



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO Y EVOLUCIÓN DE LOS
ADENOMAS HIPOFISARIOS INTERVENIDOS EN LOS
ÚLTIMOS 15 AÑOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO DE VALLADOLID**

MARTA BOYA FERNÁNDEZ
LAURA HERGUEDAS HERGUEDAS

DIRIGIDO POR:

DR. JUAN JOSÉ LÓPEZ GÓMEZ

VALLADOLID 2018

ÍNDICE

Informe de valoración positiva del tutor

Aceptación del Comité de Ética

Resumen/Abstract

1. Introducción
2. Objetivos e hipótesis
 - 2.1. Objetivos
 - 2.2. hipótesis
3. Material y métodos
 - 3.1. .Diseño del estudio
 - 3.2. Ámbito de realización
 - 3.3. Población y periodo del estudio
 - 3.4. Recogida y tratamiento informático de los datos
 - 3.5. Variables estudiadas
 - 3.6. Búsqueda bibliográfica
 - 3.7. Análisis estadístico
4. Resultados
 - 4.1. Características morfológicas y anatomopatológicas
 - 4.2. Terapéutica especializada
 - 4.3. Evolución en el tratamiento del adenoma hipofisario
5. Discusión
6. Conclusiones
7. Bibliografía

RESUMEN

Se lleva a cabo un estudio de los adenomas hipofisarios intervenidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) en los últimos 15 años. *Objetivo:* conocer si el manejo periquirúrgico de estos tumores en los últimos años conlleva un cambio en los resultados postquirúrgicos. *Material y métodos:* se realiza un estudio observacional, transversal, retrospectivo de 139 pacientes intervenidos desde 2001 hasta 2016 en el HCUV, a los que dividimos en dos grupos: antiguos (hasta 2011) y recientes (desde enero 2011). Se estudian variables epidemiológicas, clínicas, radiológicas, anatomopatológicas, quirúrgicas, radioterápicas y terapéuticas. *Resultados:* la forma de presentación más frecuente de estos tumores fue la clínica compresiva (41.7%). De los 54 adenomas en los que se realizó la inmunohistoquímica (38.8%), el tipo más frecuente fue el prolactinoma (21.6%). En el subgrupo de pacientes recientes se vio un aumento del uso de la técnica endoscópica ($p < 0.01$), junto con un aumento de las tasas de curación y una disminución de la persistencia y la recurrencia ($p < 0.02$). También se observa un aumento de incidencia de las fistulas de líquido cefalorraquídeo como complicación con la nueva técnica ($p < 0.01$). *Conclusiones:* la introducción de modificaciones en el manejo periquirúrgico de los adenomas hipofisarios supone un aumento de la curación de los mismos y una disminución de la persistencia y la recurrencia. Hay un aumento de la incidencia de fístulas de LCR y SIADH asociada a un aumento del uso de la técnica endoscópica endonasal.

ABSTRACT

We have performed a study about pituitary adenomas which have been operated in HCUV during the past 15 years. *Objective:* To know if the perisurgical management of these tumors the last years involve variations in postsurgical outcomes. *Methods:* we conducted an observational, transversal and retrospective study in 139 patients who were operated from 2001 to 2016 in HCUV. We divided them in two groups: ancient (up to 2011) and recent (from 2011). Variables studied were epidemiology, clinic, radiography, pathology, surgery, radiotherapy and treatment. *Results:* the most common clinical presentation was compressive (41.7%). Of the 54 adenomas in which immunohistochemical phenotypification could be performed (38.8%), the most common tumors were prolactinomas (21.6%). In the group of recent patients, we observed an increase in endoscopic technique use ($p < 0.01$) along with an increase in the cure rate and a decrease in the persistence and recurrence rates. An increase in postoperative cerebrospinal fluid leaks was found as a complication ($p < 0.01$). *Conclusion:* the changes introduced in perisurgical management of pituitary adenomas increased their cure rates and decreased their persistence and recurrence rates. There is an increase in the incidence of CSF leaks and SIADH associated with an increase in the use of the endonasal endonasal technique.

1. INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas originadas en uno de los cinco tipos celulares de la adenohipófisis. Representan un 15,5% de la patología tumoral del sistema nervioso central (SNC) y su incidencia ajustada por edad se estima que es de 3,4 casos por 100.000 habitantes/año ⁽¹⁾. Estos tumores se clasifican según su actividad hormonal: no secretores, prolactinomas, productores de hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona del crecimiento (GH) y hormona liberadora de tiotropina (TRH) ⁽²⁾, siendo los más frecuentes los prolactinomas (47%) seguidos de los adenomas clínicamente no funcionantes (NCFA) (30%) ⁽¹⁾. A su vez, se pueden clasificar según su tamaño en microadenomas (<1cm) y macroadenomas (>1cm).

La mayoría de los adenomas hipofisarios no presentan clínica y se descubren mediante la realización de pruebas de imagen debidas a otros motivos, lo que se conoce por el nombre de incidentaloma. En los casos en que los adenomas presenten sintomatología, esta puede deberse a dos motivos: al efecto masa del tumor, que provoca cefalea y la aparición de alteraciones visuales como disminución de la agudeza y del campo visual (la más frecuente de todas es la hemianopsia bitemporal) y a las disfunciones hormonales, bien por exceso (acromegalia, síndrome de Cushing) o bien por defecto (hipopituitarismos) ⁽⁴⁾.

