópica, destaca el estudio de Catapano, et al. (27) que comparaba ambos abordajes realizados en cinco cadáveres. Confirmaron que a través de un abordaje endoscópico endonasal simple se consigue una suficiente exposición de la región sellar, suprasellar e infrasellar o clivus superior. El abordaje endoscópico da una mejor visión panorámica y permite una mayor extensión que el área de visión que nos ofrece el microscopio. Cuando se utiliza este abordaje endonasal con microscopio se facilita una mejor visión de las estructuras contralaterales, mientras que con el endoscopio existe una mejor visualización de las estructuras ipsilaterales. A pesar de todo, la mayoría de las publicaciones confirman que la visión que se obtiene en ambos abordajes es suficiente para la mayoría de lesiones sellares (39, 59).

Durante el abordaje, el hecho de tener un campo visual mayor de la anatomía nasal nos permite escoger de forma más fácil la entrada al seno esfenoidal. Una vez dentro del seno esfenoidal nos facilita la visualización de



los límites superiores, laterales e inferiores. Operativamente nos puede permitir obviar la utilización de la fluoroscopia y dar una mayor seguridad al neurocirujano ya que nos permite tener bajo control en todo momento unas estructuras críticas en este abordaje como son ambas carótidas internas.

Durante la disección tumoral la magnificación de la imagen facilita discernir entre la glándula hipófisis y el tumor. Habitualmente trabajando con un endoscopio de 0 grados podemos inspeccionar el diafragma sellar, y las paredes mediales de ambos senos cavernosos, con la excepción de la porción proximal del seno cavernoso (justo posterior a la apertura dural) en el lado ipsilateral del endoscopio. Usando el microscopio, el suelo sellar, las paredes del seno cavernoso y el quiasma raramente son visibles. Cuando la anatomía no es perfectamente visible siempre podemos utilizar el endoscopio de 30 grados.

Otros dos factores a tener en consideración al comparar ambas técnicas son el aprendizaje de la cirugía endoscópica y como éste afecta a los resultados, y la técnica utilizada según se use o no el brazo articulado. La técnica inicialmente descrita implicaba la fijación del endoscopio a partir del instante en que se iniciaba la fase sellar (49), esto permitía liberar las manos del neurocirujano y trabajar con mayor comodidad. El principal inconveniente es que al tener el endoscopio rígido se perdía el dinamismo, y no podíamos jugar con la magnificación de la imagen. También cada vez que se tiene que limpiar el endoscopio se pierde un tiempo importante. Otra escuela (181) que ha ido ganando adeptos propone la técnica a cuatro o seis manos. Dicha técnica no utiliza el brazo que fija el endoscopio con lo que se gana en dinamismo, visión y precisión en la disección; pero requiere dos especialistas

en endoscopia que trabajen conjuntamente. Nosotros empezamos utilizando el brazo articulado ya que el asistente suele ser un residente en formación que no está familiarizado con el uso del endoscopio, con lo que la movilización de la cámara asincrónicamente con el neurocirujano puede empeorar la dificultad del procedimiento quirúrgico. En esta situación es muy importante que el neurocirujano tenga las dos manos libres para así poder trabajar con toda comodidad. Actualmente y a medida que ha ido aumentando el número de casos, hemos ido cambiando, y empezando a trabajar conjuntamente intentando no utilizar el brazo de fijación.

Otro gran problema es el proceso de aprendizaje, es decir, pasar del microscopio al endoscopio. La escuela de Pittsburgh ha explicado perfectamente este proceso (181). Ellos sitúan varios niveles, del uno al cinco según el grado de dificultad (de menor a mayor). La cirugía hipofisaria estaría en el segundo nivel. Pasar de un nivel a otro es difícil y no hay unas normas fijas, pero hasta que el equipo no este totalmente afianzado en un nivel no tendría que pasar al otro. La cirugía hipofisaria correspondería al nivel II. Todo lo que sea cirugía endoscópica ampliada (grados III y IV) implica mayores grados de dificultad. Lo que es fundamental es la necesidad de tener dos especialistas perfectamente coordinados y con el mismo grado de pericia endoscópica. De hecho, la pericia endoscópica o microscópica repercute directamente sobre los resultados, por este motivo la serie que presentamos está basada únicamente en la cirugía realizada por un neurocirujano, y así evitar errores en ambas muestras.

## **8.2. Endoscopia versus microcirugía. Comparación de resultados.**

El nivel de evidencia es bajo cuando intentamos comparar ambas técnicas, ya que no existen estudios prospectivos, a doble ciego y randomizados. La causa principal es la dificultad de obtener por un solo centro un tamaño muestral adecuado, dada la incidencia de esta patología y la gran diversidad de tumores (secretores, no secretores y grados de invasividad) que implicarían una gran cantidad de categorías. Otro problema al comparar ambas técnicas surge en cuanto la técnica endoscópica es muy nueva, y el número de pacientes operados por la técnica clásica y el tiempo de seguimiento son mayores. Finalmente siempre existiría el problema ético de aplicar una técnica, cuando uno tiene el convencimiento de que una de las técnicas puede aportar mejoras, aunque sólo sean de confortabilidad. Este trabajo va dirigido en esta dirección, es decir, ver como una técnica aplicada por un mismo cirujano y en uno de los centros pioneros en España, aporta una serie de ventajas a nuestros pacientes.

Vamos a iniciar una comparación entre los resultados de ambas técnicas, empezando por la técnica microquirúrgica. Los grados de resección tumoral dependen del tipo de tumor y del grado de invasividad. En los macroadenomas no funcionantes la resección completa va desde un 29 a un 84% (32, 54, 182). Los índices de remisión más bajos se asocian a los adenomas gigantes invasivos (72, 78, 140, 142, 196). Zada et al. (198) a través de un abordaje endonasal microquirúrgico presentan unos resultados del 95, 40 y 33% para macroadenomas no invasivos, macroadenomas invasivos y adenomas gigantes. En los prolactinomas los niveles de PRL preoperatorios y la invasión dural son factores importantes. Zada et al, (198) refieren

resecciones completas en un 75% en tumores con una PRL inferior a 200 ng/ml comparables al resto de los autores (187). En pacientes con enfermedad de Cushing con microadenomas los niveles de remisión se sitúan cerca del 100%, siendo más bajos cuando no hay una imagen evidente preoperatoria, en macroadenomas invasivos y en las reintervenciones (16, 185, 189). En pacientes con acromegalia la remisión es de un 75% en los microadenomas y sobre un 50% en los macroadenomas (198). Otras series presentan resultados similares (1, 69, 124, 178).

En el primer trabajo sobre endoscopia descrito por Jho y Carrau (108) describen una serie de 50 pacientes intervenidos a través de una fosa nasal. De los 8 pacientes con enfermedad de Cushing, 7 se curaron clínicamente y bioquímicamente. De los 17 prolactinomas, 10 mejoraron clínicamente y bioquímicamente, 4 mejoraron clínicamente pero continuaron con hiperprolactinemia y tres pacientes quedaron con restos en el seno cavernoso. Finalmente de los 19 pacientes con macroadenomas no funcionantes en 16 se obtuvo una resección completa. El National institute for clinical excellence interventional procedures programme, realizó un meta-análisis para evaluar la eficacia y seguridad de la técnica endoscópica respecto la clásica (145). Realizaron una revisión en Febrero del 2003 en: MEDLINE, PREMEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and Science Citation Index. Las conclusiones del estudio fueron que en cuanto a la eficacia, los resultados (resección quirúrgica) eran comparables a la técnica convencional, si bien el tiempo quirúrgico y el postoperatorio eran inferiores (2-5 días a 4-10 días de la técnica clásica). Respecto a la seguridad, el tanto por ciento de complicaciones de la técnica endoscópica era inferior al de la clásica. Sólo en dos pacientes de 310 habían

aparecido dos complicaciones graves como es la meningitis. Complicaciones leves (senofaciales) fueron evidentes en un 7%. Dentro de este meta-análisis destaca el artículo de Cho y Liao (31). Estos realizaron un estudio randomizado en que compararon dos grupos de 22 pacientes con prolactinomas, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos a nivel de resección ni de niveles de prolactina postoperatorios, pero sí, en el grupo de la endoscopia era significativamente inferior el tanto por ciento de complicaciones (4,5% versus 27%). La crítica principal es que los criterios de randomización no son claros, con lo que le conferían un nivel de evidencia más bajo.

