

**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**TUMORES DE HIPOFISIS CONSIDERACIONES CLINICAS Y  
TERAPEUTICAS**

**AUTOR:**

**MARTINEZ NEIRA DAVID GILBERTO**

**TESIS**

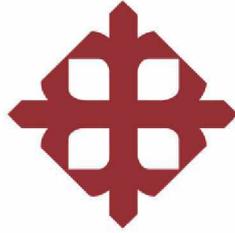
**PREVIA AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**FERRETTI ROBLES CARLOS**

**Guayaquil, Ecuador**

**15 de diciembre del 1986**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

**Yo, Martínez Neira David Gilberto.**

**DECLARO QUE:**

El proyecto de investigación **“Tumores Hipofisis Consideraciones Clínicas y Terapéuticas”**, previo a la obtención del Grado Académico de **Doctor En Medicina Y Cirugía**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

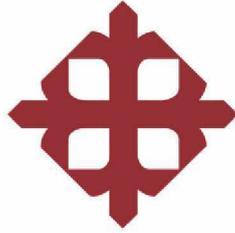
En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del proyecto de Investigación en mención.

**Guayaquil, a los 15 días del mes de diciembre del año 1986**

**EL AUTOR**

---

Martínez Neira David Gilberto.



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Martínez Neira David Gilberto.**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del trabajo de titulación: **“Tumores de Hipofisis Consideraciones Clínicas y Terapéuticas”** cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 15 días del mes de diciembre del año 1986**

EL AUTOR

---

Martínez Neira David Gilberto.

DEDICATORIAS:

A MI MADRE: UNA MUJER EXCEPCIONAL

DEL HIJO QUE LA ADORA

A MI PADRE: MAESTRO Y AMIGO

DE SU COMPASERO DE VIAJE

AGRADECIMIENTO:

AI SR. DR. CARLOS FERRETTI ROBLES: DIRECTOR DE ESTA TESIS,  
CON SENTIMIENTO DE PROFUNDA SIMPATIA.

Esos raros ingenuos que juegan honradamente están seguros de perder siempre en este formidable juego que se llama vida.

Giovanni Papini

## INTRODUCCION

Este trabajo pretende exponer consideraciones generales de importancia, obtenidas en nuestro medio, de la revision de una serie de 18 pacientes portadores de adenomas hipofisarios, diagnosticados por los servicios de Neurocirugia y Endocrinologia del Hospital Luis Vernaza, abarca el lapso de tiempo comprendido entre Enero de 1977 y el 15 de Diciembre de 1986.

Durante estos 10 años se diagnosticaron 120 tumores intracraneales, de los cuales el 15% fueron tumores de hipofisis. Asi pues, las tumoraciones hipofisarias no son un hallazgo frecuente, pero tampoco raro, sin embargo de que podria opinarse que es materia de interes exclusivo de los endocrinologos y neurocirujanos, resulta que los pacientes acuden a esos especialistas en ultima instancia pues primero suelen consultar con el medico general, con el oftalmologo, con el ginecologo, por tanto ellos son quienes poseen la responsabilidad de detectar un signo o sintoma que sugiere tumor pituitario.

Las estadisticas mundiales indican que de 100 pacientes con tumor intracraneal en 7 sera un adenoma hipofisario, el cual puede manifestarse con un cuadro endocrino, con signos y sintomas de compresion de las estructuras vecinas o una combinacion de estos. Por lo tanto, el cuadro clinico dependera de que el tumor posea o no actividad endocrina y de su tamaño, ya sea un microadenoma, un macroadenoma o un adenoma gigante. En base a esto existen las clasificaciones funcional (propuesta por Landolt) y la anatomica (propuesta por Hardy y modificada por Wilson), las que son usadas en la actualidad para encasillar un adenoma pituitario, habiendo pasado a segundo plano la clasificacion de los adenomas en acidofilos, basofilos y cromofobos, ya que las características tincionales de un adenoma no se correlacionan especificamente con su actividad hormonal.

La investigacion de un paciente en quien se sospecha adolece de un tumor hipofisario debe iniciarse con prontitud, documentando: el estado visual del paciente, su estado endocrino y realizando estudios radiologicos.

Una vez encasillado el tipo de patologia que afecta al paciente, se considerara que alternativa terapeutica es la apropiada.

## INDICE DE TEMAS

- 1 Reseña Historica.
- 2 Genralidades.
  - 2.1 Etiologia de los Adenomas Hipofisarios.
  - 2.2 Anatomia de la Region Selar y Periselar.
  - 2.3 Clasificacion Anatomica de los Adenomas Pituitarios.
  - 2.4 Clasificacion Funcional de los Adenomas Pituitarios.
  - 2.5 Microadenoma.
- 3 Evaluacion Endocrina.
  - 3.1 Evaluacion Endocrina en Pacientes con Tumores Pituitarios.
  - 3.2 Eje Gonadal.
  - 3.3 Pruebas Tiroideas.
    - 3.3.1 T3 Reversa Serica.
    - 3.3.2 Indice de T4 Libre.
    - 3.3.3 Tiroxina Serica
    - 3.3.4 Hormona Liberadora de TSH (TRH).
- 4 Estudio Oftalmologico
  - 4.1 Quiasma Optico (Recuerdo Anatomico).
  - 4.2 Defectos del Campo Visual Asociados con Tumores Hipofisarios.
- 5 Diagnostico por Imagenes
  - 5.1 Silla Turca Normal
  - 5.2 Apariencia Tomografica Computarizada Normal de la Region Selar.
    - 5.2.1 Pituitaria.
    - 5.2.2 Infundibulo.
    - 5.2.3 Senos Cavernosos.
    - 5.2.4 Arterias Carotidas.
    - 5.2.5 Diafragma de la Silla.
  - 5.3 Diagnostico Tomografico de Lesiones Selares.
    - 5.3.1 Tumores Pituitarios.
  - 5.4 Resonancia Magnetica Nuclear (NMR).
  - 5.5 Sindrome de la Silla Turca Vacia.
    - 5.5.1 Herniacion Cisternal.
    - 5.5.2 Silla Vacia Primaria.
    - 5.5.3 Cuadro Clinico.

## 6 Acromegalia

- 6.1 Bases para el Diagnostico.
- 6.2 Manifestaciones Clinicas.
  - 6.2.1 Crecimiento Facial y de Partes Acras.
  - 6.2.2 Cefalea.
  - 6.2.3 Cambios Cutaneos.
  - 6.2.4 Neuropatia y Miopatia Perifericas.
  - 6.2.5 Artralgias.
  - 6.2.6 Enfermedad Cardiaca
  - 6.2.7 Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado.
- 6.3 Patogenesis de la Acromegalia.
- 6.4 Patologia.
- 6.5 Evaluacion Endocrina de la Acromegalia.
  - 6.5.1 Niveles de Hormona del Crecimiento (GH).
  - 6.5.2 Test de Supresion de GH con Glucosa.
  - 6.5.3 Niveles de Somatomedina C.
  - 6.5.4 Test de Estimulacion con Hormona liberadora de Tirotropina (TRH).
  - 6.5.5 Niveles de Hormona liberadora de GH (GRF).

## 7 Sindrome de Cushing y Sindrome de Nelson.

- 7.1 Sindrome de Cushing.
- 7.2 Bases para el Diagnostico.
- 7.3 Consideraciones Generales.
- 7.4 Etiologia.
- 7.5 Datos Clinicos.
  - 7.5.1 Aspecto General.
  - 7.5.2 Manifestaciones Cutaneas.
  - 7.5.3 Manifestaciones Musculo-Esqueleticas.
- 7.6 Evaluacion Endocrina.
  - 7.6.1 Pruebas de Reserva Suparrenal.
    - 7.6.1.1 Test de ACTH.
    - 7.6.1.2 Test de Consyntropin.
  - 7.6.2 Pruebas de Reserva de ACTH.
    - 7.6.2.1 Test de Estimulacion con Metapirona.
    - 7.6.2.2 Test de Supresion con Dexametasona.
  - 7.6.3 Determinacion de los Niveles de ACTH.
  - 7.6.4 Test del Factor Liberador de Corticotrofina (CRF).
- 7.7 Sindrome de Nelson.

## 8 Sindrome de Cefalea-Galactorrea-Amenorrea.

- 8.1 Cefalea
- 8.2 Amenorrea Hiperprolactinmica.
- 8.3 Respuesta Prolactinica a la TRH.
- 8.4 Uso de la Bromocriptina.

## 9 Enfermedad Vascul ar Hipofisaria Aguda.

- 9.1 Reseña Historica.
- 9.2 Incidencia.
- 9.3 Etiologia y Fisiopatologia.
- 9.4 Antecedentes de Importancia.
- 9.5 Cuadro Clinico.

## 10 Síndromes Hipotalámicos.

## 11 Hipopituitarismo.

- 11.1 Definición.
- 11.2 Deficiencia de Gonadotrofinas.
- 11.3 Deficiencia de ACTH.
- 11.4 Deficiencia de TSH.

## 12 Cirugía de los Adenomas Hipofisarios.

- 12.1 Reseña Historica.
- 12.2 Cirugía de los Tumores Hipofisarios.
  - 12.2.1 Indicaciones Quirúrgicas.
  - 12.2.2 Elección de la Vía Quirúrgica.
    - 12.2.2.1 Indicaciones para la Vía Intracraneal.
    - 12.2.2.2 Indicaciones relativas para la Vía Trans-Esfenoidal.
    - 12.2.2.3 Indicaciones Absolutas para la Vía Trans-Esfenoidal.
    - 12.2.2.4 Contraindicaciones para la Vía Trans-Esfenoidal.
    - 12.2.2.5 Ventajas de la Vía Trans-Esfenoidal.
  - 12.3 Manejo Pre y Post Operatorio.
  - 12.4 Diabetes Insípida y Secreción Inadecuada de ADH.
    - 12.4.1 Diabetes Insípida.
      - 12.4.1.1 Cuadro Clínico.
      - 12.4.1.2 Tratamiento.
    - 12.4.2 Secreción Inadecuada de ADH (SIADH).
      - 12.4.2.1 Cuadro Clínico.
      - 12.4.2.2 Tratamiento.
  - 12.5 Complicaciones de la Vía Transcraneal.
    - 12.5.1 Complicaciones fatales.
    - 12.5.2 Complicaciones no fatales.
  - 12.6 Complicaciones de la Vía Trans-Esfenoidal.
  - 12.7 Técnica de Craneotomía Fronto-Temporal.
  - 12.8 Técnica Trans-Esfenoidal.

## 13 Radioterapia.

14 Analisis Estadístico.

15 Dos Casos Cerrados.

16 Conclusiones y Recomendaciones.

17 Bibliografía.

RESEÑA HISTORICA

## RESEÑA HISTORICA

" El lento progreso del conocimiento del ser humano, comparado con la espléndida ascensión de la Física, la Astronomía, la Química y la Mecánica, se debe a la falta de comodidad de nuestros antepasados a la complejidad del tema y a la estructura de nuestra inteligencia." Alexis Carrel.

En las siguientes líneas esbozaré una breve secuencia histórica de los hechos más notables en lo que concierne al desarrollo del conocimiento de la Hipófisis y su Patología.

En 1543 Andrea Vesalio publica " De humanis corporis fabrica libri septum ", libro en el cual por primera ocasión es descrita la glándula pituitaria.

En el siglo XVII, el anatomista inglés Richard Lower fué el primero que le asignó función endócrina a la hipófisis.

En 1886, el neurólogo francés Pierre Marie (1.853 a 1.940 ) describe la Acromesalia, denominandola así por la hipertrofia de las extremidades ( partes acras ). Una excelente descripción clínica y patológica fué proporcionada por Verga.

Parece ser que Caton y Paul operaron el primer tumor hipofisario en 1.893, en un acromegálico con dolores faciales, ceguera del lado derecho y disminución de la visión del ojo izquierdo, pero en realidad no atacaron al tumor, sino que se conformaron con una craneotomía descompresiva. En 1.904 Krause opera un fibrosarcoma de la base del cráneo, próximo a la silla turca, muriendo el enfermo. La operación transesfenoidal para extirpar adenomas hipofisarios, fué practicada por Schloffer en 1.906, viviendo el paciente operado dos meses y medio. Posteriormente se practicó la operación submucosa de Cushing y Hirsch.

El estudio experimental de las funciones hipofisarias comenzó cuando Aschner demostró que la hipofisectomía provocaba alteración en el crecimiento de perros jóvenes, esto ocurría por el año 1.909.

En 1909 Harvey Cushing publicó sus primeros trabajos de investigación sobre la pituitaria, tres años mas tarde publicó su primer libro " The Pituitary Body", en el cual incluyó cuarenta casos con sus respectivos estudios complementarios.

Corría el año de 1.932 cuando Cushing pudo comprobar que una serie de enfermos de obesidad pletórica, muchas veces con manifestaciones de virilización y que se venían atribuyendo a lesiones hiperfuncionantes de glándulas suprarrenales, eran en realidad causados adenomas basófilos de hipófisis. En esta época comprobaba la presencia de un adenoma basófilo en 3 pacientes, de un total de 8 sujetos con el síndrome que posteriormente sería llamado de Cushing.