El abordaje quirúrgico de la patología hipofisaria ha cambiado en los últimos años. En primer lugar, se han modificado parcialmente las indicaciones de cirugía; actualmente, los adenomas candidatos a resección quirúrgica son aquellos que causan síntomas de compresión seguidos de aquellos que cursan con hipersecreción hormonal refractaria a tratamiento farmacológico o bien aquellos tumores con posibilidad de curación completa mediante la cirugía ^(5,6).

En segundo lugar, se han introducido cambios en el manejo perioperatorio de estos tumores como la terapia de sustitución esteroidea con la intención de evitar una deficiencia aguda postoperatoria ⁽⁷⁾ o la terapia preoperatoria con análogos de la somatostatina en la acromegalia ⁽⁸⁾.

En tercer lugar, se han ido introduciendo mejoras técnicas y mayor especialización de los equipos quirúrgicos. Durante las últimas décadas la técnica utilizada para la resección de estos tumores ha sido la cirugía transesfenoidal microscópica, que en los últimos años se ha visto sustituida por la cirugía transesfenoidal endoscópica debido a que es menos invasiva y disminuye la estancia hospitalaria postoperatoria ^(9,10).

Por último, como el porcentaje de pacientes que requieren cirugía es pequeño, se aconseja que la realización de estos procedimientos sea llevada a cabo por cirujanos con experiencia (aquellos que realizan más de 50 intervenciones hipofisarias al año) ^(3,11).

A pesar de todos estos cambios los resultados de la cirugía son muy variables. Dependen de las características tumorales, la morfología y la extensión a estructuras paraselares ⁽¹²⁾. En caso de que no se consiguiese la remisión completa tras la intervención quirúrgica existen otras técnicas adyuvantes como la radioterapia (convencional o estereotáxica fraccionada) y la radiocirugía, que permiten mejorar los resultados.

Por tanto, según lo expuesto, la importancia de nuestro de nuestro trabajo reside en:

- Conocer las características morfológicas y funcionales de los adenomas hipofisarios intervenidos.
- Evaluar la evolución de este tipo de intervenciones describiendo sus complicaciones, estatus hormonal hipofisario y necesidad de tratamiento posterior.
- Conocer la influencia de los cambios en el manejo perioperatorio del paciente sobre la evolución del mismo a lo largo de los años.
- Analizar las posibles diferencias en pronóstico y complicaciones postquirúrgicas de los mismos.
- Detectar posibles áreas de mejora con la información recogida, ya que en la actualidad no existen registros en nuestro país.

La finalidad de nuestro estudio es conocer el efecto inmediato y a largo plazo los cambios de las indicaciones quirúrgicas y el manejo perioperatorio de los adenomas hipofisarios intervenidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) en los últimos años.

2. OBJETIVOS E HIPOTESIS:

2.1. OBJETIVOS

- **Primarios:**

- Describir las características estructurales prequirúrgicas de una serie de adenomas hipofisarios.
- Definir las características anatomopatológicas de los adenomas hipofisarios intervenidos.
- Analizar las diferencias en pronóstico y complicaciones de la cirugía hipofisaria en los últimos 6 años.

- **Secundarios:**

- Conocer la terapéutica hormonal previa y posterior a la intervención quirúrgica del adenoma hipofisario.
- Valorar la situación estructural posterior de los adenomas hipofisarios y la terapéutica adyuvante utilizada (hormonal, precirugía y radioterapia).
- Evaluar las complicaciones postoperatorias asociadas a la cirugía (estructurales y metabólicas).
- Evaluar la tasa de complicaciones en función de la técnica quirúrgica utilizada.

2.2. HIPÓTESIS

- **Hipótesis conceptual:** Las modificaciones introducidas en el protocolo de manejo perquirúrgico del adenoma hipofisario del HCUV se asocian a un cambio de los resultados perioperatorios y postoperatorios en los pacientes intervenidos.

- **Hipótesis operativa:** El cambio en la indicación, la técnica quirúrgica y el manejo perioperatorio en los últimos cinco años influye sobre la evolución del paciente intervenido de adenoma hipofisario.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Teniendo en cuenta la hipótesis y los objetivos previamente mencionados, se ha diseñado un estudio de tipo observacional, transversal y retrospectivo.

3.2. Ámbito de realización

El estudio se ha realizado en pacientes ingresados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) con diagnóstico de adenoma hipofisario y craneofaringioma intervenidos en los últimos 15 años en dicho hospital.

3.3. Población y periodo del estudio

Se incluyeron en el estudio un total de 139 pacientes que precisaron tratamiento mediante intervención quirúrgica en el periodo comprendido entre enero de 2001 y junio de 2017. De éstos, 44 pacientes fueron intervenidos en los últimos seis años y medio (enero 2011- junio 2017). Denominaremos a los pacientes ANTIGUOS (antes de 2011) y RECIENTES (después de 2011).

3.4. Recogida y tratamiento informático de los datos

Se recogieron datos epidemiológicos, anamnesis y exploración física. La recogida de datos se realizó desde: 1) El programa informático "Informes Clínicos" del HCUV; y 2) La Historia Clínica física que se ha solicitado en aquellos pacientes en los que faltan datos no almacenados en la historia digital.

Los datos han sido almacenados en una base de datos realizada a tal efecto en el programa Microsoft Access® que fue almacenada en la intranet del hospital en la carpeta del Servicio de Endocrino y Nutrición.

3.5. Variables estudiadas

Se han tomado las variables medidas en el momento del ingreso. Estas variables se resumen en la tabla 1.