Otro grupo fundamental en la evolución de la endoscopia es el de E. Divitiis y P. Cappabianca (23). Reportan una serie de 146 pacientes intervenidos desde enero del 1997 a Julio de 2001, en los macroadenomas consiguieron una resección completa en 45 de los 80 no funcionantes, en 21 de los 34 tumores productores de GH y en cuatro de los siete macroprolactinomas. En los microadenomas se consiguió una resección completa en cinco de los seis secretores de GH, en todos los microprolactinomas (6 pacientes) y en siete de los nueve secretores de ACTH. Un hecho a tener en cuenta al valorar los resultados en esta serie, es que el número de macroadenomas invasivos era bastante alto, que son los primeros 146 pacientes que han operado y que 20 pacientes eran reintervenciones.

Frank y Pasquini (23, 64) en un estudio reciente de 2006 evalúan 418 pacientes con adenomas hipofisarios intervenidos entre 1998 y 2004, consiguieron la curación en los tumores secretores de GH (83% microadenomas, 64,5% de los macroadenomas), en los prolactinomas (85,7% de micoradenomas y 68,5% de macradenomas), en los secretores de ACTH (

67,7% de los micradenomas y 68% de macradenomas) y finalmente en los no funcionantes (en 61,1% de los macradenomas). El tiempo quirúrgico medio fue de 40 minutos que es parecido al de la técnica microquirúrgica. Sus conclusiones eran que la técnica endoscópica, en cuanto a resultados es similar en tumores endosellares respecto la técnica microquirúrgica, en cambio era superior en tumores con extensión suprasellar.

En nuestra serie se ha conseguido una resección total en un 60% con la técnica endoscópica frente a un 34,8% con la técnica clásica, e igualmente la resección subtotal en la técnica endoscópica es de un 32% frente al 26% de la técnica clásica. Cuando agrupamos y comparamos las variables (resección total más subtotal) versus resección parcial (<80%) vemos que existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,033$ ). Dichos resultados se pueden atribuir al hecho de que el endoscopio nos ha permitido hacer una exploración postquirúrgica del interior de la cavidad sellar buscando y reseccando restos tumorales. Con la técnica microscópica es más difícil ver estos restos tumorales, y existen espacios no visibles dónde hay que trabajar a ciegas como son ambos senos cavernosos y el espacio suprasellar; siendo clave la experiencia del neurocirujano. Otro factor que apoya esta hipótesis es que el número de tumores altamente invasivos grados 3 y 4 de Knosp en las dos series es muy elevado en los dos grupos (14 pacientes /60,8% clásica) y (13 pacientes /52% endoscópica). Finalmente otro dato interesante y que confirma lo obtenido por otros autores (145) es la disminución de la estancia postoperatoria. En nuestro caso existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ). De hecho, un paciente intervenido por el método clásico permanecerá tres días más de estancia media en el hospital que uno operado

vía endoscópica. Igualmente si calculamos el efecto que tiene la aparición de una complicación sobre la estancia hospitalaria hemos visto que incrementa en 1,23 días ésta misma, sin relación con el método utilizado. Evidentemente estos datos son muy importantes por si mismos, ya que cualquier procedimiento que favorezca la precocidad en el alta lleva impicito una menor agresividad, una mayor tolerancia y/o confortabilidad para el paciente. Por otra parte el reducir la estancia hospitalaria permite reducir el gasto y favorecer la rotación cama/paciente, hecho muy importante en una sanidad sobresaturada.

### **8.2.1. *Macroadenomas invasivos***

Parece evidente que el grado de invasividad del tumor juega un papel fundamental el los resultados. También es lógico pensar que la cirugía endoscópica juega o jugará un papel fundamental en este tipo de tumores. Es pues interesante ver cómo ha afectado este factor a nuestra serie.

Los adenomas de hipófisis constituyen el 13% de los tumores intracraneales y son los tumores intrasellares más frecuentes. Aproximadamente el 5% de estos tumores tendrá un curso clínico más agresivo y un comportamiento biológico diferente. Este subgrupo de adenomas invasivos está asociado a una alta recurrencia con el tratamiento quirúrgico convencional.

A pesar de la gran precisión que han proporcionado los avances en las técnicas radiológicas de neuroimagen (79, 111, 148), el diagnóstico de invasión del seno cavernoso continúa dependiendo con frecuencia de los hallazgos intraoperatorios (59). Se han propuesto diferentes clasificaciones para intentar definir el grado de extensión parasellar de los macroadenomas. Aunque Hardy

(87) en un principio no contempló la afectación parasellar, posteriormente la introdujo como el denominado en su clasificación “estadio E” (142). Con posterioridad Wilson modificó la clasificación propuesta por Hardy (191) definiendo como “estadio E” la afectación de los senos cavernosos. Fahlbusch y Buchfelder (59) clasificaron en 5 grados la afectación del seno cavernoso. En la clasificación de Knosp et al. (15) los grados 1 y 2 corresponden a los tipos 1 y 2 de Fahlbusch y Buchfelder (59). Aunque en el el tipo 3 de Fahlbusch y Buchfelder (desplazamiento de todo el seno cavernoso) no tendría porque existir invasión, Knosp et al (116) concluyen que en todos los grados 3 y 4 existía una invasión del seno cavernoso confirmada quirúrgicamente. En los grados 0 y 1 de Knosp estos autores no detectaron invasión del seno mientras que fue dudosa en los grados 2. A tenor de estos hallazgos Knosp et al. concluyeron que el área crítica a partir de la cual podemos decir que existe una invasión del seno es cuando el tumor afecta la línea tangente lateral de la carótida supra-intracavernosa (grado 2). Nosotros hemos optado por la mencionada clasificación porque es de fácil manejo y distingue de forma clara y sencilla los diferentes grados de afectación del seno cavernoso.

Otra consideración a tener en cuenta cuando se analiza la invasividad de los macroadenomas hipofisarios es el conjunto de factores estructurales locales que puedan favorecerla. Yokohama (196) evidencia que en 3 de sus 30 casos existían pequeños defectos a nivel de la pared medial del seno cavernoso. La propia debilidad de esta pared medial (195) explicaría que en determinados casos ésta pueda desplazarse, más que pensar en una infiltración tumoral. El hecho de poder diferenciar si la pared dural del seno está invadida o únicamente desplazada, podría ser un factor predictivo del grado de resección



en pacientes con la carótida aparentemente englobada por el tumor. Este concepto queda remarcado por el comentario de Laws al artículo de Knosp et al. (116). Lógicamente esta situación es difícilmente predecible desde el punto de vista radiológico, pero si evidenciable intraoperatoriamente.