La hormona del crecimiento fué aislada por primera vez en 1.920, la tirotropina en 1.929, la adenocorticotropina, prolactina y las gonadotropinas fueron aisladas en 1.933.

En 1921 Evans y Long reportaron que la administración de extractos pituitarios restauraban el crecimiento normal en animales hipofisectomizados.

En 1949 H.L. Sheehan estableció la relación entre el puerperio y un severo daño pituitario, él demostró la existencia de necrosis pituitaria aguda en mujeres que murieron poco después de accidentes obstétricos, describiendo en base a este descubrimiento el síndrome de atrofia pituitaria e hipopituitarismo crónico relacionado con episodios de hemorragia post-parto.

En 1977 Rosalyn Yalow (estadounidense) comparte el Premio Nobel de Medicina con Roger Guillemin (frances) y Andrew Scahly (polaco) que también desarrollan sus investigaciones en los Estados Unidos de América. La primera por haber desarrollado los métodos radioinmunológicos para estudiar los péptidos pituitarios; los segundos por haber descubierto las hormonas hipotalámicas.

GENERALIDADES

## ETIOLOGIA DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas pituitarios pueden originarse ya sea espontaneamente, como consecuencia de alteraciones endocrinas perifericas, o por disturbios de la regulacion por parte del hipotalamo; la determinacion del origen a mas de tener un interes academico tiene importancia desde el punto de vista terapeutico. Asi los adenomas que surgen espontaneamente deben ser extirpados totalmente y en lo posible de manera selectiva, tratando de que el resto de la glandula se conserve intacta para evitar de esta manera alteraciones endocrinas como consecuencia de la intervencion. En todo adenoma reactivo, la alteracion endocrina basica debe ser curada primero. En caso de que el desorden endocrino primario no pueda ser corregido lo suficiente, debera realizarse una extirpacion total de la hipofisis para prevenir la recurrencia de un adenoma pituitario.

Para establecer el diagnostico de un adenoma pituitario reactivo a una alteracion endocrina periferica, deben estar presentes los siguientes requisitos:

- 1- El deficit endocrino debe ser de origen primario y no secundario a una lesion hipofisaria.
- 2- El nivel sanguineo de la correspondiente hormona tropica hipofisaria debe estar elevado.
- 3- El nivel sanguineo de esta hormona debe volver a un nivel normal despues de la remosion selectiva del adenoma o de la hipofisectomia
- 4- El adenoma hipofisario debe estar compuesto de celulas productoras de la hormona tropica implicada en la alteracion endocrina.

Sin embargo hay que resaltar que solo en pocos casos se ha podido comprobar sin ninguna duda la naturaleza reactiva de un adenoma.

## ANATOMIA DE LA REGION SELAR Y PERISELAR

La glandula pituitaria se encuentra situada dentro de la silla turca del esfenoides por debajo del diafragma selar, y esta recubierta por una envoltura membranosa que la separa de los senos cavernosos a cada lado y de las cisternas supraselares por arriba.

A cada lado de la silla se encuentran los senos cavernosos, dentro de los cuales discurren la arteria carotida, III, IV, VI pares y la primera rama del V par y ramas del sistema simpatico. Los senos cavernosos se comunican hacia adelante con las venas oftalmicas superiores, por abajo con el plexo pterigoideo, y por detras con los senos petrosos superiores e inferiores. Al salir de los canales opticos los nervios opticos ascienden en un angulo de 45 grados y convergen para formar el quiasma optico. El quiasma normal se situa en la cisterna supraselar aproximadamente 1 centimetro por arriba del diafragma de la silla, esta ubicado por delante del tercer ventriculo y esta en proximidad a las arterias carotidas y al poligono de Willis. El infundibulo se encuentra detras del quiasma asi como los cuerpos mamilares.

El diafragma selar consiste en un anillo de duramadre de grosor variable que se encuentra cubierto por la aracnoides. Por lo tanto, el diafragma selar separa la hipofisis del espacio subaracnoideo de la cisterna supraselar. Solamente el tallo pituitario penetra el diafragma selar, en consecuencia la pituitaria con excepcion de su tallo es una estructura extraaracnoidea. Por lo tanto, los tumores pituitarios se originan por fuera de la aracnoides, y conforme van creciendo la desplazan pero permanecen extraaracnoideos.

El microadenoma inicial es completamente intraparenquimatoso, conforme va aumentando de tamano alcanza la superficie de la glandula, ejerciendo presion sobre la capsula glandular y la cubierta de duramadre selar. Una vez llegado este estadio, los adenomas hipofisarios pueden seguir dos caminos: a) comenzar a adelgazar y agrandar la silla turca, debido a sus propiedades pulsatiles y erosivas, o; b) crecer mas alla de los confines de la silla, usualmente en direccion supraselar. Tambien pueden existir extensiones hacia los senos cavernosos; hacia atras a lo largo del dorso de la silla y en ocasiones hacia el seno esfenoidal. La direccion de la extension del tumor probablemente depende de la

arquitectura osea y membranosa de la silla, especialmente de la presencia de la cantidad de septum esfenoidal del piso selar y del grosor del anillo dural del diafragma de la silla.

CLASIFICACION ANATOMICA DE LOS  
ADENOMAS PITUITARIOS

(Wilson CB, 1979)

Extension

Extension Suprasellar

- O: sin extension
- A: ocupa cisternas
- B: obliteracion del receso del 3er. ventriculo
- C: 3er. ventriculo desplazado

Extension Parasellar

- D: intracranial (intradural)
- E: adentro o alrededor del seno cavernoso (extradural)

Sitio del Adenoma

Piso de la Silla Turca intacto

- I: silla normal o agrandamiento focalizado
- II: silla agrandada

Esfenoides

- III: perforacion localizada del piso de la silla
- IV: destruccion difusa del piso de la silla

Diseminacion a distancia

- V: por medio de L.C.F. o por via hematica

## CLASIFICACION FUNCIONAL DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

La determinacion del tipo de hormona producido por un adenoma es de importancia capital para la clasificacion funcional de los adenomas hipofisarios. Actualmente se usan metodos de cuantificacion y radioinmunoensayo para determinar las hormonas hipofisarias en condiciones basales, durante las variaciones diarias, y con pruebas de estimulacion e inhibicion. Al estudiar biopsias tisulares con metodos mas sofisticados de microscopia de luz, microscopia electronica, y tecnicas de inmunohistologia se obtienen determinaciones mas precisas del tipo de hormona producida por un determinado adenoma.

**Microscopia de Luz:** los metodos que utilizan tres o cuatro tinciones son efectivos para diferenciar los tipos celulares conocidos de la hipofisis normal. Sin embargo ninguna tecnica disponible brinda resultados efectivos con los adenomas que contienen pocos y pequeños granulos secretores.

**Microscopia Electronica:** las micrografias electronicas de las hipofisis humanas normales presentan los tipicos lobulos que contienen diferentes celulas secretorias. En dichas celulas se pueden apreciar las diferentes estructuras citoplasmaticas celulares, dentro de las cuales nos interesan los granulos secretores, los cuales son de varios tamaños, cuya identificacion sirve principalmente para determinar la actividad secretoria del adenoma.

**Inmunohistologia:** con el microscopio de luz, se utilizo el metodo de anticuerpos conjugados con isiotianato de fluoreseina. La fluoreseina puede unirse directamente al anticuerpo especifico anti-tisular, o indirectamente al complejo hormona-anticuerpo. Actualmente se utiliza la tecnica de enzimas conjugadas a anticuerpos, para esta tecnica se montan cortes muy finos en preparaciones de oro, el antígeno resulta expuesto al ser fijado el tejido, una vez que sucede esto se introduce el anticuerpo especifico (obtenido de conejos sensibilizados), para producir una reaccion antígeno anticuerpo. Luego se une quimicamente peroxidasa a anticuerpos de carnero anti-globulinas de conejo. En un paso adicional, estos anticuerpos de carnero con peroxidasa formaran complejos con los anticuerpos de conejo anti-tisular. La reaccion histoquimica produce un deposito electro-denso que marca el sitio de la hormona.

A partir de estos metodos inmunohistologicos, se deriva la terminologia especifica funcional para las celulas secretorias de la hipofisis normal y adenomatosa.

## CLASIFICACION DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS

---

(A. Landolt)

### 1. ADENOMAS CON ACTIVIDAD ENDOCRINA

- ADENOMA SOMATOTROFICO : ACROMEGALIA
- PROLACTINOMA
- ADENOMA CORTICOTROFO : CUSHING, NELSON
- ADENOMA TIROTROFICO
- ADENOMA GONADOTROFICO
- ADENOMA MIXTO : GH-PRL, ACTH-PRL, PRL-TSH

### 2. ADENOMAS SIN ACTIVIDAD ENDOCRINA

- ONCOCITOMA
- ADENOMA CON BAJA PRODUCCION DE HORMONAS NORMALES: GH, PRL
- ADENOMA CON PRODUCCION DE SUSTANCIAS ANORMALES

Esta clasificacion de los adenomas hipofisarios se basa principalmente en criterios endocrinologicos. En el primer grupo tenemos los adenomas con actividad endocrina este es el caso de los tumores que causan acromegalia y la enfermedad de Cushing o en aquellos casos en que el diagnostico puede ser sospechado por la historia clinica y comprobado por radioinmunoensayo sanguineo en el caso de los prolactinomas.

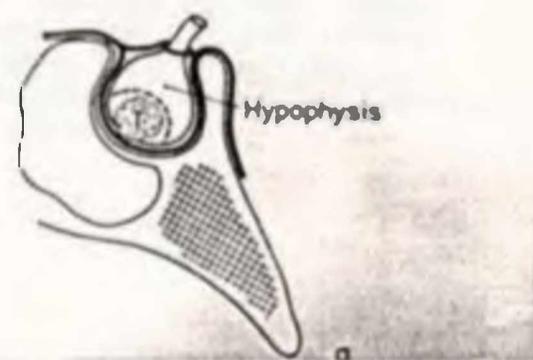
El estudio inmunohistológico de los especímenes de biopsia confirmara despues el diagnostico clinico. En el segundo grupo estan los adenomas sin actividad endocrina, los cuales por lo general se manifiestan con signologia producida por compresion y desplazamiento de las estructuras vecinas.

Un adenoma pituitario puede no demostrar evidencia de actividad endocrina por los siguientes motivos: primero, que las celulas del adenoma no tengan o hayan perdido la capacidad de producir hormonas como resultado de degeneracion o de desdiferenciacion. Segundo, puede ser que haya produccion hormonal, pero que esta sea en una cantidad tan pequeña que la concentracion sanguinea normal no resulte afectada. Tercero, puede darse el caso de que el adenoma secrecte hormonas anormales, motivo por el cual no seran reconocidas por los receptores biologicos celulares y tampoco podran ser reconocidos por los anticuerpos utilizados en las tecnicas de radioinmunoensayo.

Con respecto al grupo de los oncocitomas, se ha sugerido que los oncocitos son un tipo especial de degeneracion celular, se caracterizan por ser eosinofilicos con un nucleo celular denso y con granos citoplasmaticos muy finos.

#### Microadenoma

#### Surgical Problems of Pituitary Adenomas



## MICROADENOMAS

Se define como microadenoma pituitario al tumor que no es mayor de 10 mm; y que no produce cambios radiológicos en la silla turca. Esta patología se la observa sobre todo en la segunda y tercera década de la vida. El ejemplo típico de esta patología es el de los tumores productores de la enfermedad de Cushing.

El espectro de tumores pituitarios funcionantes comprende lo siguiente: prolactinomas, tumores productores de hormona del crecimiento, tumores productores de ACTH, tumores productores de gonadotropinas, tumores productores de TSH, y tumores mixtos. De este grupo los prolactinomas son los más frecuentes.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, los análisis de laboratorio, los estudios por imágenes y el reporte histopatológico; siendo este último el que tiene la palabra final, y que en la mayoría de los casos reporta la presencia de un tumor mixto con predominancia de un determinado tipo hormonal.

En décadas anteriores, el mayor porcentaje de tumores pituitarios lo constituían los macroadenomas, pero a medida que el diagnóstico de se ha ido tornando precoz, debido al avance de la endocrinología y al conocimiento de este morbo por parte de ginecólogos, oftalmólogos y médicos internistas; el porcentaje de microadenomas ha ido aumentando, y tal vez en los próximos cinco años las estadísticas reportaran más microadenomas que macroadenomas.

Creemos por esto que una de las claves para llegar a esta situación, es contactar con los grupos que reciben en primera instancia la patología hipofisaria y divulgar entre ellos que mientras más precoz es el diagnóstico, mejores son los resultados quirúrgicos.

## EVALUACION ENDOCRINA

## EVALUACION ENDOCRINA EN PACIENTES CON TUMORES PITUITARIOS

Las pruebas de valoración endocrina son importantes en todo paciente con tumor hipofisario. Esto es particularmente cierto en los pacientes con acromesalia y enfermedad de Cushing, ya que el diagnóstico en estos pacientes puede en ocasiones basarse en los datos bioquímicos de disfunción endocrina. La evaluación endocrina es también necesaria para documentar deficiencias endocrinas antes y después del tratamiento.