<p>Epidemiológicas Se registraron las variables de filiación y características del ingreso.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo - Fecha de ingreso - Fecha de cirugía - Fecha de alta - Servicio de procedencia
<p>Clínicas Se registró la sintomatología y sus características.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Clínica de presentación (inicio y tipo) - Fecha de diagnóstico - Tratamiento pre-intervención - Tratamiento post-quirúrgico
<p>Radiología Se hicieron las pruebas de imagen correspondientes en el HCUV o en centros concertados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prueba radiológica - Extensión radiológica - Tamaño tumoral
<p>Anatomía Patológica Se estudiaron las muestras tumorales recogidas durante las intervenciones en el servicio de anatomía patológica del HCUV.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico quirúrgico - Tipo tumoral - Inmunohistoquímica (tipo e intensidad)
<p>Cirugía Se registraron la técnica empleada, sus características y las posibles complicaciones derivadas de la intervención.</p> <p>Radioterapia Se recogió información sobre la radiación necesaria.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Urgencia - Abordaje quirúrgico - Neuronavegador - Complicaciones <ul style="list-style-type: none"> o Fístula LCR o Hemorragia o Edema cerebral o Parálisis nervios craneales o SIADH o Complicaciones intraquirúrgicas o Exitus o ACV o Distress respiratoria o Diabetes insípida - Radioterapia - Fecha - Dosis - Tipo
<p>Terapéutica Se registró el tratamiento farmacológico utilizado tanto hormonal como médico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Levotiroxina - Corticoides - Testosterona - GH - Desmopresina - Agonistas dopaminérgicos, - Lanreótido - Octreótido - Pegvisomant.

Tabla 1: Grupos de las diferentes variables estudiadas

3.6. Búsqueda bibliográfica

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la National Library of Medicine (NLM).

3.7. Análisis estadístico

Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico SPSS (SPSS para Windows versión 15.0, 2008 SPSS INC, Chicago III, EEUU).

Las variables continuas se describieron como media (DS) en caso de distribución normal o como mediana y rango intercuartílico (p25-p75) si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado, con corrección de Yates y test exacto de Fisher cuando las condiciones lo requirieron. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó el test de Kolmogorov–Smirnov para determinar la normalidad de las distribuciones. Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizaron los test estadísticos paramétricos o no paramétricos exigidos por las condiciones de aplicación (t de Student o U de Mann-Whitney). Se consideró una significación estadística para un p-valor menor de 0,05.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con PI 17-805.

4. RESULTADOS

El tamaño muestral fue de 139 pacientes. De estos pacientes, 78 (56,1%) fueron mujeres y 61 (43,9%) fueron hombres. La mediana de edad de los pacientes fue 51(42-63) años.

4.1. Características morfológicas y anatomopatológicas

En cuanto a las características estructurales prequirúrgicas los adenomas hipofisarios se obtuvieron los siguientes datos:

La principal causa de presentación de los adenomas hipofisarios fue compresiva, seguida del exceso hormonal y los incidentalomas. Otras causas fueron el déficit hormonal o la combinación de las previas (tabla 2).

CLÍNICA PRESENTACIÓN	N (%)
Compresiva	58 (41,7%)
Exceso hormonal	36 (25,9%)
Incidentaloma	25 (18%)
Déficit hormonal	5 (3,6%)
Compresiva/Exceso	8 (5,8%)
Compresiva/déficit	3 (2,2%)
Exceso/déficit	1 (0,7%)
Compresiva/déficit/Exceso	1 (0,7%)

Tabla 2: Clínica de presentación

Del total de los pacientes 11(7,9%) habían sufrido una apoplejía hipofisaria. El diagnóstico inicial del adenoma fue macroadenoma en 117 (84,2%) casos y microadenoma en 13 casos (9,4%). La extensión radiológica detectada al diagnóstico se muestra en la tabla 3.

EXTENSIÓN RADIOLÓGICA	N(%)
No extensión	31 (22,3%)
Extensión supraselar	43 (30,9%)
Extensión lateral	6 (4,3%)
Invasivo (+ de 2 localizaciones)	41 (29,5%)
Gigante (>4 cm)	8 (5,8%)

Tabla 3: Extensión radiológica según prueba de imagen

En el análisis anatómico-patológico de los adenomas, en 85 (61,2%) no se pudo realizar la inmunohistoquímica (IHQ). Del total de pacientes analizados se observaron las siguientes anatomías patológicas (figura 1).

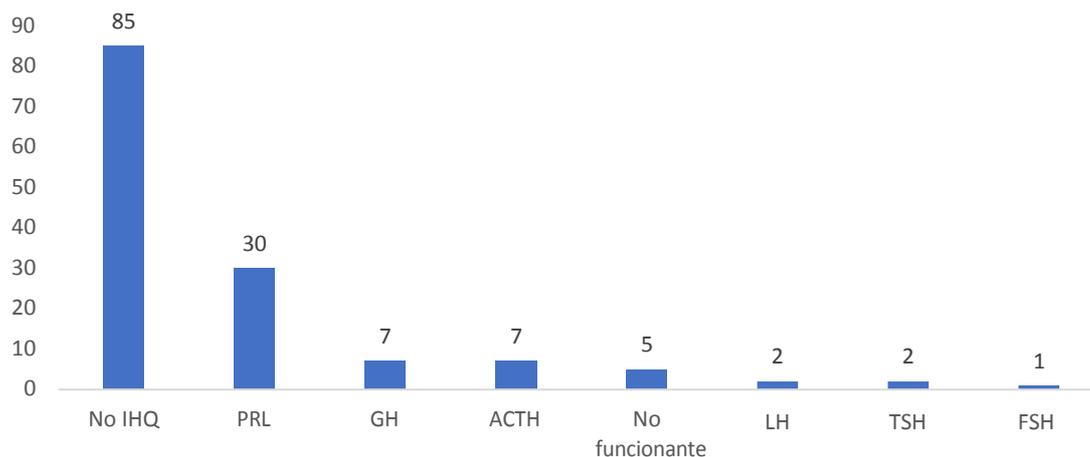


Figura 1: Caracterización AP según Inmunohistoquímica de los adenomas hipofisarios