El análisis de nuestros resultados objetivó una resección completa en un 34% de los pacientes con la técnica clásica y en un 47,9% de los pacientes con la técnica endoscópica; aunque el análisis de subgrupos demuestra que en los grados 3 y 4 de Knosp (116) se consiguió una resección completa en sólo un caso (7%) con la técnica clásica, y en 4 casos (30,7%) con la técnica endoscópica. Si agrupamos resección total y subtotal (más de un 80%) obtenemos un 42,8% con la técnica clásica y un 53,8% con la técnica endoscópica. Cuando analizamos nuestros resultados agrupando en función de los grados de resección total/subtotal (>80%) y parcial (<80%) y de los grados de mayor invasividad (4) y menor invasividad (de 0 a 3) hemos visto que las diferencias no son estadísticamente significativas; creemos que es debido al tamaño muestral de nuestra serie (error beta), aunque probablemente lo fueran si se aumentara el número de pacientes. De hecho, hemos visto como el grado de invasión del tumor hace incrementar en 3,59 (OR=3,595; IC 95%) veces el riesgo de poco éxito de la operación. Los resultados publicados por diferentes autores son muy variables, y algunos poco precisos en cuanto al grado de afectación del seno cavernoso. Mohr et al. (143) en una serie de 77 pacientes con macroadenomas gigantes refieren una recurrencia o existencia de tumor residual en un 40% de los casos. Ciric et al. (33) en tumores con extensión suprasellar de más de 2 cm observaron una tasa de recurrencias del 42%. Couldwell et al. (39) en una serie de 30 macroadenomas con invasión de seno

cavernoso conseguían la resección completa en más de la mitad de los casos (18). En una serie anterior nuestra (56) valoramos el grado de resección en 22 pacientes con macroadenomas que invadían el seno cavernoso, siendo la exéresis completa en todos los pacientes con grado 1 y 2 de Knosp, mientras que sólo en dos pacientes con grado 4. Se concluyó que en los pacientes con grado 4 el resultado era peor, si bien cuando comparábamos los grados de invasión preoperatorios (grados de Knosp) con los resultados no había diferencias estadísticamente significativas.

Como reflexión a nuestra experiencia, pensamos que los motivos que no nos permitieron mejorar el grado de resección fueron predominantemente debidos a la técnica quirúrgica. Nosotros no utilizamos abordajes transesfenoidales ampliados al seno cavernoso, y la resección se hizo siempre a partir de un abordaje convencional. Este abordaje obliga a visualizar la pared medial del seno cavernoso en un ángulo de trabajo muy agudo que no permite una visión completa del mismo, aunque el endoscopio permite una mejor visualización de estas zonas que el microscopio quirúrgico deja ocultas. Es lógico pensar, que cuanto mayor invasividad más difícil es conseguir una resección completa. Sin embargo, debemos recordar que ésta es posible en algunos casos. En nuestra serie hemos conseguido resecciones completas en el grado IV. La explicación más plausible sería que en algunos casos la aparente invasividad del seno cavernoso no es más que un desplazamiento de la pared medial del seno sin englobamiento de la carótida.

### **8.3. Endoscopia versus microcirugía. Complicaciones y seguimiento.**

El abordaje transesfenoidal es un procedimiento razonablemente seguro y con una mortalidad baja, en la mayoría de las series inferior al 1% (15, 32, 130); sin embargo la morbilidad no es despreciable (32, 130). De todas las series, como estándar utilizamos el trabajo de Ciric et al. (32) donde este autor recoge la experiencia de 958 neurocirujanos y analiza la frecuencia de complicaciones en función del número de intervenciones (técnica microquirúrgica) practicadas por cirujano en total. Entre las causas más frecuentes de morbilidad destacan la fístula de LCR (1,5- 4.2%), la diabetes insípida (7-20%), los déficits de pares craneales (0,4-1,9%), lesión de la arteria carótida (0,4-1,4%), pérdida de visión (0,5-2,4%) meningitis (0,5-1,9%), insuficiencia hipofisaria anterior (7,2-20,6%), perforación septal (3,3-7,6%), epistaxis (0,4-4,3%) y sinusitis (3,6-9,6%) (5).

En el trabajo de Zada et al. (198) de los 109 pacientes intervenidos hubieron 7 complicaciones mayores y no hubo ningún éxitus. Setenta y ocho pacientes completaron un cuestionario donde se les preguntó por lo que peor habían percibido de todo el proceso quirúrgico, siendo en un 39% el taponamiento nasal, en un 36% la retirada del taponamiento y en un 35% el hecho de respirar por la boca. A partir de los tres meses cuantificaron que un 4% tenían dolor facial severo, congestión nasal severa un 3%, importantes alteraciones del gusto y el olfato un 4% y finalmente un 1% presentaba anestesia importante del labio superior.

En otro trabajo realizado por Dusick JR (51) sobre 259 pacientes intervenidos mediante una técnica endonasal microquirúrgica, cabe destacar que sólo se realizó taponamiento en los primeros 95 pacientes. Un 73%

reconocían haber tenido una mejor experiencia de la que pensaban anteriormente y un 8% peor. De los pacientes que habían respondido que la experiencia era peor, en un 15% se les habían colocado taponamiento y en un 5%. De los pacientes con cefalea preoperatoria; ésta se había resuelto en el 49% de los casos. Finalmente, los pacientes que habían sido sometidos anteriormente a un abordaje sublabial, preferían el abordaje endonasal porque se recuperaban mejor en un 87%, tenían menos dolor en un 80% y menos obstrucción nasal en un 79%.

Si revisamos las complicaciones en las series endoscópicas veremos que éstas suelen tener menor incidencia, principalmente a nivel senofacial. Otra característica es la ausencia de taponamiento, siendo un factor importante en la confortabilidad del paciente, como se desprende de los trabajos anteriormente mencionados. En 1999 Koren y et al. (118) realizaban una comparación de las complicaciones endonasales entre el abordaje sublabial y el abordaje endoscópico. La técnica endoscópica estaba asociada a un menor tiempo quirúrgico, menor periodo postoperatorio, ausencia de epistaxis recurrente y de problemas dentales, menor incidencia de perforación septal, sinequias y formación de costras. En el trabajo de Cappabianca (23) se clasifican y desglosan las complicaciones. Respecto a las complicaciones nasofaciales únicamente destaca un caso de sinusitis (2%); muy por debajo de las series clásicas, un 2% de fístulas de LCR, 0% de pérdida de visión, 0,68% de lesión art. carótida, 0,68% de meningitis, 13,6% de déficit anterior hipofisario, 3,42% de diabetes insípida y un 0,68% de mortalidad.

En el meta-análisis realizado por el National institute for clinical excellence interventional procedures programme (145) concluyen que el

porcentaje de complicaciones de la técnica endoscópica es más bajo que el de la clásica, siendo un procedimiento más seguro. Cho and Liau (31) encuentran una diferencia estadísticamente significativa: 4,5% (endoscópica) y 27% (clásica). Budie (6) refiere un 15% y un 24% respectivamente entre el grupo endoscópico y el clásico. En otros trabajos no hay diferencias (112, 176).

Otra de las ventajas interesantes es la disminución de la estancia postoperatoria, evidentemente es un factor ligado a la existencia o no de complicaciones. Algunos trabajos hablan de la reducción a la mitad de la estancia postoperatoria (118). En la serie de Frank publicada en 2006 tienen un 0,7% de complicaciones nasales (epistaxis), un 16% de fístulas de LCR intraoperatorias y un 1,2% de postoperatorias, 0,4% de meningitis, 0,4% de empeoramiento visual, 3,1% de insuficiencia hipofisaria anterior y un 7,6% de diabetes insípida.