Se pueden determinar los diferentes aspectos de la función hipofisaria, mas lo apropiado es dirigir selectivamente la investigación. Deficiencias en las hormonas tiroideas, adrenales y gonadales pueden ser minimas y podrian ser pasadas por alto, lo cual podria convertirse un grave error en caso de ser necesaria una terapia de sustitucion. No es necesario evaluar rutinariamente a todos los pacientes adultos en lo que respecta a valores de Hormona del Crecimiento y de Prolactina, debido a que una deficiencia de estas hormonas no es en ellos de importancia clinica. Una vez establecido el estado endocrino general del paciente se recurriran a pruebas endocrinas especiales segun el tipo de patologia del paciente.

### I EJE PITUITARIO-GONADAL

- FSH serica
- LH serica
- Testosterona serica
- Estradiol serico

### II EJE PITUITARIO-TIROIDEO

- T4 total
- T4 libre
- TSH

### III EJE PITUITARIO-ADRENAL

- Cortisol serico
- En orina de 24 horas
- 17-Ketoesteroides
- 17-OHCS

### IV NEUROHIPOFIS

- ADH reserva
- Osmolaridad serica y urinaria
- (antes y despues de 8-12 horas de
- deprivacion de agua)

## EJE GONADAL

La determinación de los valores de FSH, LH, testosterona, y estrógenos plasmáticos deben de realizarse en este tipo de pacientes. Si se dispone de LHRF (luteinizante hormone releasing factor) se vera facilitada la investigación de el eje hipofisario-gonadal. Se obtiene una muestra sanguínea basal y luego se administra un bolo intravenoso de 100 ug de LHRF sintético, posteriormente se recolectan muestras sanguíneas a los 20 y 60 minutos. Normalmente los valores de LH y FSH deben elevarse tres veces por arriba de los niveles basales. Si la respuesta es mayor que esto, se considerara exagerada, circunstancia que se presenta cuando el eje hipofisario-gonadal esta deprimido.

## PRUEBAS TIROIDEAS

## T3 REVERSA SERICA

La T3 reversa serica (rT3) es un isomero hormonal inactivo de T3, que se forma perifericamente, a partir de T4. Las concentraciones de rT3 por lo general se encuentran elevadas en el hipertiroidismo, y bajas en el hipotiroidismo.

Las concentraciones de TSH se determinan por radioinmunoensayo, las concentraciones de TSH se encuentran elevadas en caso de patologia primaria del tiroides o cuando la ingesta de yodo no suple los requerimientos necesarios. En el caso de hipotiroidismo por hipopituitarismo las concentraciones de TSH y T4 libre estaran por debajo de lo normal.

## INDICE DE T4 LIBRE

Es un metodo indirecto para determinar la cantidad de hormona libre, hay varias formas de realizarlo, y la mayoría se basa en el principio de competicon por un marcador entre las proteínas transpotadoras y un absorbente.

El porcentaje de la sustancia marcada unida al absorbente varia en relacion directa a la cantidad de T4 libre en el suero. Es por lo tanto un indice de la cantidad de proteina transportadora unida a la hormona, el cual al ser multiplicado por la cantidad total de T4 nos permite inferir la concentracion de T4 libre.

#### TIROXINA SERICA

La tiroxina serica se la determina por metodos de radioinmunoensayo, o por metodos de competicion con las proteinas transportadoras o inmunoensayo de enzimas ligadas.

#### Hormona liberadora de TSH (TRH)

Identificada primero como la neurohormona hipotalamica destinada al control de la secrecion de tirotropina, la TRH se mostro capaz, por accion directa sobre las celulas correspondientes de la hipofisis anterior, de estimular tambien la sintesis y la liberacion de la prolactina (PRL) en condiciones normales y, en condiciones patologicas, de la hormona del crecimiento (GH) y de la hormona corticotropina (ACTH). Por estas caracteristicas, la administracion de TRH sintetica ha encontrado una aplicacion clinica amplia. Se produce tambien en zonas extrahipotalamicas y fuera del sistema nervioso central. Recientemente se ha demostrado que tiene capacidad para modular la actividad de determinadas neuronas en diversas partes del cerebro y ejercer influencia sobre el comportamiento. Esta propiedad, unida al hallazgo de TRH en las terminaciones nerviosas, ha sugerido la hipotesis de que tendria las funciones de un neurotransmisor o modulador de la funcion sinaptica.

### Empleo de la TRH en clinica:

La disponibilidad de TRH sintetica ha hecho posible su empleo en clinica, tanto para estudios fisiopatologicos como diagnosticos.

La TRH liofilizada es soluble en solucion fisiologica y puede emplearse por via intravenosa, subcutanea e intramuscular. El preparado es tambien activo, a dosis bastante elevadas (20 a 40 mg) por via oral, rectal y vaginal. La via de administracion mas utilizada es la intravenosa con introduccion rapida. Las dosis empleadas corrientemente son 200 a 400 us.

### Respuesta tirotropica normal a la TRH:

La inyeccion intravenosa rapida de TRH va seguida de un aumento precoz de TSH, ya evidente a los 5 minutos, que alcanza el pico a los 20-30 minutos y declina a continuacion, y los valores a los 120 minutos son todavia significativamente mas elevados que los basales.

#### Tipo de respuesta de TSH a TRH (200 us IV)

##### a) Respecto a la cuantia

###### Normal:

Mujeres: 6-30 uU/ml (incremento neto)  
Hombres: 3,5-1,5 uU/ml (incremento neto)

Ausente: < 1 uU/ml (incremento neto)

###### Exagerada:

Mujeres: > 30 uU/ml (incremento neto)  
Hombres: > 15 uU/ml (incremento neto)

##### b) Respecto al desarrollo de la curva

Regular:

Pico a 20-30 min

Valor a los 60 min < al de los 20 min

Retardada:

Valor a los 60 min > al de los 20 min

Prolongada:

60 min despues del pico, los valores de TSH seguian siendo superiores al 40% del incremento neto

Respuesta de las hormonas tiroideas al aumento de TSH inducido por la TRH:

El aumento de TSH producido por la administracion de TRH determina una respuesta secretora tiroidea que se manifiesta por un incremento significativo de la triyodotironina a los 120 - 180 minutos. La administracion de 200 us de TRH provoca un incremento del 45,7 % respecto a los niveles basales, esto es  $58 \pm 3,9$  ng/dl.

La valoracion simultanea de la T3 y de la TSH tras administracion de TRH puede proporcionar informacion util sobre la funcion hipofisotiroidea. El aumento de la tiroxina (T4) despues de la aplicacion IV de TRH no es tan neto y evidente, y los resultados comunicados parecen discordantes.

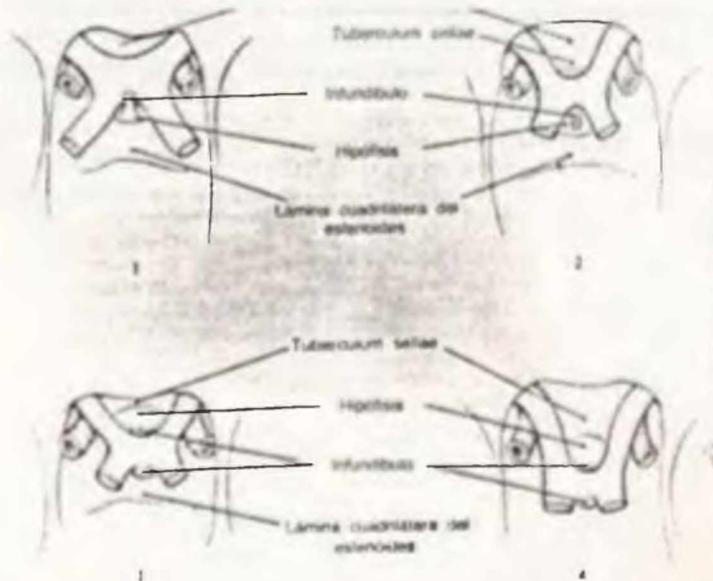
ESTUDIO OFTALMOLOGICO

## ESTUDIO OFTALMOLOGICO

## Quiasma Optico (recuerdo anatomico):

Macroscopicamente, el quiasma optico esta formado por la union y el entrecruzamiento parcial de los nervios opticos. Es un cuerpo transversalmente ovalado, que mide generalmente 15 mm x 8mm x 4 mm. Esta cubierto por la piamadre de la cisterna basal del espacio subaracnoideo, apoyado detras del tuberculo de la silla y del surco quiasmatico. Varía en su relacion con la parte posterior de la hipofisis; puede estar situado detras de la lamina cuadrilatera o, raramente, en la parte mas anterior del surco quiasmatico. En aproximadamente el 80% de los casos, el centro del quiasma se apoya sobre los dos tercios posteriores de la silla. Solo el 12% de los quiasmas se asientan directamente en el centro de la silla, mientras que el 4% esta fijado anteriormente por unirse a nervios opticos muy cortos (prefijado) y el 4% esta fijado posteriormente por unirse a nervios opticos muy largos (posfijado), de manera que el centro del quiasma se extiende detras de la silla. Las relaciones del quiasma optico son las siguientes: por encima se encuentra la cavidad del tercer ventriculo. A cada lado y en estrecho contacto esta la arteria carotida interna, que inmediatamente se divide en las arterias cerebrales media y anterior. Adelante y en relacion muy estrecha estan las dos arterias cerebrales anteriores, unidas por la arteria comunicante anterior. En la parte posterior se halla el area interpeduncular, con el tuber cinereum y el infundibulo. Debajo del quiasma se encuentra la hipofisis, que yace sobre la fosa de la silla turca del esfenoides, cubierta por el diafragma de la silla. En ocasiones, un seno esfenoidal puede socavar todo el quiasma. Entre el quiasma y el diafragma de la silla se encuentra la cisterna basal.

Cuatro posiciones del quiasma optico en relacion con la silla turca: 1(4%); 2(12%); 3(80%); 4(4%)



### Defectos del Campo Visual Asociados con Tumores Hipofisarios:

Los adenomas hipofisarios ejercen en forma típica su presión en la línea media desde abajo. Varían en los lugares exactos de compresión de las fibras nerviosas, dependiendo de si el quiasma está prefijado, en la posición media, o posfijado.

Las lesiones de la región selar producen daño a nivel del quiasma, que se traducen en alteraciones neuro-oftalmológicas características, especialmente en lo referente al campo visual, por la disposición de las fibras de la vía óptica en el quiasma. Las alteraciones campimétricas que resultan de la compresión son casi patognomónicas: las hemianopsias bitemporales. La alteración se inicia en el cuadrante temporal superior, luego el inferior, y se va cerrando, hasta llevar a la pérdida total de la visión.

Si el quiasma es pre-fijado, el tumor crece hacia la región posterior, comprimiendo los tractos ópticos, lo que mostrará una hemianopsia homónima incongruente. Si está situado medialmente, la compresión será sobre el quiasma, produciendo la alteración bitemporal.

Si el quiasma es post-fijado, la compresión será sobre el nervio óptico, produciendo amaurosis unilateral, o si comprime el ángulo anterior del quiasma, produce el llamado escotoma de Traquair, o de la unión optoquiasmática, que es una cuadrantopsia temporal superior de un ojo, con alteración paracentral del otro.

Otro hallazgo, que se asocia a la alteración campimétrica, o que se puede encontrar como signo aislado, y muy frecuente, es la pérdida de la agudeza visual, por lo cual la valoración oftalmológica debe ser completa. La disminución de la visión que puede encontrarse asociada a problemas refractivos que deben descartarse, puede ser muy leve, inicialmente de un ojo, con cambios muy sutiles, que lentamente progresan a la amaurosis.

En algunos pacientes, se puede encontrar patología a nivel de la pupila, por la alteración de la vía aferente, y es la llamada pupila de Marcus Gun.

Al examen de Fondo de Ojo, se encuentra alteración de la papila, de tipo primario: una papila pálida, plana de bordes nitidos sin alteraciones vasculares.

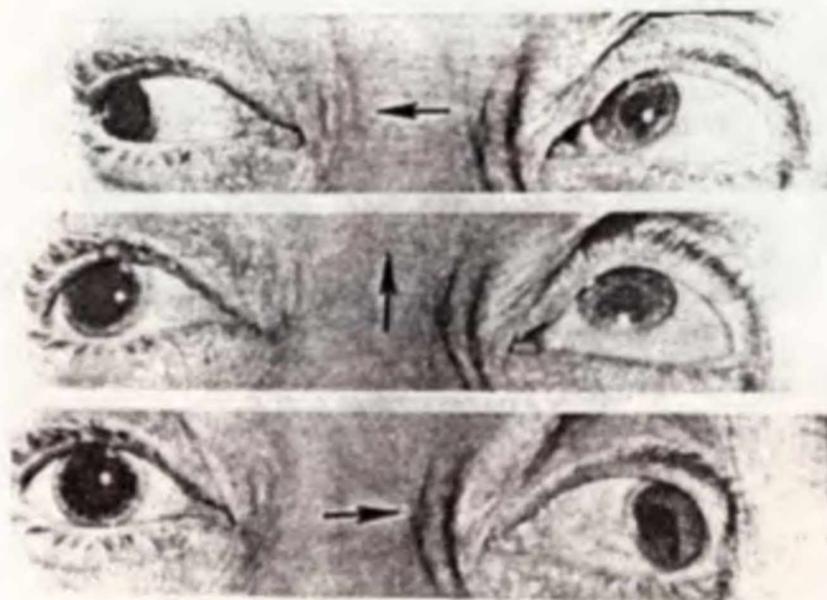
En pocos casos, se puede encontrar alteración de la motilidad ocular, por la compresión o infiltración hacia el seno cavernoso. Este hallazgo es raro, pero debe mencionarse por estar descrito en la literatura.