4.2. Terapéutica especializada (farmacoterapia y cirugía)

En cuanto a los cambios en el tratamiento farmacológico en estos pacientes entre antes de la cirugía y en el postoperatorio temprano y ambulatorio del adenoma hipofisario se obtuvieron los siguientes resultados: 69 pacientes (49,6%) recibieron algún tipo de tratamiento previo a la intervención dirigido al control de la secreción y/o tamaño del tumor, 130 (93,5%) pacientes en el postoperatorio inmediato y 125 (89,9%) pacientes en el postoperatorio ambulatorio (figura 2).

En cuanto a la evolución estructural y hormonal del adenoma hipofisario postcirugía se obtuvieron los siguientes resultados.

Las técnicas de abordaje quirúrgico fueron craneotomía en 7 (5%) de los pacientes, ororinoseptal en 7 (5%) de los pacientes: endonasal directo en 87 (62,6%) y endoscopia en 34 (24,5%). La media del descenso del tamaño tumoral fue de 61,57 (31,91%).

La evolución de los pacientes a largo plazo fue curación en 25 (18%) pacientes; persistencia en 111 (79,9%) pacientes; recurrencia en 2 (1,4%) pacientes y 1 (0,7%) paciente fue éxitus.

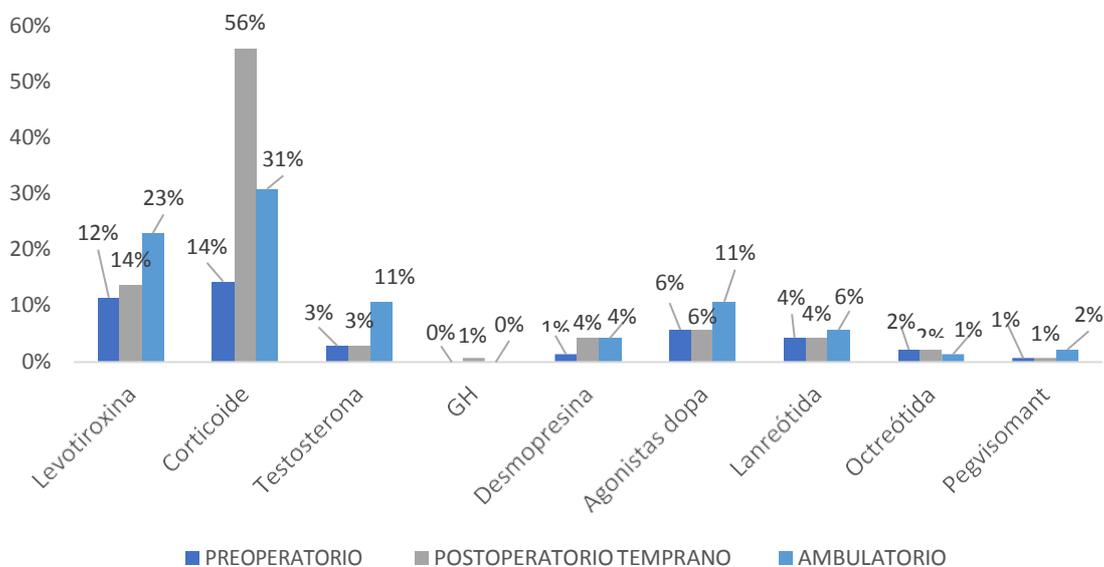


Figura 2: Modificaciones en el tratamiento médico de los adenomas hipofisarios

Recibieron radioterapia 59 (42,4%) de los pacientes. Los tipos de radioterapia utilizada se exponen en la figura 3.

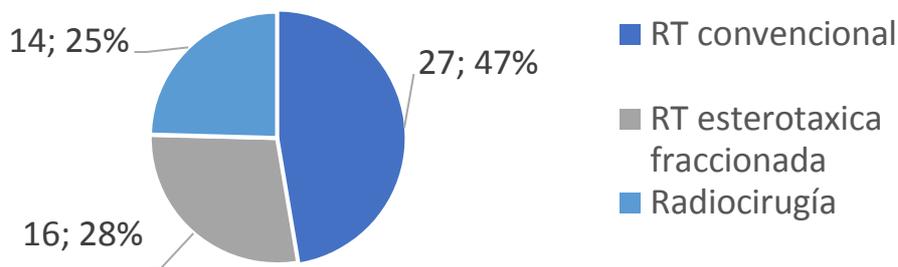


Figura 3: Tipos de radioterapia

Las complicaciones postquirúrgicas [11 (7,9%) pacientes] se muestran en la figura 4.

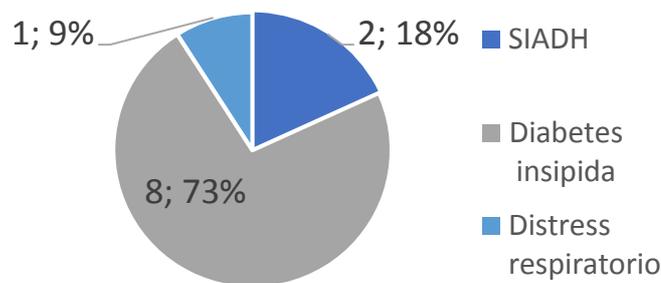


Figura 4: Complicaciones postquirúrgicas

La tasa de reintervención de estos fue de 9 (6,5%) de los pacientes.