En el grupo de cirugía clásica, tres pacientes presentaron una fístula de LCR de los cuales dos de ellos se complicaron con meningitis. Uno de ellos falleció y un segundo presentó una hidrocefalia postmeningitis que después requirió una derivación ventrículo-peritoneal. El fallecimiento del paciente de nuestra serie ocurrió una semana después de la intervención tras presentar una fístula de LCR que se complicó con una meningitis neumocócica fulminante. Sólo un paciente presentó un déficit de un III par craneal postoperatorio que recuperó completamente a los pocos meses. En el grupo endoscópico la principal complicación fue la fístula (16%) que sucedió en los primeros cuatro pacientes que intervinimos debido a la falta de experiencia con la técnica de cierre endoscópica. Si bien observamos que en nuestra serie no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, tenemos

que hacer la crítica de que el bajo tamaño muestral puede haber influido de forma importante en este resultado. Sí nos parece interesante constatar que la aparición de la endoscopia ha cambiado la forma de manejar la fístula de LCR postoperatoria. En la serie clásica se opta por colocar un drenaje lumbar y dejar al paciente en reposo durante una semana. De hecho las dos complicaciones más importantes (éxitus e hidrocefalia) nacen de problemas con el drenaje lumbar. Actualmente en la serie endoscópica no hemos tenido ningún problema importante. Esto se debe a que si el paciente presenta una fístula LCR postoperatoria se opta por reintervenir al paciente las primeras 24-48h, así vemos con gran facilidad donde está el defecto y se tapona adecuadamente. Dicha situación ha ido derivando hacia la no utilización de grasa y, al no taponamiento de todo el seno. Actualmente realizamos una inspección de la silla, buscamos defectos, y si no hay, sólo utilizamos surgicel o bien una plastia dural. Sólo utilizaremos grasa y pegamentos cuando durante la cirugía se produzca una rotura del diafragma con salida importante de LCR. Destacar también, que con la técnica endoscópica tenemos mayor incidencia de diabetes insípida, derivado en nuestra opinión de una mayor agresividad en la resección tumoral. El resto de complicaciones son las esperables según la literatura.

En el seguimiento de los pacientes con restos tumorales, en la RM de control preferimos adoptar una actitud conservadora. En los casos de resecciones totales o subtotales realizamos controles seriados de RM y sólo cuando evidenciamos una progresión tumoral realizamos radioterapia estereofraccionada (RDTEF). En los pacientes con resecciones parciales (<80%) realizamos RDTEF tras la intervención. Dicho manejo es parecido al que hacen otros autores (152).

## **9. CONCLUSIONES**

1- El análisis de nuestra serie, realizada en un solo centro y por un solo neurocirujano, nos permite evidenciar que los resultados obtenidos en cuanto al grado de resección tumoral mediante la técnica endoscópica son superiores a los obtenidos con la técnica clásica. No observamos diferencias entre ambas técnicas a nivel de complicaciones.

2- La estancia postoperatoria en la técnica endoscópica es claramente inferior, reduciéndola a la mitad. La aparición de la variable complicación, independientemente de la técnica utilizada aumenta en 1,23 días la estancia del paciente. Si bien el tanto por ciento de resección en tumores de alto grado de invasividad es superior con la técnica endoscópica, no existen diferencias significativas. Un mayor tamaño muestral sería necesario para obtener un mayor grado de evidencia.

3- Por tanto, basados en las anteriores conclusiones, creemos que la técnica endoscópica es una variación de la técnica clásica que requiere un periodo de aprendizaje y que en un futuro mejorará los resultados actuales. La endoscopia ofrece una serie de ventajas a nuestros pacientes en cuanto a mejoría del grado de resección, estancia postoperatoria y confortabilidad. Se necesitarían estudios randomizados y prospectivos para obtener un mayor grado de evidencia. La endoscopia debería ser considerada como una técnica habitual en neurocirugía; la formación y desarrollo de los neurocirujanos jóvenes en estas nuevas técnicas será fundamental en un futuro no muy lejano.





## **10. BIBLIOGRAFIA**

1. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR: Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long term results. **J Clin Endocrinol Metab** 83:3411-3418, 1998.
2. Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yasargil MG: Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. **J Neurosurg** 73:12-17, 1990.
3. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR: Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 79:348-354, 1994.
4. Asa SL, Gerrie BM, Singer W, Horvath E, Kovacs K, Smyth HS: Gonadotropin secretion in vitro by human pituitary null cell adenomas and oncocytomas. **J Clin Endocrinol Metab** 62:1011-1019, 1986.
5. Aucott JN: Glucocorticoids and infection. **Endocrinol Metab Clin North Am** 23:655-670, 1994.
6. Badie B, Nguyen P, Preston JK: Endoscopic-guided direct endonasal approach for pituitary surgery. **Surg Neurol** 53(2):168-172, 2000.
7. Bakay L: The results of 300 pituitary adenoma operations (Prof. Herbert Olivecrona's series). **J Neurosurg** 7:240-255, 1950.
8. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW: Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. **Arch Intern Med** 151:1629-1632, 1991.
9. Bassetti M, Arosio M, Spada A, Brina M, Bazzoni N, Faglia G, Giannattasio G: Growth hormone and prolactin secretion in acromegaly: correlations between hormonal dynamics and immunocytochemical findings. **J Clin Endocrinol Metab** 67:1195-1204, 1988.
10. Bendayan M, Maestracci ND: Pituitary adenomas: patterns of hPRL and hGH secretion as revealed by high resolution immunocytochemistry. **Biol Cell** 52:129-138, 1984.
11. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B: Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. **Acta Med Scand** 223:327-335, 1988.
12. Benschoff ER, Katz BH: Ectopia of the posterior pituitary gland as a normal variant: assessment with MR imaging. **AJNR Am J Neuroradiol** 11:709-712, 1990.

13. Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Wehrli FW, Snyder PJ, Goldberg HI, Grossman RI, Bottomley PA, Edelstein WA, Glover GH, MacFall JR, .: Magnetic resonance imaging of pituitary lesions using 1.0 to 1.5 T field strength. **Radiology** 153:415-418, 1984.
14. Bills DC, Meyer FB, Laws ER, Jr., Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Ilstrup DM, Abboud CF: A retrospective analysis of pituitary apoplexy. **Neurosurgery** 33:602-608, 1993.
15. Black PM, Zervas NT, Candia GL: Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. **Neurosurgery** 20:920-924, 1987.
16. Blevins LS, Jr., Christy JH, Khajavi M, et al.: Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 83:63-67, 1998.
17. Blevins LS, Jr., Wand GS: Diabetes insipidus. **Crit Care Med** 20:69-79, 1992.
18. Borges JL, Ridgway EC, Kovacs K, Rogol AD, Thorner MO: Follicle-stimulating hormone-secreting pituitary tumor with concomitant elevation of serum alpha-subunit levels. **J Clin Endocrinol Metab** 58:937-941, 1984.
19. Bozzini P L: Eine Erfindung zur Anschauung innerer Theile und Krankheiten nebst der Abbildung. **J der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst** 24:107-124, 1806.
20. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ: The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotropic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. **AJNR Am J Neuroradiol** 14:1183-1190, 1993.
21. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. **N Engl J Med** 304:156-158, 1981.
22. Bushe KA, Halves E: "Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwulste." **Acta Neurochir** 41:163-175, 1978.
23. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao AM et al.: Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. **J Neurosurg** 97:293-298, 1997.
24. Cappabianca P, De Divitiis E: Endoscopy and transsphenoidal surgery. **Neurosurgery** 54:1043-1050, 2004.
25. Cappabianca P AAdDE: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: Towards functional endoscopic pituitary surgery. **Minim Invasive Neurosurg** 41:66-73, 1998.