La importancia de la comprensión de la sintomatología neuro-oftalmológica radica en el diagnóstico y tratamiento precoces, para mejorar el pronóstico y evitar secuelas irreparables, resaltando la utilidad del examen oftalmológico en este tipo de patología, por la incidencia de sintomatología ocular.

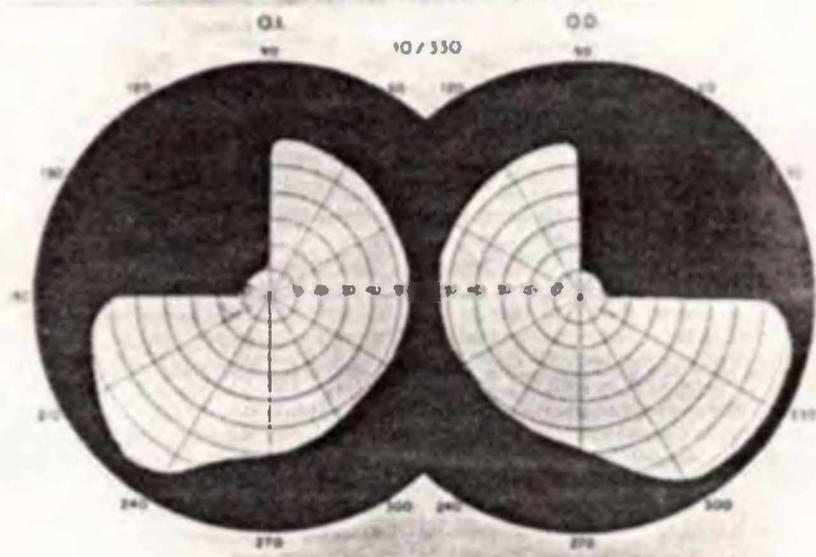
Parálisis del VI par del lado izquierdo



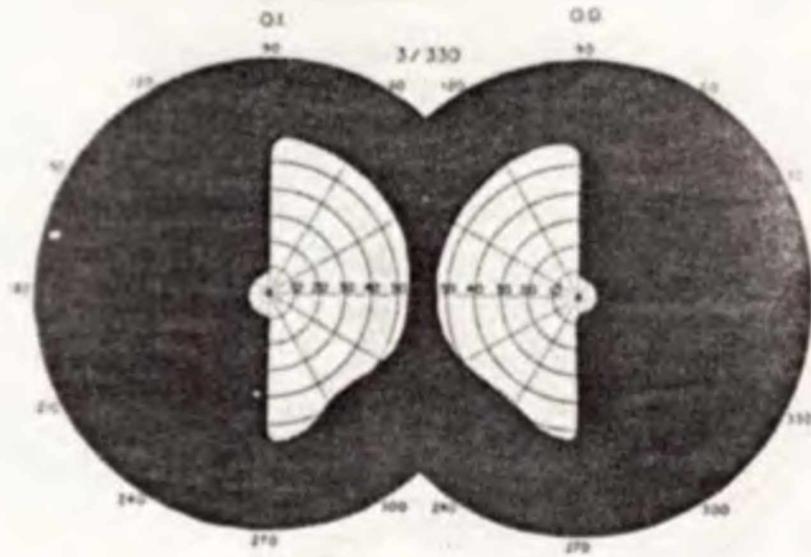
Parálisis del III par del lado derecho



Cuadrantopsia bitemporal superior



Hemianopsia bitemporal total



DIAGNOSTICO POR IMAGENES

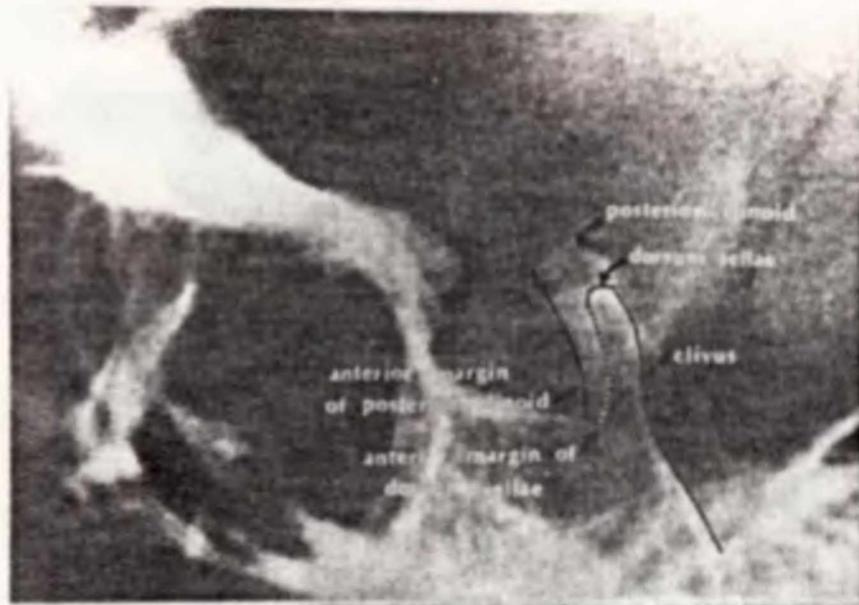
## SILLA TURCA NORMAL

Al estudiar una silla turca debemos distinguir lo siguiente: el clivus, el margen anterior del dorso de la silla y el margen anterior de las apofisis clinoides posteriores.

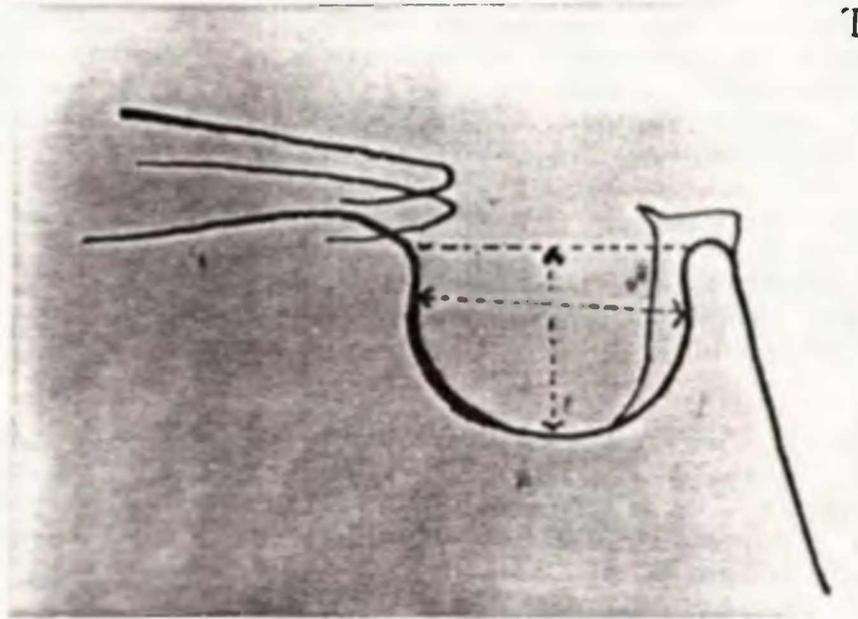
La profundidad de la silla turca se determina de la siguiente manera: se traza una línea que va del tubérculo sellar (T) hasta el dorso de la silla (D), luego se dibuja una línea que corte en forma perpendicular a la línea (D-T) y que debe estar dirigida hacia el sitio de mayor profundidad de la silla. El límite normal es de 14 mm.

Para medir el diámetro anteroposterior se traza una línea desde el borde anterior de la silla hasta el margen anterior del dorso sellar (se dibuja esta línea a nivel del sitio de mayor distancia entre estos dos márgenes y debe ser perpendicular a la línea trazada para medir la profundidad de la silla), el diámetro anteroposterior no debe ser mayor de 17 mm.

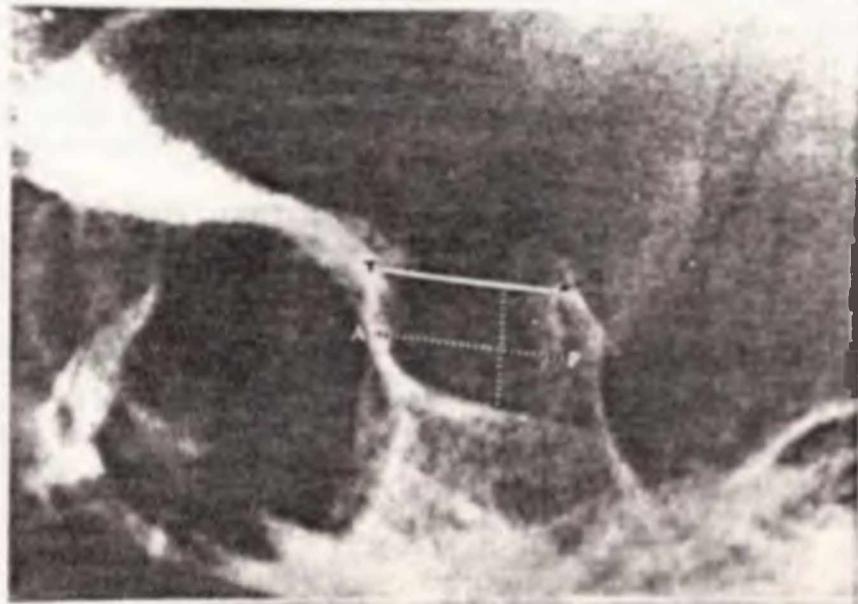
Elementos de la silla turca.



Dibujo esquemático que muestra la forma de calcular la profundidad y el diámetro anteroposterior de la silla turca.



Forma de calcular la profundidad y el diámetro anteroposterior de la silla turca.



## APARIENCIA TOMOGRAFICA COMPUTARIZADA NORMAL DE LA REGION SELAR

**Pituitaria:** se la visualiza mejor en los cortes coronales y con la administracion de medio de contraste. En las tomas simples es homogeneamente isodensa o ligeramente hiperdensa en relacion al tejido cerebral. Despues de la administracion de medio de contraste adquiere una densidad igual a la de los vasos cerebrales. El extremo distal de la glandula esta bordeada por el piso de la silla, su extremo proximal es de concavidad superior y esta bordeada por L.C.R.; los bordes laterales de la glandula son dificiles de delimitar de los senos cavernosos, aun despues de la administracion de medio de contraste. El tamano varia, en los hombres va de 1.4 a 5.9 mm.; y en las mujeres fluctua entre 2.7 y 6.7 mm.

**Infundibulo:** en los cortes coronales se ubica en la linea media o ligeramente lateral a esta, con la administracion de metrizamida intratecal se lo observa como un defecto lineal de llenamiento dentro de la cisterna quiasmatica, con medio de contraste intravenoso capta la sustancia tomando la misma densidad que la arteria basilar; en las tomas axiales tiene una silueta circular, y se la observa ligeramente anterior al dorso de la silla.

**Senos Cavernosos:** en las proyecciones coronales tienen una densidad similar al tejido cerebral, despues de la administracion de medio de contraste intravenoso los senos cavernosos adquieren una densidad igual al de las arterias carotidas, se observan tambien defectos de llenamiento que corresponden a los III, IV y VI pares. En los pacientes con cisternas basales aumentadas de tamano debido a atrofia cerebral o cuando se administra metrizamida, el borde lateral del seno cavernoso se puede visualizar.

**Arterias Carotidas:** solamente la porcion supraclinoidea de la carotida y sus ramas se observan bien, con o sin medio de contraste.

**Diafragma de la Silla:** no se lo puede definir en imagenes de T.A.C., las imagenes hiperdensas que se observan despues de la administracion de medio de contraste probablemente representan venas intracavernosas por encima del diafragma de la silla.

## DIAGNOSTICO TOMOGRAFICO DE LESIONES

## SELARES Y PERISELARES

Intraselar: adenoma pituitario, craneofaringioma, silla vacia, ~~metastasis~~.

La T.A.C. de alta resolucion ha reemplazado a la politomografia en el diagnostico de lesiones intraselares. Las imagenes coronales obtenidas despues de la administracion de medio de contraste intravenoso nos brindan la mejor oportunidad de observar la patologia intraselar. Los cortes axiales tienen la desventaja de que tienden a tomar partes de la cisterna supra-selar, lo que dificulta la interpretacion de las imagenes. Otro recurso diagnostico esta dado por la reconstruccion tomografica sagital.