Al comparar las complicaciones entre las dos técnicas más utilizadas se observó una mayor tasa de complicaciones en el abordaje endonasal directo 7 (8,1%) frente a 2 (5,9%) en el abordaje por endoscopia, aunque las diferencias no fueron significativas.

4.3. Evolución en el tratamiento del adenoma hipofisario

A continuación, se analizan los resultados haciendo una comparativa entre tumores antiguos y recientes (a partir de 2011).

Se constató un aumento en la demora de la cirugía en los pacientes recientes con respecto a los antiguos [5 (3,75-13,25) meses vs 1 (0-7) meses, $p=0,01$]. En cuanto al tamaño tumoral se observó un tamaño tumoral menor en recientes [7,02 (2,14-18,97) cm^3 vs 15,46 (6,44-29,92) cm^3 , $p=0,01$] y un aumento en el porcentaje de la reducción tumoral en las intervenciones recientes [63,82 (35,08) % vs 59,77 (30,26)%, $p =0,01$] (Tabla 4).

VARIABLE	ANTIGUOS	RECIENTES	p-valor
Demora cirugía (meses)	1 (0-7)	5 (3,75-13,25)	0,01
Tamaño Tumoral (cm^3)	15,46 (6,44-29,92)	7,02 (2,14-18,97)	0,01
Reducción tumoral (%)	59,77 (30,26)	63,82 (35,08)	0,01

Tabla 4: Diferencias entre variables descriptivas y de evolución en función de la fecha de intervención

Se compararon tanto las complicaciones postquirúrgicas inmediatas, las tardías, la necesidad de tratamiento médico (hormonal y reductor de secreción), la reintervención y la radioterapia.

Con respecto a la clínica de presentación se observó una disminución de la clínica compresiva [44 (47,3%) en antiguos vs 14 (31,8%) en recientes] junto a un aumento del exceso hormonal [22 (23,7%) vs 14 (31,8%)] e incidentaloma [16 (17,2%) vs 9 (20,5%)] sin diferencias estadísticamente significativas (figura 5).

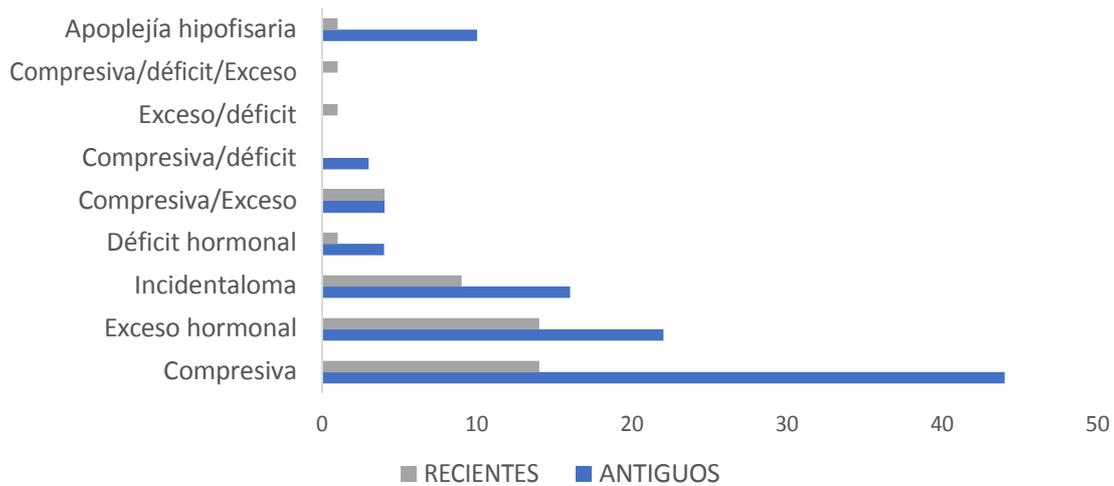


Figura 5: Diferencias en la clínica de inicio

En relación con la extensión radiológica se constató una disminución de la misma en los casos recientes: el número de tumores sin extensión aumentó en los recientes en comparación con los antiguos [18 (41,9%) vs 13 (15,1%); $p=0,02$] y una disminución de los casos con extensión supraselar, lateral, invasivo y gigante [32 (37,2%) antiguos vs 11 (25,6%) recientes; 5 (5,8%) vs 1 (2,3%); 30 (34,9%) vs 11 (25,6%); 6 (7%) vs 2 (4,7%) respectivamente y con $p = 0,02$] (Figura 6).