26. Cardoso ER, Peterson EW: Pituitary apoplexy: a review. **Neurosurgery** 14:363-373, 1984.
27. Catapano D, Sloffer CA, Frank G, Pasquini E, D'Angelo VA, Lanzino G: Comparison between the microscope and endoscope in the direct endonasal extended transsphenoidal approach: anatomical study. **J Neurosurg** 104:419-425, 2006.
28. Caton R, Paul FT: "Notes of a case of acromegaly treated by operation. ". **BMJ** 2:1421-1423, 1893.
29. Chan AW, MacFarlane IA, Foy PM, Miles JB: Pituitary enlargement and hyperprolactinaemia due to primary hypothyroidism: errors and delays in diagnosis. **Br J Neurosurg** 4:107-112, 1990.
30. Charpin C, Hassoun J, Oliver C, Jaquet P, Argemi B, Grisoli F, Toga M: Immunohistochemical and immunoelectron-microscopic study of pituitary adenomas associated with Cushing's disease. A report of 13 cases. **Am J Pathol** 109:1-7, 1982.
31. Cho DY, Liao WR: Comparison of endonasal endoscopic surgery and sublabial microsurgery for prolactinomas. **Surg Neurol** 58(6):371-376, 2002.
32. Ciric I, Ragin A, C, Pierce D: Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. **Neurosurgery** 40:225-236, 1997.
33. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R: Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. **J Neurosurg** 59:395-401, 1983.
34. Collins WF.: "Hypophysectomy: historical and personal perspective.". **Clin Neurosurg** 21:68-78, 1974.
35. Colombo N, Berry I, Kucharczyk J, Kucharczyk W, de GJ, Larson T, Norman D, Newton TH: Posterior pituitary gland: appearance on MR images in normal and pathologic states. **Radiology** 165:481-485, 1987.
36. Cooke RS JR: Experience with the direct transnasal approach to the pituitary fossa. **Br J Neurosurg** 8:193-196, 1994.
37. Corenblum B, Sirek AM, Horvath E, Kovacs K, Ezrin C: Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 42:857-863, 1976.
38. Couldwell WT, Simard MF, Weiss MH et al.: " Pituitary and Adrenal.". New York, 1999.

39. Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T: Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. **Neurosurgery** 55:539-547, 2004.
40. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF, Jr., Davis DH, Shaw EG, Miller GM, Burger PC: Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. **J Neurosurg** 83:206-214, 1995.
41. Cushing H: *The Pituitary Body and Its Disorders: Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri*. Ed. JB Lippincott. Philadelphia: 1912. Philadelphia, 1912.
42. Cushing H.: "The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders." **JAMA** 63:1515-1525, 1914.
43. Dandy WE: An operative procedure for hydrocephalus. **John Hopkins Bull** 33:189-190, 1922.
44. Dandy WE: Extirpation of the choroid plexus of the lateral and fourth ventricle in communicating hydrocephalus. **Ann Surg** 68:569-579, 1918.
45. Dandy WE: "A new hypophysis operation. ". **Bull Johns Hopkins Hosp** 29:154, 1918.
46. Danese RD, Aron DC: Cushing's syndrome and hypertension. **Endocrinol Metab Clin North Am** 23:299-324, 1994.
47. Davis PC, Hoffman JC, Jr., Spencer T, Tindall GT, Braun IF: MR imaging of pituitary adenoma: CT, clinical, and surgical correlation. **AJR Am J Roentgenol** 148:797-802, 1987.
48. de Divitiis E, Cappabianca P: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach surgery. **Adv Tech Stand Neurosurg** 27:137-177, 2002.
49. De Divitiis E, Cappabianca P: Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. 2003.
50. Dott NM, Bailey P: "A consideration of the hypophyseal adenomata. ". **Br J Surg** 13:314-366, 1925.
51. Dusick JR, Esposito F, Mattozo CA, et al: Endonasal transsphenoidal surgery: the patient's perspective-survey results from 259 patients. **Surg Neurol** 58(5):857-865, 2006.
52. Dusick JR, Esposito F, Kelly DF, Cohan P, DeSalles A, Becker DP, Martin NA: The extended direct endonasal transsphenoidal approach for nonadenomatous suprasellar tumors. **J Neurosurg** 102:832-841, 2005.

53. Dwyer AJ, Frank JA, Doppman JL, Oldfield EH, Hickey AM, Cutler GB, Loriaux DL, Schiabe TF: Pituitary adenomas in patients with Cushing disease: initial experience with Gd-DTPA-enhanced MR imaging. **Radiology** 163:421-426, 1987.
54. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, Jr., et al: Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. **Journal of Neurosurgery** 64:713-719, 1986.
55. el Gammat, Brooks BS, Hoffman WH: MR imaging of the ectopic bright signal of posterior pituitary regeneration. **AJNR Am J Neuroradiol** 10:323-328, 1989.
56. Enseñat J, Ortega A, Topcewski Th, et al: Valor predictivo de la clasificación de Knosp en el grado de resección quirúrgica de los macroadenomas invasivos. Estudio prospectivo de una serie de 23 casos. **Neurocirugía** 17:519-526, 2006.
57. Esiri MM, Bevan JS, Burke CW, Adams CB: Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin-secreting and nonfunctioning macroadenomas of the pituitary gland. **J Clin Endocrinol Metab** 63:383-388, 1986.
58. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG: Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. **Medicine (Baltimore)** 73:233-240, 1994.
59. Fahlbusch R BM: Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas. **Acta Neurochir (Wien)** 92:93-99, 1998.
60. Felix IA, Horvath E, Kovacs K: Massive Crooke's hyalinization in corticotroph cell adenomas of the human pituitary. A histological, immunocytological, and electron microscopic study of three cases. **Acta Neurochir (Wien)** 58:235-243, 1981.
61. Felix IA, Horvath E, Kovacs K, Smyth HS, Killinger DW, Vale J: Mammosomatotroph adenoma of the pituitary associated with gigantism and hyperprolactinemia. A morphological study including immunoelectron microscopy. **Acta Neuropathol (Berl)** 71:76-82, 1986.
62. Fraioli B, Esposito V, Santoro A, et al.: "Transmaxillophenoidal approach to tumors invading the medial compartment of the cavernous sinus. ". **J Neurosurg** 82:63-69, 1995.
63. Frank G, Pasquini E, Calbucci F: Endoscopic approach to the cavernous sinus via and ethmoido-pterygo-sphenoidal route. Presented at the 5th European skull base society congress, Copenhagen, Denmark, June 15-17, 2001.
64. Frank G, Pasquini E, Farneti G, et al.: The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. **Neuroendocrinology** 83:240-248, 2006.