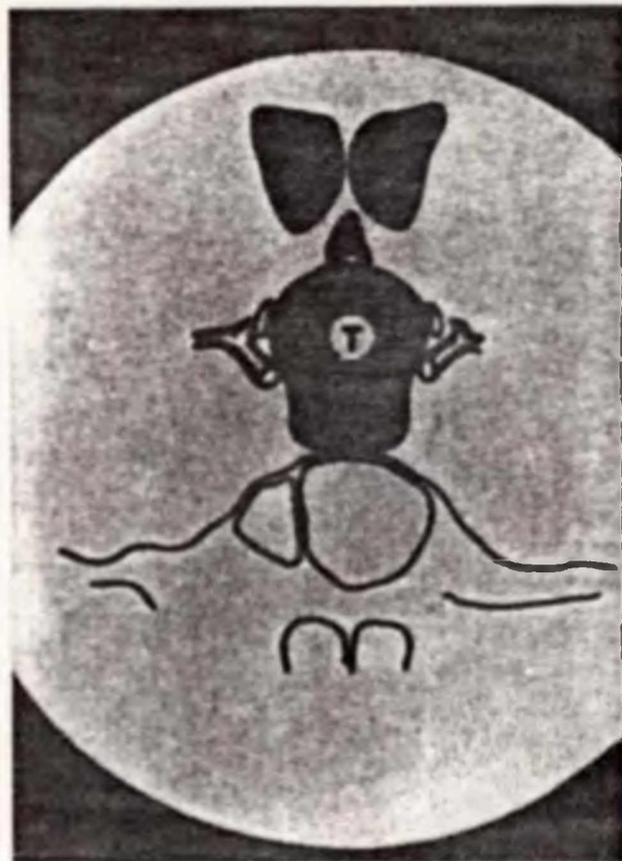
Tumores Pituitarios: el diagnostico de adenoma hipofisario es sugerido cuando el extremo proximal de la glandula toma una forma convexa, o bien la hipofisis tiene un diametro mayor de 9 mm, y cuando hay zonas de baja captacion de medio de contraste dentro de la pituitaria. La diferenciacion entre tumores hipofisarios y otras lesiones paraselares (meningioma, aneurisma, craneofaringioma) no siempre es posible con la T.A.C.. Cuando existe calcificacion periferica ("en anillo") el diagnostico de aneurisma es probable. Y cuando existen calcificaciones focales se puede pensar en meningioma o craneofaringioma. Si bien es cierto que la presencia de una zona de baja absorcion de menos de 10 mm. sugiere el diagnostico de microadenoma, debe considerarse tambien la probabilidad de que sea otra cosa, por ejemplo: quistes de la pars intermedia, metastasis, infartos, quistes epidermoides, y abscesos.

Otra causa de baja absorcion intraselar es la silla vacia. La cual resulta de la herniacion de el espacio subaracnoideo a traves del diafragma selar con una subsecuente remodelacion de la silla, entidad que puede ocurrir despues de cirugia de hipofisis, radiacion, elevacion cronica de la presion del L.C.R. o bien puede ser tambien un hallazgo incidental.

El corte coronal revela agrandamiento de la silla turca y extensión supraselar de un adenoma hipofisario que capta en forma homogénea el medio de contraste.



Grafico esquemático que demuestran el crecimiento supraselar de un adenoma hipofisario.



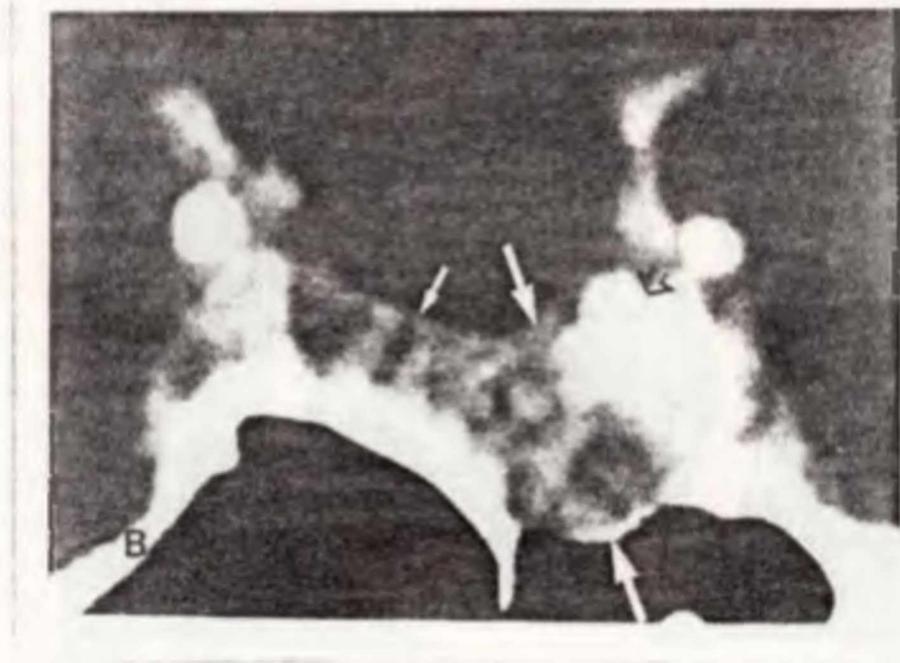
El corte coronal revela un adenoma hipofisario de baja densidad con extensión supraselar y deformidad del tercer ventriculo.



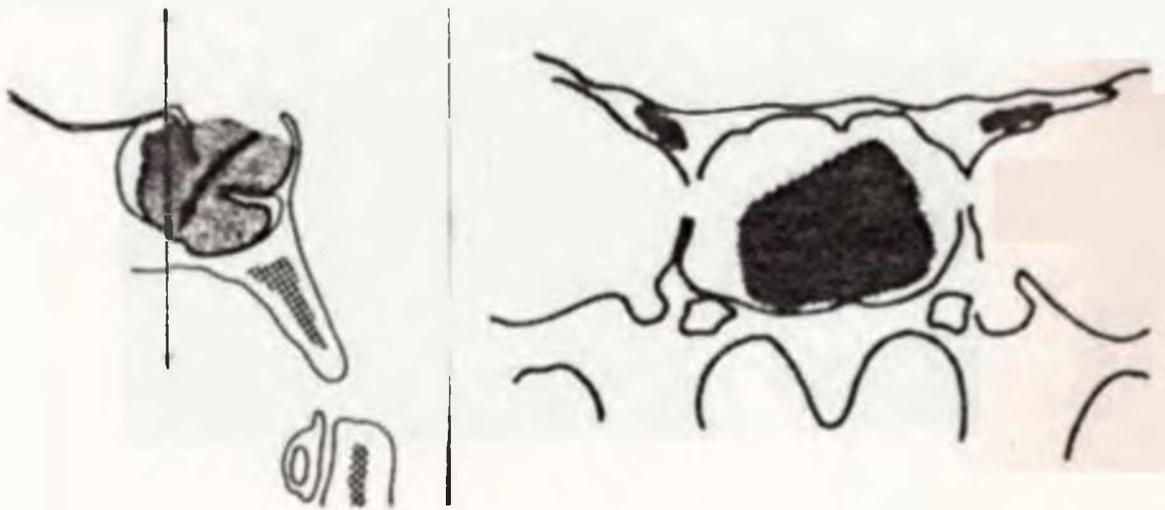
Grafico esquematico en la que se observa deformacion del tercer ventriculo por crecimiento tumoral.



El corte coronal con contraste revela un adenoma hipofisario con extension supraselar y hacia el seno esfenoidal.



Figuras esquematicas que muestran el crecimiento de un adenoma hipofisario hacia el seno esfenoidal. A la izq. corte sagital. A la der. corte coronal.



Corte axial que muestra la presencia de un adenoma gigante de hipofisis, de densidad homogénea, con extensión supraselar hacia lobulillos frontales y fosa temporal.



Adenoma gigante de hipofisis



Apoplejia pituitaria. Figura superior, sin contraste.



Con contraste, se observa una masa hiperdensa (flecha) en la cisterna supraselar que corresponde a una hemorragia aguda de un adenoma hipofisario.



## RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

### INTRODUCCION

Las imagenes de resonancia nuclear magnetica se derivan de la habilidad de ciertos nucleos atomicos para resonar u oscilar en un campo magnetico. La frecuencia de resonancia en cada nucleo es determinada por las propiedades intrinsecas del nucleo y de la fuerza del campo magnetico en el cual esta sumergido. Si los nucleos son estimulados por un segundo campo magnetico de la misma frecuencia, se altera el estado de equilibrio en que se encuentran. Cuando la excitacion cesa, los nucleos se relajan y liberan energia, formando asi una señal magnetica cuya amplitud refleja la cantidad de energia liberada por ese nucleo en particular. La relajacion de los nucleos tambien provee informacion acerca del ambiente en el cual se encuentra el nucleo. Si se coloca al sujeto en un campo magnetico que no es uniforme es posible localizar el origen del sitio magnetico. Estos sitios se recogen en diferentes proyecciones y al ser procesados forman una imagen. La resonancia magnetica es sensible a necrosis, isquemia, neoplasias y enfermedades degenerativas de varios tipos.

### APLICACION EN PATOLOGIA PITUITARIA

Las primeras preguntas que debemos hacernos cuando un paciente con un problema pituitario va a ser sometido a un estudio de diagnostico por imagenes, son las siguientes: existe una lesion, y si es asi, de que tipo es?; de que tamano es esta?; afecta esta el sistema visual?. Las respuestas a estas preguntas son de mucha importancia, ya que en base a esto se elegira el tratamiento adecuado.

Estudios premiliminares demuestran que la Resonancia Nuclear Magnetica (NMR) de alta resolucion es el mejor metodo para contestar a estas preguntas. Ya que nos brinda la oportunidad de observar con mucho detalle la masa pituitaria.

Los scans con NMR nos brindan buenas imagenes de los

nervios opticos, el quiasma y tractos visuales, aun cuando estos se encuentran desplazados y comprimidos a causa de un crecimiento tumoral. En estos casos la cisternografia con Metrizamida por medio de Tomografia Axial Computada (TAC), no es de mucha ayuda, ya que el medio de contraste no puede circular entre el tumor y el sistema visual supraselar. Y aun mas, la NMR de alta resolusion, nos permite ver si existe desplazamiento de las arterias cerebrales anteriores, usando la sequencia sagital SE\*.

La informacion detallada acerca del tamano, configuracion y relaciones anatomicas de la masa pituitaria, es critica para el manejo adecuado de estos pacientes, ya sea en la eleccion del abordaje quirurgico, o en caso de estar indicada la radioterapia, es de gran ayuda para tratar de respetar el tejido normal. Ademas la NMR de alta resolusion; debido a que no utiliza radiacion ionizante es ideal en el control subsecuente de pacientes que han sido sometidos a tratamiento medico, quirurgico o radiacion

Utilizando tecnicas especiales, en el estudio del sindrome de silla turca vacia, la NMR pone de manifiesto que el interior de una silla turca vacia tiene la misma intensidad signal que el fluido cerebro espinal, ademas la localizacion y apariencia normal del quiasma excluye la sospecha de quiste intraselar ( el cual desplaza el quiasma hacia arriba ). Si bien es cierto que un diagnostico de sindrome de silla vacia puede confirmarse con una cisternografia con metrizamida, este es un procedimiento invasivo con todos los riesgos que esto implica.

Por todo lo expuesto anteriormente la NMR de alta resolusion, se ha convertido en el procedimiento de eleccion en la evaluacion de pacientes con lesiones pituitarias.

## SINDROME DE LA SILLA TURCA VACIA

El termino "silla vacia", clasicamente se refiere a la herniacion de la cisterna supraselar a traves de un diafragma incompetente, lo cual se asocia por lo general con expansion y remodelacion de la silla turca. Pero la herniacion cisternal tambien puede presentarse con un diafragma competente como se explica a continuacion.

## HERNIACION CISTERNAL

La herniacion cisternal intraselar se define como la invaginacion de la cisterna supraselar dentro de la silla turca. El borde superior de la silla turca corresponde a una linea imaginaria trazada entre los puntos de union del seno cavernoso con el diafragma selar a cada lado. Cuando estos puntos de union no son visibles en cortes coronales, se toma como referencia el extremo de las apofisis clinoides anteriores. El grado de herniacion cisternal se calcula en una escala que va de 1 a 4, y se lo realiza de la siguiente manera:

$$[(Ht \text{ selar} - Ht \text{ glandula})/Ht \text{ selar}] \times 100 = \%$$

$$G1= 1 - 25\% \quad G2= 26 - 50\% \quad G3= 51 - 75\% \quad G4= 76 - 100\%$$

Ht= tamaño

El diafragma de la silla limita el borde superior de la pituitaria, y generalmente tiene forma concava en las glandulas con herniacion cisternal. En estos casos, las porciones mas centrales del diafragma se proyectan dentro de los confines de la silla. Asi, cuando el diafragma de la silla es incompleto en la porcion central, la herniacion cisternal se produce a traves del defecto.

## Silla vacia primaria:

Cuando la herniacion cisternal se presenta en sujetos normales, puede ser causada por las pulsaciones normales del L.C.F. sobre el diafragma selar y o sobre la pituitaria, una causa adicional de herniacion cisternal normal, es la disminucion del tamaño glandular por decremento de la funcion con los años.