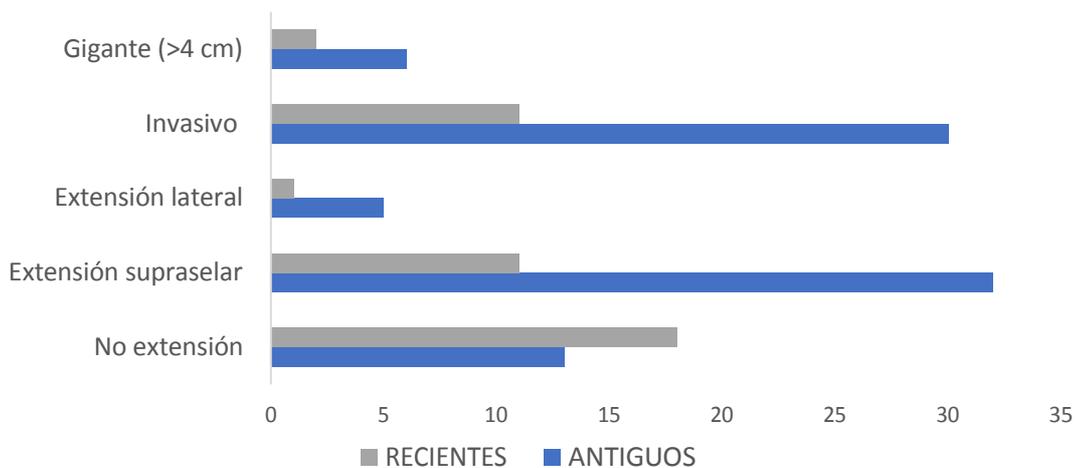


Figura 6: Diferencias en las características radiológicas del adenoma en porcentajes

En el abordaje quirúrgico hubo una disminución de la técnica endonasal directa [68 (73.1%) antiguos vs 19 (45.2%) recientes] y un incremento de la endoscopia [13(14%) vs 21(50%) con un $p < 0,01$]. (Tabla 5).

ABORDAJE QUIRÚRGICO	ANTIGUOS	RECIENTES	p-valor
Craneotomía	6 (6,5%)	1 (2,4%)	<0,01
Ororinoseptal	6 (6,5%)	1 (2,4%)	
Endonasal directo	68 (73,1%)	19 (45,2%%)	
Endoscopia	13 (14%)	21 (50%)	

Tabla 5: Diferencias en la forma de abordaje

Las diferencias en las complicaciones postquirúrgicas inmediatas fueron las siguientes: las fístulas de líquido cefalorraquídeo aumentaron en los casos recientes [5 (5.4%) pacientes antiguos vs 8 (19.5%) pacientes recientes con un $p=0.01$] al igual que los casos de SIADH [0 (0%) pacientes antiguos vs 2 (4.9%) pacientes recientes con un $p=0.03$]. Las demás complicaciones no mostraron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 6).

COMPLICACIONES	ANTIGUOS	RECIENTES	p-valor
Fístula LCR	5 (5,4%)	8 (19,5%)	0,01
SIADH	0	2 (4,9%)	0,03
Diabetes Insípida	4 (4,4%)	4 (9,8%)	0,24
Distrés Respiratorio	1 (1,1%)	0	0,51

Tabla 6: Diferencias en las complicaciones postquirúrgicas inmediatas

En cuanto a la necesidad de tratamiento postquirúrgico se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,01$) con una disminución de los requerimientos de reintervención y radioterapia en el grupo de pacientes recientes [24 (25,5%) vs 1 (2,3%); 57 (60%) vs 2 (4,7%)]. En cambio, con respecto a la necesidad de tratamiento médico postquirúrgico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas [18 (28,1%) en antiguos vs 10 (37%) en recientes]. (Figura 7).

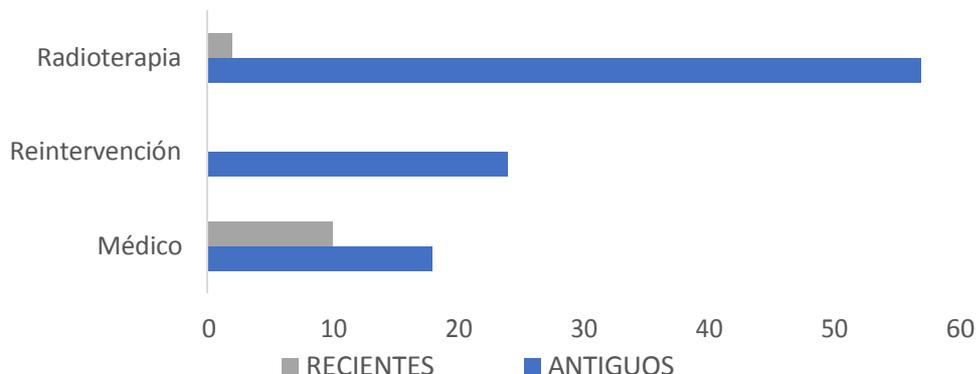


Figura 7: Diferencias en el tipo de tratamiento postoperatorio en porcentajes

Las modificaciones sufridas en el tratamiento radioterápico fueron las siguientes: la radioterapia convencional [27 (47,4%) en antiguos] y la estereotáxica fraccionada [16 (29,1%)] desaparecieron en los pacientes recientes, ya que todos éstos fueron tratados con radiocirugía [12 (21,8%) vs 2 (100%)] con un $p=0,04$. (Tabla 7).

TRATAMIENTO	ANTIGUOS	RECIENTES	p-valor
RT convencional	27 (47,4%)	0	0,04
Estereotáxica fraccionada	16 (29,1%)	0	
Radiocirugía	12 (21,8%)	2 (100%)	

Tabla 7: Diferencias en los tipos de radioterapia

Por último, con respecto a la evolución de los pacientes se comprobó un aumento de las curaciones en los recientes [11 (11,6%) vs 14 (31,8%)], y una disminución en la persistencia, recurrencia o éxitus [81 (85,3%) vs 30 (68,2%); 2 (2,1%) vs 0 (0%); 1 (1,1%) vs 0 (0%)] con un $p=0,02$. (Figura 8).