65. Frank G, Pasquini E, Doglietto F, Mazzatenta D, Sciarretta V, Farneti G, Calbucci F: The endoscopic extended transsphenoidal approach for craniopharyngiomas. **Neurosurgery** 59:ONS75-ONS83, 2006.
66. Frank G, Sciarretta V, Calbucci F, Farneti G, Mazzatenta D, Pasquini E: The endoscopic transnasal transsphenoidal approach for the treatment of cranial base chordomas and chondrosarcomas. **Neurosurgery** 59:ONS50-ONS57, 2006.
67. Frazier CH.: "An approach to the hypophysis through the anterior cranial fossa. ". **Ann Surg** 57:145-150, 1913.
68. Frazier CH.: " Choice of method in operations upon the pituitary body.". **Surg Gynecol Obstet** 29:9-16, 1919.
69. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD: Long-term endocrinological follow -up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. **J Neurosurg** 89:353-358, 1998.
70. Fujii K, Chambers SM, Rhoton AL Jr: Neurovascular relationships of the sphenoid sinus: A microsurgical study. **J Neurosurg** 50:31-39, 1979.
71. Fujisawa I, Asato R, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Nakano Y, Itoh H, Hashimoto N, Takeuchi J, Torizuka K: Anterior and posterior lobes of the pituitary gland: assessment by 1.5 T MR imaging. **J Comput Assist Tomogr** 11:214-220, 1987.
72. Garibi J, Pomposo I, Villar G, et al.: Giant pituitary adenomas: clinical characteristics and surgical results. **Br J Neurosurg** 16:133-139, 2002.
73. Gen M, Uozumi T, Ohta M, Ito A, Kajiwara H, Mori S: Necrotic changes in prolactinomas after long term administration of bromocriptine. **J Clin Endocrinol Metab** 59:463-470, 1984.
74. Gesundheit N, Petrick PA, Nissim M, Dahlberg PA, Doppman JL, Emerson CH, Braverman LE, Oldfield EH, Weintraub BD: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinical and biochemical heterogeneity. Case reports and follow-up of nine patients. **Ann Intern Med** 111:827-835, 1989.
75. Giannattasio G, Bassetti M: Human pituitary adenomas. Recent advances in morphological studies. **J Endocrinol Invest** 13:435-454, 1990.
76. Giordano F.: *Compendio Di Chirurgia Operativa Italiana*. Torino, Italy, 1911.
77. Girod C, Trouillas J, Claustrat B: The human thyrotropic adenoma: pathologic diagnosis in five cases and critical review of the literature. **Semin Diagn Pathol** 3:58-68, 1986.

78. Goel A, Nadkarni T: Surgical management of giant pituitary tumors-a review of 30 cases. **Acta Neurochir** 138:1042-1049, 1996.
79. Goldstein SJ, Lee C, Carr WA, Rosenbaum HD, Tibbs PA, Walsh JW: Magnetic resonance imaging of the sella turcica and parasellar region. A clinical-radiographic evaluation with computed tomography. **Surg Neurol** 26:330-337, 1986.
80. Guiot G, Rougerie J, Fourestier M, et al: Intracranial endoscopic explorations. **Presse Med** 71:1225-1228, 1963.
81. Guiot G.: "Transsphenoidal Approach in Surgical Treatment of Pituitary Adenomas: General Principles and Indications in Nonfunctioning Adenomas." (Reference unverified). New York, 1973.
82. Guiot G.: "Considerations on the Surgical Treatment of Pituitary Adenomas, (Reference Unverified)". **Stuttgart: Thieme**, 1978.
83. Halstead AE.: "Remarks on the operative treatment of tumors of the hypophysis. With the report of two cases operated on by an oro-nasal method. ". **Surg Gynecol Obstet** 10:494-502, 1910.
84. Hamilton CR, Jr., Adams LC, Maloof F: Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma. **N Engl J Med** 283:1077-1080, 1970.
85. Hardy J WSM: "Trans-sphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control.". **J Neurosurg** 23:612-619, 1965.
86. Hardy J.: "Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods.". **Union Med Canada** 96:702-712, 1967.
87. Hardy J, Vezina JL: Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. **Adv Neurol** 15:261-273, 1976.
88. Hardy J, Wigser SM: Trans-sphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control. **J Neurosurg** 23:612-619, 1965.
89. Harris FS, Rhoton AL Jr: Anatomy of the cavernous sinus: A microsurgical study. **J Neurosurg** 45:169-180, 1976.
90. Hazan A, Roux FX, Levy D, et al.: Use of endoscopy in pituitary surgery. **Neurochirurgie** 44:327-330, 1998.
91. Henderson WR.: "The pituitary adenomata. A follow-up study of the surgical results in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series)". **Br J Surg** 26:811-921, 1939.

92. Hennessey JV, Jackson IM: Clinical features and differential diagnosis of pituitary tumours with emphasis on acromegaly. **Baillieres Clin Endocrinol Metab** 9:271-314, 1995.
93. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, Corstens FH, Kloppenborg PW: Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 80:2859-2865, 1995.
94. Heuer GJ.: "The surgical approach and the treatment of tumors and other lesions about the optic chiasm. ". **Surg Gynecol Obstet** 53:489-518, 1931.
95. Hirsch O: "Endonasal method of removal of hypophyseal tumors. With a report of two successful cases.". **JAMA** 55:772-774, 1910.
96. Horsley V: "On the technique of operations on the central nervous system. " . **BMJ** 2:411-423, 1906.
97. Horvath E, Kovacs K: Ultrastructural classification of pituitary adenomas. **Can J Neurol Sci** 3:9-21, 1976.
98. Horvath E, Kovacs K: Gonadotroph adenomas of the human pituitary: sex-related fine-structural dichotomy. A histologic, immunocytochemical, and electron-microscopic study of 30 tumors. **Am J Pathol** 117:429-440, 1984.
99. Horvath E, Kovacs K: Pathology of prolactin cell adenomas of the human pituitary. **Semin Diagn Pathol** 3:4-17, 1986.
100. Horvath E, Kovacs K, Josse R: Pituitary corticotroph cell adenoma with marked abundance of microfilaments. **Ultrastruct Pathol** 5:249-255, 1983.
101. Horvath E, Kovacs K, Singer W, Smyth HS, Killinger DW, Erzin C, Weiss MH: Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary: clinicopathologic analysis of 15 cases. **Cancer** 47:761-771, 1981.
102. Horwitz NH.: " Library: historical perspective: Norman M. Dott (1897-1973). ". **Neurosurgery** 45:944-948, 1999.
103. Huang KE, Bonfiglio TA, Muechler EK: Transient hyperprolactinemia in infertile women with luteal phase deficiency. **Obstet Gynecol** 78:651-655, 1991.
104. Ikeda H, Yoshimoto T, Katakura R: A case of Rathke's cleft cyst within a pituitary adenoma presenting with acromegaly--do "transitional cell tumors of the pituitary gland" really exist? **Acta Neuropathol (Berl)** 83:211-215, 1992.



105. Inoue T, Rhoton AL Jr, Theele D, Barry ME : Surgical approaches to the cavernous sinus: A microsurgical study. **Neurosurgery** 26:903-932, 1990.
106. Jackson JA, Trowbridge A, Smigiel M: Fatal pulmonary thromboembolism after successful transsphenoidal hypophysectomy for Cushing's disease. **South Med J** 83:960-962, 1990.
107. Jane Jr.JA, Han J, Prevedello M, et al.: Perspectives on endoscopic transsphenoidal surgery. **Neurosurg Focus** 19(6):E2, 2005.
108. Jho HD, Carrau R: "Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients.". **J Neurosurg** 87:44-51, 1997.
109. Kanie N, Kageyama N, Kuwayama A, Nakane T, Watanabe M, Kawaoi A: Pituitary adenomas in acromegalic patients: an immunohistochemical and endocrinological study with special reference to prolactin-secreting adenoma. **J Clin Endocrinol Metab** 57:1093-1101, 1983.
110. Katz MS, Gregerman RI, Horvath E, Kovacs K, Ezrin C: Thyrotroph cell adenoma of the human pituitary gland associated with primary hypothyroidism: clinical and morphological features. **Acta Endocrinol (Copenh)** 95:41-48, 1980.
111. Kaufman B, Kaufman BA, Arafah BM, Roessmann U, Selman WR: Large pituitary gland adenomas evaluated with magnetic resonance imaging. **Neurosurgery** 21:540-546, 1987.
112. Kawamata T, Iseki H, Ishizaki R, Hori T: Minimally invasive endoscope-assisted endonasal transsphenoidal microsurgery for pituitary tumors: experience with 215 cases comparing with sublabial transsphenoidal approach. **Neurol Res** 24(3):259-265, 2002.
113. Kawamata T, Kamikawa S, Iseki H, et al.: Flexible endoscope-assisted endonasal transsphenoidal surgery for pituitary tumors. **Minim Invasive Neurosurg** 45:208-210, 2002.
114. Kepes JJ: Transitional cell tumor of the pituitary gland developing from a Rathke's cleft cyst. **Cancer** 41:337-343, 1978.
115. Klibanski A, Zervas NT, Kovacs K, Ridgway EC: Clinically silent hypersecretion of growth hormone in patients with pituitary tumors. **J Neurosurg** 66:806-811, 1987.
116. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. **Neurosurgery** 33:610-617, 1993.
117. Kocher T.: "Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heilung.". **Dtsch Z Chir** 100:13-37, 1909.