La herniacion de la cisterna supraselar puede ser el resultado de una presion intracraneal elevada de larga duracion, como por ejemplo en el sindrome de Pickwick; puede tambien deberse a disminucion del tamaño de la glandula, infarto tumoral, reseccion de tumor, tratamiento tumoral con bromocriptina o radiacion.

La herniacion cisternal por lo general es de mayor tamaño en la porcion anterior de la silla, lo cual produce una compresion posteroinferior de la glandula. Los factores que favorecen la herniacion anterior incluyen los siguientes: (1) el anclaje del lobulo posterior por parte del infundibulo como resultado de la continuacion directa de sus tejidos; (2) la mayor vulnerabilidad del lobulo anterior a la isquemia; y (3) la mayor frecuencia de tumores en el lobulo anterior. Las herniaciones que afectan primariamente la region posterior suelen estar relacionadas con diabetes insipida, condicion que se asocia con disminucion de la funcion del lobulo posterior.

La silla vacia suele asociarse con remodelacion de la forma de la misma, cuando no existe tumor la silla puede tomar una de las siguientes formas en los cortes sagitales: forma de copa, cuadrangular, forma de omega, abalonada, y profunda. En caso de presencia de tumor, pueden existir areas de adelgazamiento del piso de la silla.

#### Cuadro clinico:

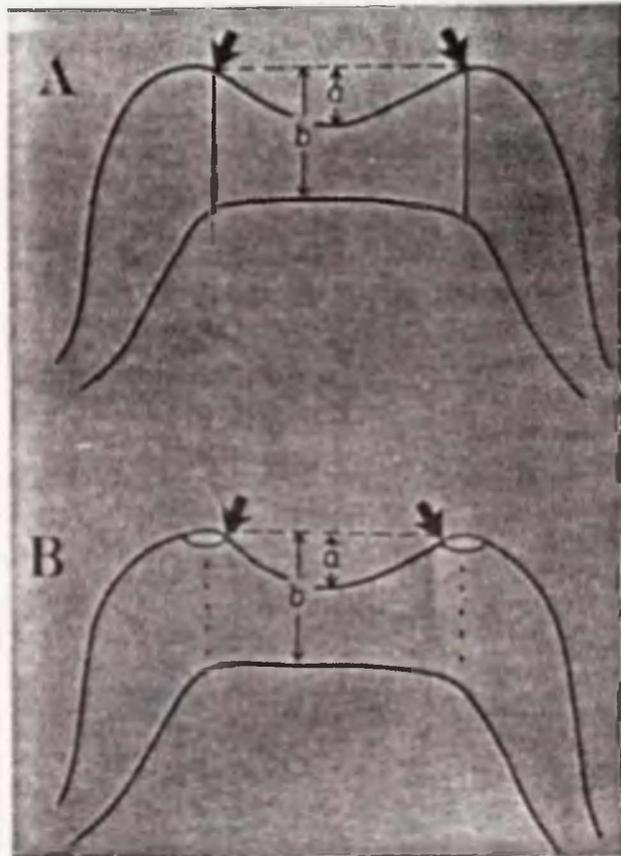
Las victimas de este transtorno suelen ser mujeres de mediana edad, obesas, multiparas, que se quejan de cefalalgia. El examen neurologico por lo general es normal. Muy rara vez acompañan al sindrome de silla vacia defectos de los campos visuales por traccion sobre los nervios y el quiasma opticos resultante del colapso del parenquima hipofisario.

En vista de la gran variedad de sintomas que pueden ser ocasionados por un tumor hipofisario, una conducta logica a seguir es la siguiente: si no existen alteraciones en los campos visuales y las pruebas endocrinologicas no revelan ninguna anormalidad, sobre todo si el paciente es una mujer obesa, el diagnostico probable es el de sindrome de silla vacia.

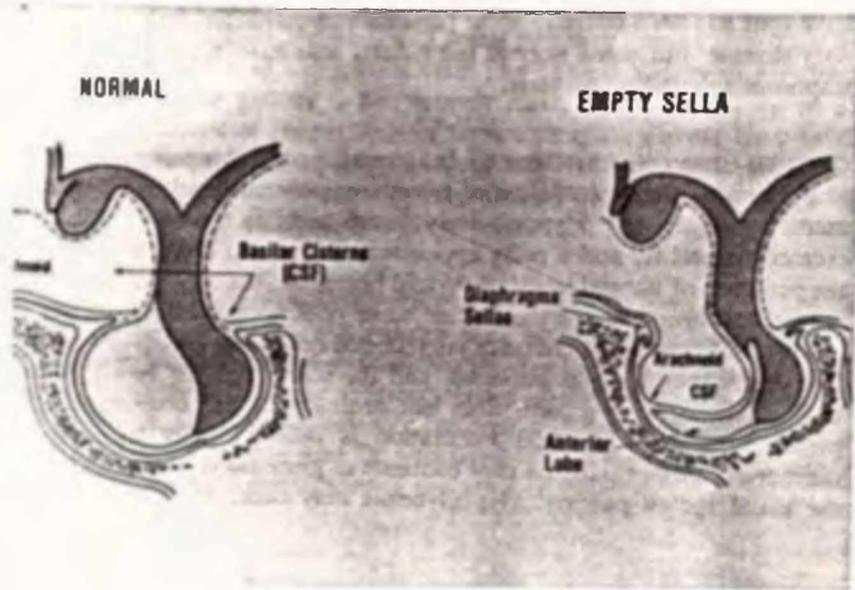
La herniacion cisternal con o sin diafragma incompetente

puede ser diagnosticada por medio de T.C. coronal seguida de la inyección intravenosa de medio de contraste o la instilación intratecal de metrizamida.

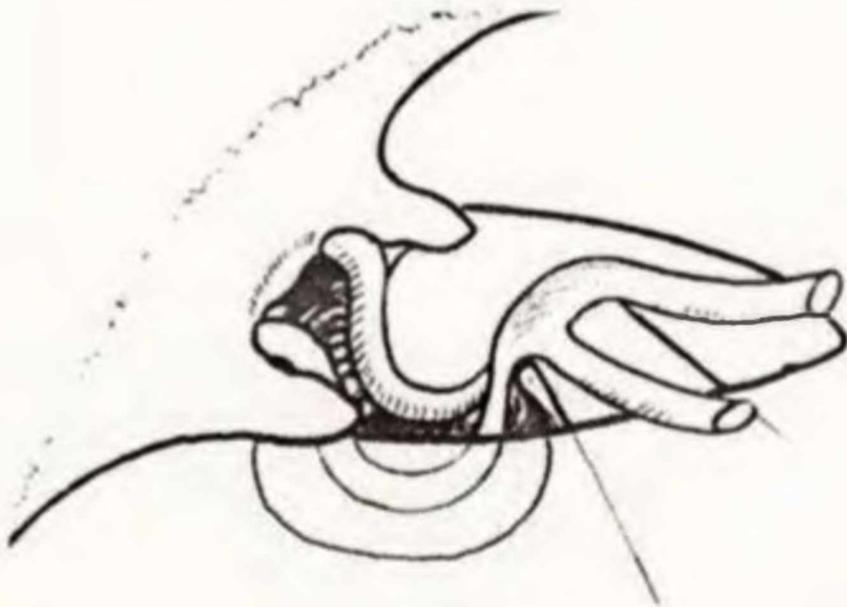
Dibujos esquemáticos de la herniación cisternal. A.- El nivel del borde superior de la silla turca se determina trazando una línea que una los puntos donde el seno cavernoso se une con el diafragma selar (flechas), el porcentaje de herniación cisternal es igual a:  $A/B \times 100$ . B.- Cuando estos puntos de unión no son evidentes, el nivel del borde superior de la silla turca puede ser empíricamente determinado trazando una línea entre los puntos tope de las clinoides anteriores.



A la izquierda silla turca normal, a la derecha esquema ilustrativo que muestra una silla turca vacía.



Herniación del quiasma óptico en el síndrome de silla turca vacía.



ACROMEGALIA

## ACROMEGALIA

## BASES PARA EL DIAGNOSTICO

\* Crecimiento excesivo de las manos, de los pies, de la mandibula (prognatismo del maxilar inferior) y de los organos internos; o gigantismo antes del cierre de las epifisis.

\* Amenorrea, dolor de cabeza, disminucion del campo visual, sudacion, debilidad.

\* Elevacion del fosforo inorganico del suero y del metabolismo basal, T4 normal, glucosuria.

\* Comprobacion de niveles sericos de hormona del crecimiento en ayunas repetidamente elevados ( superiores a 10 ng/ml ) que por lo general no disminuyen tras una carga de glucosa establecen el diagnostico de acromesalia y de gigantismo hipofisario.

\* Rayos X: Agrandamiento de la silla turca. Falanges terminales de los dedos en "penacho", aumento del cojinete del talon.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Estos pacientes, varones o mujeres, con frecuencia entre los 30 y 50 anos de edad, consultan por notar cambios en sus caracteristicas fisicas durante un periodo de varios anos.

Crecimiento Facial y de Partes Acras: la excesiva produccion de hormona del crecimiento causa ensanchamiento blando de las manos con los dedos en forma de azadon, y cambios en la cara; se observa prominencia del borde supraorbitario, del arco cigomatico y de las protuberancias frontales, piel engrosada con pliegues prominentes y cabello tosco. (tornandose "feos"), con un aumento del tamaño de la mandibula. Algunos acuden al odontologo por protesis dentarias que ajustan mal, ampliacion de los espacios interdentarios y dificultad para cerrar la boca. Asi mismo ocurre crecimiento excesivo de cartilagos de la nariz, orejas

y laringe, siendo lo ultimo la causa de la voz ronca del acromegalico. Tambien puede haber aumento del tamaño de higado, bazo, rinones, pulmones, estomago, intestinos y glandulas salivales. Muchos presentan deformidades y agrandamiento de las articulaciones (en especial en manos, pies, codos y rodillas), arqueamiento de las piernas, aumento del tamaño de la caja toracica, cifosis dorsal, atrofia y debilidad de los grupos musculares proximales.

**Cefalea:** del 50% al 75% de los pacientes presentan dolor de cabeza; el patron clinico de este sintoma es variable, y el mecanismo de su produccion no siempre es claro. En aquellos pacientes con tumores grandes, el estrechamiento y distorsion del diafragma de la silla (inervado por la primera division del trigemino), probablemente es la causa del dolor. La cefalea en aquellos pacientes con tumores confinados a la silla, se debe a hipertension intraselar.

**Cambios Cutaneos:** la mayoria de los pacientes con acromegalia presentan hiperhidrosis y piel aceitosa acompanandose esto de olor desagradable. La piel es gruesa y los poros cutaneos estan acentuados. En ocasiones se presentan pequenas lesiones papilomatosas (fibromata mollusca) a lo largo del tronco, incremento de la pigmentacion de la piel y ocasionalmente acantosis nigricans. La hiperhidrosis ocurre especialmente en la fase temprana y mas activa de la enfermedad.

**Neuropatia y miopatia perifericas:** adormecimientos y hormigueos de una o mas extremidades, llamados acro-parestesias, son sintomas tempranos de acromegalia. El sindrome del tunel carpiano se presenta aproximadamente en un tercio de los pacientes debido al crecimiento tisular que ejerce compresion sobre el nervio mediano, pero no todas las parestesias pueden explicarse por este mecanismo. Otras manifestaciones nerviosas perifericas son las parestesias en manos y pies, ausencia de reflejos tendinosos profundos en las extremidades inferiores, debilidad y atrofia muscular. Estudios realizados por Mastaglia y colaboradores indican que los musculos proximales son los sitios mas comunes de la miopatia. La fisiopatologia de la miopatia no es clara hasta la fecha, pero su severidad, segun lo demuestra la electromiografia, no se relaciona con la duracion de la enfermedad.

**Artralgias:** los sintomas articulares varian entre leves artralgias a severos grados de artritis. En los estadios tempranos de la enfermedad ocurre un ensanchamiento de los espacios articulares como consecuencia del crecimiento de tejidos blandos y cartilagosos, conforme progresa la enfermedad, hay erosion de los cartilagos, lo cual lleva a

una artritis incapacitante. El engrosamiento fibroso de la capsula articular y ligamentos relacionados tambien contribuye al malestar. Estos cambios pueden ocurrir en todas las articulaciones, incluida la articulacion temporo - maxilar. Cambios degenerativos pueden tambien presentarse en la columna vertebral, circunstancia que podria producir compresion de raices nerviosas y medular.

**Enfermedad Cardiaca:** si bien es cierto que la cardiopatia en la acromegalia es comun, su patogenesis es un misterio. Entre los factores etiologicos que se proponen estan: la hipertension arterial, enfermedad arterial coronaria, enfermedad valvular cardiaca, hipertrofia compensadora secundaria al aumento de trabajo cardiaco por la espiacnomezalia y somatomezalia, y el efecto directo de la GH. Por otro lado algunos investigadores apoyan la teoria de una cardiomiopatia acromegalica, basados en el hecho de la existencia de cardiomezalia, sin hipertension, aterosclerosis, ni enfermedad valvular, lo cual se constituye en la base de la teoria de una cardiopatia acromegalica.

**Alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado:** el 50% de los pacientes acromegalicos tienen una curva anormal de tolerancia a la glucosa, pero solo un 10% de los pacientes tienen una diabetes mellitus clinica. Es posible que los pacientes con una franca diabetes sean aquellos con predisposicion genetica a esta enfermedad. La retinopatia diabetesica no es usual. Despues de una terapia exitosa de la acromegalia, generalmente la curva de tolerancia a la glucosa se torna normal, al mismo tiempo que los valores de GH disminuyen.

Mujer acromegalica



### Patogenesis de la Acromegalia

Es evidente que los adenomas hipofisarios son con mucho, la causa mas frecuente de la acromegalia, ya sean microadenomas, adenomas difusos, o macroadenomas invasivos. Entendiendose por microadenomas aquellos que miden menos de 10 mm y que son facilmente diferenciables del tejido glandular normal adyacente, por adenomas difusos aquellos que no son focalizados y que por lo general comprometen todo el contenido intraselar, por ultimo los macroadenomas invasivos son aquellos que comprometen tejido oseo y/o la duramadre con extension supra o paraselar. Se han reportado casos de microadenomas multiples.

Punto de controversia es todavia la existencia de hiperplasia de celulas somatotrofas como causa de acromegalia. Laws y colaboradores reportan tres casos de acromegalia en los que se sospecho clinicamente la hiperplasia de celulas productoras de GH pero no hubo comprobacion anatomopatologica.

Dentro de las otras posibles causas de acromegalia se debe de considerar la produccion de factor liberador de GH por hamartomas hipotalamicos, que en ocasiones pueden co-existir con microadenomas hipofisarios e hiperplasia de celulas somatotrofas.

Por otro lado, existen pacientes con produccion periferica de GHRF, debido a la existencia de neoplasias neuroendocrinas como tumores carcinoides (este tipo de tumores pueden tambien producir ACTH), en estos enfermos el crecimiento de la silla y los niveles de GH o ACTH vuelven a los limites normales despues de la extirpacion del tumor carcinoides. Si bien es cierto que estos casos son raros, clinicamente deben de sospecharse cuando nos encontremos ante signos o sintomas que indican la existencia de una patologia que no es hipofisaria o hipotalamica, y cuando hay una respuesta pobre a la terapia convencional.

De origen genetico deben considerarse los tumores hipofisarios en los pacientes con sindrome de neoplasia endocrina multiple tipo I (sindrome de Wermer), que consiste en la existencia de tumor o hiperplasia celular que puede comprometer paratiroides, celulas de los islotes pancreaticos, hipofisis, corteza adrenal y tiroides, en estos casos el cuadro clinico es variable y dependera del estado de hiperfuncionamiento de cualquiera de las glandulas que potencialmente pueda ser afectada.

En la actualidad, es innegable que muchos adenomas

decir, que producen por lo menos dos tipos de hormonas, como lo revelan las estadísticas de diferentes investigadores, lo cual hecha por tierra la creencia de que la mayoría de los adenomas pituitarios eran puros, o sea, que producían un solo tipo de hormona.

La asociación más frecuente es la de células productoras de prolactina con somatotrofas en diferentes estadios de desarrollo. Se han reportado casos de adenomas plurihormonales en animales de laboratorio, pero hasta la fecha no se han reconocido en humanos.

Como cosa interesante es de mencionar, que con frecuencia es posible demostrar la existencia de componentes de glicoproteínas hormonales sobre todo aquellas que tienen relación con la tirotropina, lo que llama mucho la atención, porque los adenomas tirotropos son muy raros.

Silla turca aumentada de tamaño en un acromegalico



## PATOLOGIA

Los adenomas hipofisarios tradicionalmente fueron clasificados como acidofilos, basofilos y cromofobos; segun la afinidad tumoral por las diferentes tinciones. Y se asumia que los tumores acidofilos provocaban acromegalia o gigantismo.

En la actualidad se habla de adenomas de celulas somatotropas, asi segun Kovacs y Horvath hay algunos tipos de adenomas asociados con excesiva secrecion de GH. Adoptando el esquema de estos autores tenemos los siguientes tipos:

Adenomas de celulas productoras de GH  
 - densamente granulados  
 - con granulaciones dispersas

Adenomas mixtos de celulas produc-  
 toras de GH y Prolactina

Adenomas de celulas madres acidofilas

Adenomas de celulas plurihormonales

Carcinomas de celulas productoras de GH

Los tumores que con mas frecuencia causan acromegalia son los adenomas granulares de celulas productoras de GH, presentandose los dos tipos (densos y difusos) aproximadamente con la misma frecuencia. Los adenomas granulares difusos son cromofobos, menos diferenciados, crecen mas rapidamente y causan temprana erosion de la silla turca y extension extreselar. En cambio los adenomas granulares densos son acidofilos y muestran mayor diferenciacion. En vista de lo anterior, si bien los dos tipos de tumores aparentemente son variantes de la misma neoplasia, la division se justifica ampliamente.

### Microscopia Electronica

El microscopio electronico revela que los adenomas causantes de acromegalia estan constituidos por una densa acumulacion de celulas poligonales o redondas que poseen un

núcleo redondo o dentado, estas células contienen un variable número de granulos secretorios, el cual es un indicador del estado secretorio del tumor. Los adenomas pueden ser densamente o difusamente granulados.

Hay algunas características citológicas que si bien no constituyen signos inequívocos de que un adenoma es productor de GH, pueden sin embargo considerarse como sugestivos de adenoma somatotrofo.

Entre estos signos tenemos: AGREGADOS ESFERICOS FILAMENTOSOS INTRACITOPLASMATICOS; que se encuentran en el 55% de los adenomas de las series de Landolt, estos filamentos intracitoplasmáticos pueden ser observados en otros tipos de adenomas, pero no toman la forma de masas esferias. DEPOSITOS EXTRACELULARES QUE CONTIENEN MASAS DE GH; son raros y se encuentran aproximadamente en el 5% de los casos, probablemente son una consecuencia de la formación de complejos de GH. INCLUSIONES TUBULARES; pueden ser perinucleares o intracitoplasmáticas en el retículo endoplasmático rugoso, Landolt las encontró en el 30% de sus series.

## EVALUACION ENDOCRINA DE LA ACROMEGALIA

La evaluacion endocrina es importante para establecer y confirmar el diagnostico, para determinar la capacidad funcional de la hipofisis noraml y en la evaluacion de la terapia.

## VALORACION ENDOCRINA ESPECIAL

## NIVELES DE GH

Se realiza este estudio por metodo de radio inmunoensayo. El nivel serico normal de GH es menor de 5 ng/ml.

## TEST DE SUPRESION DE GH CON GLUCOSA

Los niveles basales de GH son  $>5$  ng/ml en un 90 a 95% de acromegalicos. Cuando se administran 100 gm de glucosa P.O. a un sujeto normal, los niveles de GH seran menores de 2 a 5 ng/ml dos horas despues de la ingesta. En los acromegalicos, el nivel elevado de GH no bajara con esta prueba y aun mas puede ocurrir una elevacion paradójica.

## NIVELES DE SOMATOMEDINA-C

La determinacion de los niveles de Somatomedina-C por radioinmunoensayo constituye un medio de gran valor para el diagnostico de acromegalia sobre todo en aquellos pacientes en los que se sospecha padecen de la enfermedad pero que tienen valores normales de GH. La concentracion media de Somatomedina-C en sujetos normales es de 0.67 U/ml con un rango que va de 0.31 a 1.4.

## TEST DE ESTIMULACION CON TRH

Esta prueba adquiere importancia en la evaluacion de la terapeutica. Despues de la administracion de TRH, se produce una significativa elevacion de GH en los pacientes acromegalicos, cambio que no se produce en los sujetos normales. Este hallazgo de laboratorio adquiere un valor pronostico en el seguimiento a largo plazo de pacientes de pacientes tratados con cirugia. Asi aquellos que aparentemente estan curados despues de la cirugia pero que tienen una respuesta anormal de GH como respuesta a la TRH estan en mayor riesgo de tener recurrencia de la enfermedad que aquellos que tienen una respuesta normal despues de la

cirugia.

#### NIVELES DE GRF

Se realiza por medio de bioensayo. En la actualidad la unica indicacion para la determinacion de GRF es en el diagnostico de acromegalia causada por GRF ectopico. Estos casos son raros pero se deben sospechar cuando la TAC no demuestre alteracion hipofisaria o cuando en la cirugia se haya encontrado hiperplasia somatotrofa.

SINDROME DE CUSHING  
Y  
SINDROME DE NELSON

## SINDROME DE CUSHING

## BASES PARA EL DIAGNOSTICO

- \* Obesidad centripeta, contusiones faciles, psicosis, hirsutismo, estrias purpuras.
- \* Osteoporosis, hipertension, glucosuria.
- \* Los 17-OHCS elevados, potasio y cloro sericos bajos, eosinofilos totales bajos y linfocitopenia.
- \* Incapacidad de suprimir la secrecion de cortisol mediante dexametasona exogena.

## CONSIDERACIONES GENERALES

Harvey Cushing, en 1932, describio un sindrome caracterizado por obesidad central, hipertension arterial, fatigabilidad y debilidad, hirsutismo, estrias abdominales purpuricas, edema, glucosuria y osteoporosis.

Este transtorno metabolico y clinico resulta de un exceso cronico de glucocorticoides. En circunstancias normales el cortisol solo se secreta cuando hay estimulo por ACTH, y la ACTH no se secreta cuando los valores de cortisol son supra fisiologicos. En consecuencia un sindrome de Cushing se presenta cuando hay una alteracion en la regulacion de la secrecion de ACTH o de cortisol; asi puede ser que la glandula adrenal haya adquirido la capacidad de secretar cortisol en ausencia de ACTH, o que la secrecion de ACTH no sea inhibida por la presencia de cortisol.

## ETIOLOGIA

- \* Lesion primaria en hipofisis o hipotalamo con hipersecrecion resultante de ACTH (el 70% de los casos)
- \* Tumor suprarrenal autonomo (adenoma o carcinoma)
- \* Secrecion ectopica de material semejante a ACTH por una neoplasia no hipofisiaria, en este grupo se encuentran frecuentemente la hipopotasemia grave e hiperpigmentacion.

## DATOS CLINICOS

Pocas enfermedades son tan obvias como esta cuando el cuadro es tipico, pero asi mismo pocas son tan obscuras cuando la presentacion es atipica.

Aspecto general: el sindrome de Cushing se puede presentar en todas las razasy edades, pero se observa con mayor frecuencia en mujeres entre 20 y 60 anos. Esta caracterizado, tipicamente, por aumento de peso que es debida principalmente a la acumulacion de tejido adiposo, en particular en las areas de la cara, nuca, tronco y caderas. Este tipo de obesidad es denominado, a veces, centripeta o de "bufalo".

Los pacientes con tumores malignos generalmente presentan poca o ninguna obesidad, a pesar de que los niveles de esteroides esten muy elevados y otras características del sindrome de Cushing esten presentes.

Manifestaciones cutaneas: la cara y el cuello suelen ser hiperemicos, ademas suele ser evidente un acelerado catabolismo proteico, asi en casos leves, o en aquellos de una duracion de solo unos pocos meses, puede traducirse en poco mas de una tendencia a hacerse cardenales facilmente. En casos cronicos, mas severos, la piel puede ser tan fina y fragil que se levanta al quitar una tira de esparadrapo o por cualquier otro dano trivial. El traumatismo ligero puede dar como resultado la formacion de purpura. Donde la piel debilitada esta estirada por el acumulo de tejido adiposo por debajo, puede hacerse tan fina que las lineas de capilares se hacen visibles, las classicas estrias rosas o purpuras del sindrome de Cushing tipico.

Manifestaciones musculo-esqueleticas: la consuncion muscular en ocasiones puede ser tal, que da como resultado una debilidad marcada que impide al paciente levantarse desde la posicion de rodillas sin ayuda. El desgaste de la matriz osea da como resultado una osteoporosis generalizada. Una parte muy vulnerable del esqueleto es la columna vertebral en la que el debilitamiento de los cuerpos vertebrales puede causar la protusion de los discos intervertebrales, dando la apariencia de "vertebras de bacalao" en radiografias laterales. Pueden ocurrir fracturas, por compresion en cuna anterior de los cuerpos vertebrales, dando como resultado una cifosis, perdida de la altura y dolor de espalda. En algunos casos, ha habido fracturas patologicas de las costillas y extremidades.

## EVALUACION ENDOCRINA

En la evaluacion endocrina del Sindrome de Cushing se deben seguir los siguientes pasos: 1) documentar la existencia de hipercortisolismo 2) identificar el origen del hipercortisolismo, lo cual no siempre es sencillo (ectopico versus pituitario versus adrenal).

Una elevacion del cortisol libre urinario (UFC), mas alla del doble de los limites superiores es altamente sugestivo de sindrome de Cushing. Se recolecta orina de 24 horas y se cuantifica la cantidad de UFC. La elevacion de UFC puede ser causada tambien por depresion, stress, alcoholismo.