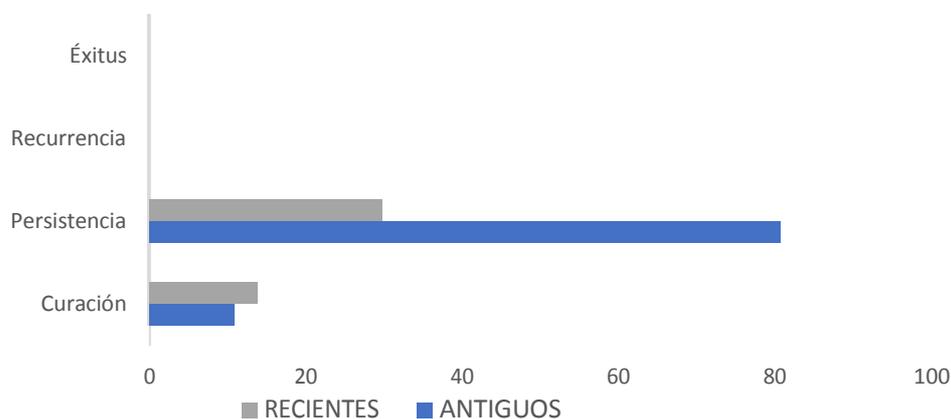


Figura 8: Diferencias en la evolución de los pacientes en porcentajes

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que las modificaciones introducidas en el protocolo de manejo periquirúrgico del adenoma hipofisario del HCUV se asocian a un cambio de los resultados perioperatorios y postoperatorios en los pacientes intervenidos.

Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que existe un aumento de la tasa de curación y una disminución de la persistencia de los tumores en los pacientes recientes, en los que observamos un cambio en la técnica quirúrgica ya que a partir de 2011 las intervenciones fueron en su mayoría realizadas mediante endoscopia guiada por neuronavegador en vez de endoscopia endonasal directa, como se realizaba en los antiguos. Esta modificación en la técnica quirúrgica tiene como consecuencia una disminución en la tasa de reintervención y de radioterapia.

Estos resultados concuerdan con la literatura, ya que en estudios publicados en el New York-Presbyterian Hospital se observa una mayor reducción del volumen tumoral en la técnica endoscópica en comparación con la transesfenoidal ⁽²⁾. Además, en dicho artículo se expresa la realización de esta intervención con el objetivo de retirar el máximo volumen de tumor posible en un primer tiempo para evitar la necesidad de reintervención, lo cual concuerda con nuestro estudio, ya que la reducción tumoral en la cirugía de los pacientes recientes es mayor que en la de los antiguos.

La hipótesis es respaldada también por el hecho de que los adenomas son diagnosticados cada vez más temprano, puesto que la técnica radiológica utilizada en su mayoría, es la resonancia magnética nuclear (RMN), que permite una mayor discriminación de los tejidos blandos y por tanto se puede ver mejor la infiltración selar, como se afirma también en la revisión del diagnóstico de los adenomas hipofisarios de la Sociedad Brasileña de Endocrinología ⁽¹³⁾. Este hecho conlleva una menor extensión radiológica en el momento del diagnóstico. Esto se traduce en un aumento del tiempo de demora quirúrgica puesto que el tamaño reducido de los tumores promueve un manejo médico conservador

debido a que el cambio de presentación clínica al diagnóstico ya no es la compresión, que es la indicación principal de la cirugía hipofisaria.

Además, la tasa de remisión es proporcional al tamaño tumoral, lo que se traduce en una mayor curación. Este dato coincide con estudios publicados por la Harvard Medical School ⁽¹²⁾. Es decir, el diagnóstico e intervención de los tumores con menor tamaño se asocia a unos mejores resultados y pronóstico como hemos visto en nuestros pacientes recientes en los que la extensión radiológica al diagnóstico fue menor y la tasa de curación fue mayor.

Por otra parte, el aumento de la demora quirúrgica se explica por tres motivos: en primer lugar, por el menor tamaño en el momento del diagnóstico como se menciona anteriormente; en segundo lugar, por una disminución del porcentaje de apoplejías hipofisarias en el grupo de recientes puesto que ésta se asocia a un mayor tamaño tumoral y a una necesidad precoz de cirugía (se debe realizar en menos de 7 días tras la aparición de los síntomas, como se recomienda en la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la apoplejía hipofisaria publicada en 2013 ⁽¹⁴⁾. Y, en tercer lugar, porque la anatomía patológica más frecuente de los tumores es el adenoma secretor de prolactina o prolactinoma, que posee un tratamiento médico eficaz para su control sintomático (agonistas dopaminérgicos como la cabergolina y la bromocriptina), que además favorece la disminución de tamaño, lo cual relega la cirugía a segunda línea de tratamiento (mal control de los síntomas o riesgo de apoplejía), como se indica en la guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma de 2013 ⁽¹⁵⁾.

Por otro lado, no se vieron diferencias significativas en la tasa del resto de complicaciones intra y postquirúrgicas inmediatas, excepto en el SIADH, a pesar de los cambios establecidos lo cual concuerda con un metaanálisis publicado en la World Journal of Surgical Oncology, en cuyos resultados no se vieron diferencias significativas en la tasa de meningitis, diabetes insípida, epistaxis o hipopituitarismo ⁽¹⁶⁾.