118. Koren I, Hadar T, Rappaport ZH, Yaniv E: Endoscopic transnasal transsphenoidal microsurgery versus the sublabial approach for the treatment of pituitary tumors: endonasal complications. **Laryngoscope** 109:1838-1840, 1999.
119. Kouri JG, Chen MY, Watson JC et al: "Resection of suprasellar tumors by using a modified transsphenoidal approach. Report of four cases. ". **J Neurosurg** 92:1028-1035, 2000.
120. Kovacs K, Hovath E: Tumors of the pituitary glands, in Hartman WH e (ed): Atlas of tumor pathology. Facicle 21, 2nd series. Washington DC, 1986, pp 1-269.
121. Kovacs K, Horvath E, Ryan N, Ezrin C: Null cell adenoma of the human pituitary. **Virchows Arch A Pathol Anat Histol** 387:165-174, 1980.
122. Krause F.: ":Hirnchirurgie." Dtsch Klin 8 (1905): 953-1024. **Dtsch Klin** 8:953-1024, 1905.
123. Kredentser JV, Hoskins CF, Scott JZ: Hyperprolactinemia--a significant factor in female infertility. **Am J Obstet Gynecol** 139:264-267, 1981.
124. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, et al: Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study modern remission criteria. **J Clin Endocrinol Metab** 86:4072-4077, 2001.
125. Krisht AF, Tindall GT: Pituitary disorders. Comprehensive Management. Baltimore, USA., Lippincott Williams & Wilkins , 1999.
126. Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH: The transsphenoidal approach to the sphenoid sinus and clivus. **Neurosurgery** 31:1008-1014, 1992.
127. Landolt AM: Ultrastructure of human sella tumors. Correlations of clinical findings and morphology. **Acta Neurochir (Wien )** Suppl 22:1-167, 1975.
128. Landolt AM, Osterwalder V: Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? **J Clin Endocrinol Metab** 58:1179-1183, 1984.
129. Laws ER Jr, Kern EB: Complications of trans-sphenoidal surgery. **ClinNeurosurg** 23:401-416, 1976.
130. Laws ER, Jr., Kern EB: Complications of trans-sphenoidal surgery. **Clin Neurosurg** 23:401-416, 1976.
131. Lees PD, Pickard JD: Hyperprolactinemia, intrasellar pituitary tissue pressure, and the pituitary stalk compression syndrome. **J Neurosurg** 67:192-196, 1987.
132. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws E jr, and Couldwell WT: "The history and evolution of transsphenoidal surgery." . **Journal of Neurosurgery** 95:1083-1096, 2001.

133. Lloyd RV, Chandler WF, McKeever PE, Schteingart DE: The spectrum of ACTH-producing pituitary lesions. **Am J Surg Pathol** 10:618-626, 1986.
134. Lloyd RV, Gikas PW, Chandler WF: Prolactin and growth hormone-producing pituitary adenomas. An immunohistochemical and ultrastructural study. **Am J Surg Pathol** 7:251-260, 1983.
135. Luft R, Olivecrona H: "Experiences with hypophysectomy in man. ". **J Neurosurg** 10:301-316, 1953.
136. Marie P.: "Sur deux cas d'acromégalie: hypertrophie singulière non congénitale, des extrémités supérieures, inférieures, et cephalique.". **Rev Med** 6:297-333, 1886.
137. Mashiter K, Van NS, Fahlbusch R, Fill H, Skrabal K: Hyperthyroidism due to a TSH secreting pituitary adenoma: case report, treatment and evidence for adenoma TSH by morphological and cell culture studies. **Clin Endocrinol (Oxf)** 18:473-483, 1983.
138. Mason RB, Nieman LK, Doppman JL et al.: "Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function. ". **J Neurosurg** 87:343-351, 1997.
139. McArthur LL.: "An aseptic surgical access to the pituitary body and its neighborhood. ". **JAMA** 58:2009-2011, 1912.
140. Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, et al.: The long term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. **J Neurosurg**:195-208, 2002.
141. Miki Y, Matsuo M, Nishizawa S, Kuroda Y, Keyaki A, Makita Y, Kawamura J: Pituitary adenomas and normal pituitary tissue: enhancement patterns on gadopentetate-enhanced MR imaging. **Radiology** 177:35-38, 1990.
142. Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H: Surgical management of giant pituitary adenomas. **Can J Neurol Sci** 17:62-66, 1990.
143. Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H: Surgical management of giant pituitary adenomas. **Can J Neurol Sci** 17:62-66, 1990.
144. Nabarro JD: Acromegaly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 26:481-512, 1987.
145. National Institute for Clinical Excellence. Endoscopic transsphenoidal pituitary adenoma resection. 2007. Ref Type: Unpublished Work
146. Nelson AT, Jr., Tucker HS, Jr., Becker DP: Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. **J Neurosurg** 61:577-580, 1984.

147. Nichols DA, Laws ER, Jr., Houser OW, Abboud CF: Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. **Neurosurgery** 22:380-385, 1988.
148. Nichols DA, Laws ER, Jr., Houser OW, Abboud CF: Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. **Neurosurgery** 22:380-385, 1988.
149. Nitze M: Eine neue Beobachtungs und Untersuchungs Methode Hännröhre, Harnblase and Rectum. **Wien Med Wochenschr** 24:649-652, 1879.
150. Ono M, Rhoton AL Jr, Barry M : Microsurgical anatomy of the region of the tentorial incisura. **J Neurosurg** 60:365-399, 1984.
151. Ontjes DA, Ney RL: Pituitary tumors. **CA Cancer J Clin** 26:330-350, 1976.
152. Park P, Chandler WF, Barkan AL, Orrego JJ, Cowan JA, Griffith KA, Tsien C: The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. **Neurosurgery** 55:100-106, 2004.
153. Pioro EP, Scheithauer BW, Laws ER, Jr., Randall RV, Kovacs KT, Horvath E: Combined thyrotroph and lactotroph cell hyperplasia simulating prolactin-secreting pituitary adenoma in long-standing primary hypothyroidism. **Surg Neurol** 29:218-226, 1988.
154. Rabadan A, Conesa H: Transmaxillary-transnasal approach to the anterior clivus: a microsurgical anatomical model. **Neurosurgery** 30:473-481, 1992.
155. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK: Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 41:95-102, 1994.
156. Rasmussen C, Larsson SG, Bergh T: The occurrence of macroscopical pituitary calcifications in prolactinomas. **Neuroradiology** 31:507-511, 1990.
157. Renn WH, Rhoton AL Jr: "Microsurgical anatomy of the sellar region. ". **J Neurosurg** 43:288-298, 1975.
158. Rhoton AL: "The supratentorial cranial space: Microsurgical anatomy and surgical approaches.". **Neurosurgery** 51(Supplement 1):335-374, 2002.
159. Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the region of the third ventricle, in, in Apuzzo MLJ (ed) (ed): Surgery of the Third Ventricle. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, pp 92-166.