Como resultado más controvertido de nuestro estudio, se observó un aumento de las fístulas de líquido cefalorraquídeo en los pacientes recientes, que se

relaciona con el uso de las técnicas endoscópicas. En la literatura existen estudios que corroboran nuestros resultados, como el metaanálisis publicado por el New York-Presbyterian Hospital, en el que también se afirma que la proporción de fistulas de LCR fue superior en la técnica endoscópica vs la transesfenoidal ⁽²⁾; pero también los hay que afirman que la introducción de técnicas endoscópicas no asocia un aumento de fístulas de líquido cefalorraquídeo, como el estudio llevado a cabo en el hospital Weifang de Shandong ⁽¹⁰⁾. Esta ausencia de aumento se puede explicar por la experiencia de los cirujanos que intervienen los adenomas, ya que en literatura del Neurosurgical Focus, se demuestra una curva de aprendizaje significativa en la resección de los tumores por vía endoscópica endonasal ⁽¹⁷⁾.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio se han observado dificultades a la hora de la recogida de datos puesto que las historias clínicas en papel estaban en ocasiones incompletas. Esto ha producido que los datos recabados no sean completos, por lo que existe un sesgo de selección, típico en los estudios retrospectivos.

La naturaleza observacional no aleatorizada de la literatura disponible asocia diferentes sesgos metodológicos comunes a los datos retrospectivos incluyendo sesgo de selección, sesgo de publicación, datos incompletos y falta de estandarización de la intervención del estudio.

Para finalizar, podemos afirmar que en nuestro estudio no existen conflictos de intereses.

6. CONCLUSIONES

- Las modificaciones introducidas en el manejo perioperatorio de los adenomas hipofisarios sí que conllevan cambios en los resultados postquirúrgicos obtenidos: aumenta la tasa de curación y disminución de la persistencia tumoral.
- La clínica de presentación más frecuente de los adenomas fue la compresiva y su forma de presentación más común, el macroadenoma con extensión supraselar.
- De los tumores en los que se realizó el fenotipo inmunohistoquímico, el grupo más numerosos fue el de los prolactinomas, seguido de los secretores de GH y los secretores de ACTH.
- En el grupo de pacientes recientes se observó un aumento de la tasa de curación acompañada de una disminución de la persistencia y recurrencia de los tumores.
- En el grupo de pacientes recientes se objetivó un aumento de la tasa de fístulas de LCR y de SIADH.
- En el postoperatorio inmediato se observó un aumento del tratamiento con corticoides, que desaparece en el postoperatorio ambulatorio.
- Ha disminuido la necesidad de terapia coadyuvante como la radioterapia, la reintervención y el tratamiento médico en los casos más recientes.
- El aumento del empleo de la técnica endoscópica endonasal se asoció a una elevación de la incidencia de fístulas de líquido cefalorraquídeo y de SIADH en probable relación con la curva de aprendizaje de una nueva técnica quirúrgica.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64(7): 387-395.
2. Esquenazi Y, Essayed WI, Singh H, Mauer E, Ahmed M, Christos PJ et al. Endoscopic endonasal versus microscopic transsphenoidal surgery for recurrent and/or residual pituitary adenomas, *World Neurosurgery* (2017), doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.110.
3. Chandler WF, Barkan AL. Treatment of pituitary tumors: a surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin N Am*; 37 (2008): 51-66.
4. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* april 2011; 96(4): 894-904.
5. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 Update. *ACCE Endocr Pract* 2011;17(Supl4): 1-44.
6. Nunes VS, Correa JM, Puga ME, Silva EM, Bogiszewski CL. Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the grade system. doi 10.1007/s11102-014-0602-9.
7. Tohti M, Li J, Zhou Y, Hu Y, Yu Z, Ma C. Is Peri-Operative Steroid Replacement Therapy Necessary for the Pituitary Adenomas Treated with Surgery? A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS ONE*; 10(3): e0119621. doi:10.1371/journal.pone.0119621.
8. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos et al. Place of Preoperative Treatment of Acromegaly with Somatostatin Analog on Surgical Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*; 8(4): e61523. doi:10.1371/journal.pone.0061523.
9. Zhang L, Wu X, Yan Y, Qian J, Lu Y, Luo C. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev* (2014); doi.org/10.1016/j.braindev.2014.04.009.
10. Li A, Liu W, Cao P, Zheng Y, Bu Z, Zhou T. Endoscopic versus microscopic

transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis, *World Neurosurgery* (2017), doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.022.

11. Civantos S, Montaña J, Lopez R, Diaz P, Guijarro G, Gomez JC et al. Revisión casuística en el hospital universitario de Getafe de pacientes con patología hipofisaria adenomatosa intervenidos quirúrgicamente. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57(7): 306-310.
12. Briceno V, Zaidi H, Doucette JA, Onomichi KB, Alreshidi A, Mekary RA et al. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Research*, doi: 10.1080/01616412.2017.1296653.
13. Vieira L, Boguszewski CL, Araujo LA, Bronstein M, Miranda PA, Musolino NR et al. A review on the diagnosis and treatment of patients with clinically non-functioning pituitary adenoma by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(4): 374-90.
14. Vicente A, Lecumberri B, Gálvez MA. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la apoplejía hipofisaria. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60(10): 582.e1-582.e12.
15. Halperin I, Camara R, García M, Ollero D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60(6): 308-319.
16. Gao Y, Zhong C, Wang Y, Xu S, Guo Y, Dai C et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2014;12:94.
17. Kshetry VR, Do H, Elshazly K, Farrell CJ, Nyquist G, Rosen M et al. The learning curve in endoscopic endonasal resection of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus*; 41(6):E9, 2016. Doi: 10.3171/2016.9.FOCUS16292.