160. Rhoton AL Jr: Tentorial incisura. **Neurosurgery** 47[Suppl 1]:S131-S153, 2000.
161. Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. **SurgNeurol** 12:63-104, 1979.
162. Rhoton AL Jr MJ: Microsurgery of the sellar region, in Glaser JS (ed): Neuro-Ophthalmology. St. Louis, C.V. Mosby, 1997, pp 106-127.
163. Robert CM, Jr., Feigenbaum JA, Stern EW: Ocular palsy occurring with pituitary tumors. **J Neurosurg** 38:17-19, 1973.
164. Rodziewicz GS, Kelley RT KR: Transnasal endoscopic surgery of the pituitary gland: Technical note. **Neurosurgery** 39:649-652, 1996.
165. Rosen T, Bengtsson BC. Epidemiología of adult onset hypopituitarism in Göteborg, Sweden during 1056-1993. 10th International Congress of Endocrinology. 1996.  
Ref Type: Personal Communication
166. Ross DA, Norman D, Wilson CB: Radiologic characteristics and results of surgical management of Rathke's cysts in 43 patients. **Neurosurgery** 30:173-178, 1992.
167. Ross EJ, Linch DC: Cushing's syndrome--killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. **Lancet** 2:646-649, 1982.
168. Sabit I, Schaefer SD, Couldwell WT: "Extradural extranasal combined transmaxillary transsphenoidal approach to the cavernous sinus: a minimally invasive microsurgical model." **Laryngoscope** 110:286-291, 2000.
169. Saeger W, Ludecke DK: Pituitary adenomas with hyperfunction of TSH. Frequency, histological classification, immunocytochemistry and ultrastructure. **Virchows Arch A Pathol Anat Histol** 394:255-267, 1982.
170. Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, Aguzzi A, Valavanis A: MR differentiation of adamantinous and squamous-papillary craniopharyngiomas. **AJNR Am J Neuroradiol** 18:77-87, 1997.
171. Scheithauer BW: Surgical pathology of the pituitary: the adenomas. **Pathol Annu** 19 (part I):313-374, 1984.
172. Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Laws ER, Jr., Randall RV, Ryan N: Plurihormonal pituitary adenomas. **Semin Diagn Pathol** 3:69-82, 1986.
173. Schloffer H.: "Zur frage der Operationen an der Hypophyse. ". **Beitr Klin Chir** 50:767-817, 1906.

174. Schloffer H.:" Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. ". **Wien Klin Wchnschr** 20:621-624, 1907.
175. Sharma K, Tyagi I, Banerjee D: Rhinological complications of sublabial transseptal transsphenoidal surgery for sellar and suprasellar lesions: prevention and management. **Neurosurg Rev** 19:163-167, 1996.
176. Sheehan MT, Atkinson JLD, Kasperbauer JL,Erickson BJ,Nippoldt TB: Preliminary comparison of the endoscopic transnasal vs the sublabial transseptal approach for clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. **Mayo Clinic Proceedings** 74(7):661-670, 1999.
177. Sherwen PJ, Patterson WJ, Griesdale DE: Transseptal, transsphenoidal surgery: a subjective and objective analysis of results. **J Otolaryngol**:155-160, 1986.
178. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z: Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. **Neurosurgery** 48:1239-1245, 2001.
179. Smallridge RC, Smith CE: Hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary tumors. Diagnostic and therapeutic considerations. **Arch Intern Med** 143:503-507, 1983.
180. Spencer WR, Levine JM, Couldwell WT, et al.: Approaches to the sellar and parasellar region: a retrospective comparison of the endonasal - transsphenoidal and sublabial-transsphenoidal approaches. **Otolaryngol Head Neck Surgery** 122:367-369, 2000.
181. Synderman C, Kassam A, Carrau R, et al.: Acquisition of surgical skills for endonasal skull base surgery: a training program. **Laryngoscope** 117:699-705, 2007.
182. Tang G, Ning NM, Nyugen MH, et al.: Endocrine-inactive pituitary adenomas : clinicopathological features and long term outcome following transsphenoidal resection. **J Neurosurg** 88:393A (Abstract), 1998.
183. Tasman AJ, Feldhusen F, Kolling GH, Hosemann W: Video-endoscope versus endoscope for paranasal sinus surgery: influence on visual acuity and color discrimination. **Am J Rhinol** 13:7-10, 1999.
184. Testut L and Latarjet A: Anatomía Humana. Ed. Salvat. 4 vols. Barcelona: 1990. Barcelona, 1990.
185. Tindall GT, Herring CJ, Clark RV, et al.: Cushing's disease: results of transsphenoidal microsurgery with emphasis on surgical failures. **J Neurosurg** 72:363-369, 1990.
186. Trouillas J, Girod C, Sassolas G, Claustrat B, Lheritier M, Dubois MP, Goutelle A: Human pituitary gonadotropic adenoma; histological, immunocytochemical, and ultrastructural and hormonal studies in eight cases. **J Pathol** 135:315-336, 1981.

187. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, et al.: Transsphenoidal microsurgery therapy of prolactinomas : inicial outcomes and long-term results. **Neurosurgery** 44:254-263, 1999.
188. von Eiselsberg A.: "The operative cure of acromegaly by removal of a hypophysial tumor. ". **Ann Surg** 48:781-783, 1908.
189. Watson JC, Shawker TH, Nieman LK, et al.: Localization of pituitary adnomas by using intraoperative ultrasound in patients with Cushing's disease and no demostrable pituitary tumor on magnetic resonance imaging. **J Neurosurg** 89:927-932, 1998.
190. Welbourn RB.: " The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery.". **Surgery** 100:1185-1190, 1986.
191. Wilson CB: A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. **J Neurosurg** 61:814-833, 1984.
192. Yamada S, Asa SL, Kovacs K, Muller P, Smyth HS: Analysis of hormone secretion by clinically nonfunctioning human pituitary adenomas using the reverse hemolytic plaque assay. **J Clin Endocrinol Metab** 68:73-80, 1989.
193. Yamamoto I, Rhoton AL Jr,Peace DA: Microsurgery of the third ventricle: Part 1-Microsurgical anatomy. **Neurosurgery** 8:334-356, 1981.
194. Yaniv E, Rappaport ZH: "Endoscopic transseptal transsphenoidal surgery for pituitary tumors. " **Neurosurgery** 40:944-946, 1997.
195. Yasuda A, Campero A, Martins C, Rhoton AL, Jr., Ribas GC: The medial wall of the cavernous sinus: microsurgical anatomy. **Neurosurgery** 55:179-189, 2004.
196. Yokoyama S, Hirano H, Moroki K, Goto M, Imamura S, Kuratsu JI: Are nonfunctioning pituitary adenomas extending into the cavernous sinus aggressive and/or invasive? **Neurosurgery** 49:857-862, 2001.
197. Young SC, Grossman RI, Goldberg HI, Spagnoli MV, Hackney DB, Zimmerman RA, Bilaniuk LT: MR of vascular encasement in parasellar masses: comparison with angiography and CT. **AJNR Am J Neuroradiol** 9:35-38, 1988.
198. Zada G, Kelly DF, Cohan P, et al.: Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions. an assessment of efficacy, safety, and patient impressions. **J Neurosurg** 98:350-358, 2003.