Para algunos autores un valor normal de Cortisol matutino es un indice satisfactorio de un eje hipotalamico-pituitario-adrenal intacto. Sin embargo otros prefieren usar el test de estimulacion con ACTH o con un analogo sintetico de ACTH ( test del CONSYNTROPIN ); el punto critico de la prueba, cualquiera que sea la forma en que se realice, es que para probar la existencia de reserva suprarrenal, tiene que haber un aumento sustancial de esteroides adrenales, en respuesta al ACTH o al CONSYNTROPIN.

## PRUEBAS DE RESERVA SUPRARRENAL

## TEST DE ACTH

Se inyecta ACTH: 5 u./hora por 8 horas

Se toman muestras sanguineas:

1era: basal

2da: entre la 1era. hora de infusion y el termino de la misma.

Se toman muestras de orina:

1era: 24 horas antes de comenzar la prueba

2da: 24 horas a partir del comienzo de la infusion.

La hora no es critica para estandarizar la prueba; sin embargo la interpretacion de los valores controles deberia tener en consideracion el hecho de que las concentraciones de

cortisol en plasma por la mañana son normalmente de 10-25 ug/dl, y por debajo de 10 ug/dl al atardecer.

#### RESPUESTA NORMAL ESPERADA

En Plasma:

1era hora: un aumento de 10-25 ug/dl  
8ava hora: un aumento de 15-40 ug/dl

En Orina:

17 OCHS: un aumento de 12-25 mg de 17 OCHS/g de creatinina  
17 KS : deberan aumentar con un factor de 1.5 - 2.5

#### TEST DE CONSYNTROPIN

Se inyectan 250 us IM o IV de CONSYNTROPIN

Se toman: una muestra basal, a los 30' y a los 60'.

#### RESPUESTA NORMAL ESPERADA

La respuesta normal esperada es una elevacion >7ug/dl con valores maximos > de 20 ug/dl.

Una vez hecho el diagnostico de sindrome de Cushing, seran necesarios tests adicionales, para determinar la causa.

#### PRUEBAS DE RESERVA DE ACTH

Si las suprarrenales de un determinado sujeto responden al estimulo exogeno, es posible entonces utilizar sus adrenales para evaluar cambios en el ACTH endogeno.

En otras palabras, por aplicacion de un estimulo a la secrecion de ACTH y determinacion de los cambios en los esteroides adrenales, se puede evaluar la integridad de los mecanismos secretores de ACTH. Si el individuo responde normalmente a dicho estimulo, puede asumirse que posee ambas, la reserva hipofisaria y adrenal.

Si responde normalmente al ACTH exogeno, pero no al estimulo de la secrecion de ACTH, se puede deducir que carece de una reserva hipofisaria normal.

## TEST DE ESTIMULACION CON METAPIRONA

La metapirona bloquea el paso final de la biosíntesis de cortisol (reducen la conversión de 11-deoxicortisol a cortisol y de DOC a corticosterona) al inhibir la enzima adrenal beta-hidroxilasa. Esta inhibición produce una caída de los niveles de cortisol plasmático. En sujetos normales el hipotálamo libera cantidad de CRF, se provoca de esta manera un aumento compensatorio de la secreción de ACTH, que da como resultado la formación acelerada de todos los esteroides formados por la zona fasciculata. Con aumento en la formación de precursores, la secreción de cortisol puede tender a normalizarse, pero esto se consigue a expensas de un aumento en la secreción ACTH y a un aumento de la biosíntesis de precursores de los esteroides.

En la práctica, el precursor que se cuantifica es el 11-deoxicortisol, se lo hace ya sea directamente en el plasma o en la orina como 17-OHCS.

Los pacientes con enfermedad de Cushing elevan generalmente los niveles de 17-OHCS de dos a cuatro veces sobre el nivel basal, en cambio los pacientes con tumores adrenales o con ACTH ectópica no aumentarán la excreción de 17-OHCS.

El aumento de la excreción de 17-OHCS en los pacientes con enfermedad de Cushing se debe a que en ellos la producción de ACTH es muy sensible a los niveles de cortisol, y una disminución de la cantidad de este, provocará un incremento notable de la liberación de ACTH, por otro lado los pacientes con adenomas y carcinomas adrenales funcionantes suprimen la producción de ACTH, y por lo tanto su liberación no se altera con las pruebas que estimulan la secreción de ACTH, de esta manera no ocurre un incremento de los valores de 17-OHCS en estos dos casos. Los sujetos con producción ectópica de ACTH pueden ser sensibles a la disminución de los valores de cortisol y podrían elevar los valores urinarios de 17-OHCS.

La prueba se realiza de la siguiente manera: Se administra Metapirona 750 mg. cada 4 horas por vía oral por un día, y se toman muestras de orina el día de la administración de la droga y al día siguiente de la administración de esta. Una elevación de dos veces sobre los niveles basales se considera como respuesta positiva. En caso de no haber un incremento en la excreción de 17-OHCS urinarios deberemos pensar que el hipercortisolismo casi con seguridad no es de origen hipofisario. Con todo una respuesta positiva no descarta un hipercortisolismo de origen

adrenal o de la producción de ACTH ectópica.

#### TEST DE SUPRESION CON DEXAMETASONA

Los glucocorticoides suprimen la secreción de ACTH de tal modo que reducen la secreción de cortisol y de sus metabolitos. Así, en circunstancias normales, el cortisol se autoregula. En el síndrome de Cushing, sin embargo, el sistema hipofiso-adrenal pierde su sensibilidad normal a la acción supresora de los glucocorticoides y, como resultado, se segrega un exceso de cortisol. Se han desarrollado pruebas standard de supresión hipofiso-adrenal para ayudar a esclarecer esta condición. La dexametasona se usa como agente supresor, porque es tan potente biológicamente que solo se requieren dosis muy pequeñas para suprimir el ACTH. Tales dosis del esteroide exógeno no interfieren en la determinación química de esteroides endógenos.

Esta prueba fue desarrollada originalmente por G. W. Liddle, y consiste en la evaluación de la cantidad de 17-OHCS excretados en la orina en respuesta a la administración de cantidades progresivamente mayores de dexametasona. Se recolectan muestras seriadas de orina de 24 horas, durante 6 días consecutivos. En los 2 primeros días se recolectan las muestras basales. Durante los 2 días siguientes el paciente tomara 0.5 mg de dexametasona (dosis baja) cada 6 horas. Durante los 2 últimos días el paciente tomara 2 mg. de dexametasona (dosis alta) cada 6 horas. La determinación de la cantidad de 17-OHCS excretados en las muestras de orina se expresará en miligramos y se hará la corrección de acuerdo a la cantidad de creatinina excretada en 24 horas.

Valores basales  $>7\text{mg/g}/24\text{ h.}$  de creatinina se consideran elevados. Los individuos normales reducen la excreción de 17-OHCS con la dosis baja de dexametasona a  $<50\%$  de los niveles basales o  $<4\text{mg/g}/24\text{ h.}$  en el segundo día de recolección. Los pacientes con enfermedad de Cushing (Adenoma hipofisario secretor de ACTH) no tienen la respuesta anterior con las dosis bajas, pero si disminuyen a  $<50\%$  de los niveles basales en el segundo día de la administración de la dosis alta de dexametasona. Los pacientes con enfermedad adrenal primaria o con producción ectópica de ACTH no tienen respuesta positiva con las dosis bajas ni con las altas.

Se debe tener en cuenta que muchos factores pueden provocar interpretaciones confusas, especialmente alteraciones en el metabolismo de la dexametasona y la hormogénesis periódica los cuales pueden estar presentes en

cualquiera de las tres causas de síndrome de Cushing. Esta prueba es de tal sensibilidad que en un paciente en el cual no haya una respuesta adecuada con la dosis baja de dexametasona se justifica la cirugía exploradora aun cuando no haya una lesión identificable en la TC scan de silla turca.

## DETERMINACION DE LOS NIVELES

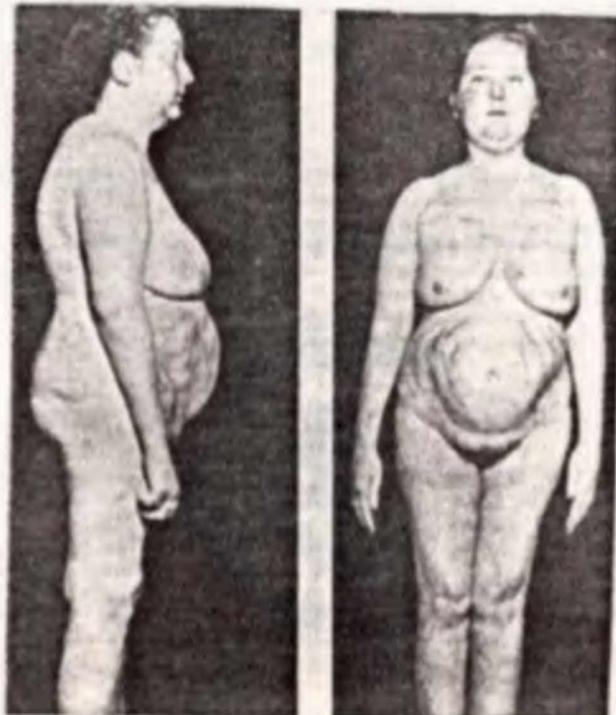
### PLASMATICOS DE ACTH

Los niveles plasmáticos de ACTH se encuentran elevados en los pacientes con enfermedad de Cushing y en aquellos con producción ectópica de ACTH. Estos valores se determinan por medio de radioinmunoensayo. Los valores están usualmente elevados en pacientes con producción ectópica de ACTH, pero en el 50% de los casos de pacientes con adenomas hipofisarios los valores se encuentran dentro de límites normales.

Para tener un parametro definitivo, es necesario que la muestra venosa tomada se obtenga del sitio sospechoso de origen de ACTH; así, el obtener muestras venosas del seno petroso inferior es el procedimiento adecuado en los casos de Enfermedad de Cushing, ya que los niveles plasmáticos de ACTH de localización central son por lo menos dos veces mayores que los que se cuantifican al determinarlos simultáneamente en muestras de sangre venosa periférica.

Y aun más, el cuantificar los niveles de ACTH obtenidos del seno petroso inferior, antes y después de la estimulación con CRF, es una prueba prometedora para determinar el rol putativo de un adenoma hipofisario en la etiología de un síndrome de Cushing, así como para detectar la lateralización de un adenoma dentro de la glándula misma, además las fuentes ectópicas de ACTH parece ser que no responden a la estimulación con CRF.

Mujer con Síndrome de Cushing.



## TEST CRF

El factor liberador de corticotrofina, CRF; fue el primer factor hipotalámico hipofisotropo demostrado (1955). Sin embargo el aislamiento y caracterización de un péptido que llene los requisitos de CRF no se consiguió hasta 1977. En 1981 Vale y colaboradores reportaron la estructura de un péptido aislado del hipotálamo de ovinos que era altamente efectivo en estimular la secreción de ACTH por parte de la pituitaria de ratas *in vitro* y *in vivo*. Subsecuentemente preparados sintéticos de este péptido demostraron que son altamente eficaces en la liberación de ACTH y cortisol en los humanos.

## TEST CRF en sujetos normales

La administración de 100 µg de CRF en sujetos normales provoca a los 30-60 minutos de la inyección, un incremento de 3.5 veces sobre los niveles basales de ACTH, una elevación de 2 veces sobre los niveles plasmáticos basales de Cortisol, y de 1.5 veces en los valores plasmáticos basales de Aldosterona.

## TEST CRF en pacientes con Enfermedad de Cushing

En pacientes con enfermedad de Cushing, si bien los niveles basales y máximos de ACTH y Cortisol inducidos por la administración de CRF son variables, el factor de incremento de las dos hormonas provocada por el CRF es menor que el que se observa en sujetos normales.

## TEST CRF en pacientes con Síndrome de Cushing

En estos pacientes, los niveles basales de ACTH son muy bajos, y después de la inyección de CRF no se producen cambios en los niveles de ACTH, ni de cortisol.

## TEST CRF en pacientes con Síndrome de Nelson

En estos sujetos, los niveles basales de ACTH están muy elevados, y la inyección de CRF los lleva a valores todavía mucho mayores.

## SINDROME DE NELSON

El síndrome de Nelson se caracteriza por la triada clínica de: silla turca aumentada de tamaño, valores plasmáticos de ACTH elevados e hiperpigmentación cutánea.

Este síndrome se observa en un 8% a 30% de pacientes con enfermedad de Cushing a los que se realiza adrenalectomía bilateral para el control del hipercortisolismo y se atribuye a que los valores de cortisol al disminuir estimularan la secreción de ACTH lo cual provocaría un crecimiento progresivo tumoral.

Los intentos terapéuticos de corregir este síndrome, ya sea con hipofisectomía selectiva o radioterapia son generalmente insatisfactorios, se suele atribuir el fracaso terapéutico a la extracción incompleta del tumor y a la naturaleza particularmente invasiva de la lesión en el síndrome de Nelson, por estas razones el tratamiento de elección que se sugiere es la hipofisectomía total.

Estudios realizados con Bromodeoxyuridina (BUdR) y anticuerpos monoclonales anti-BUdR para determinar el potencial proliferativo de tumores pituitarios en el humano, revelan que la fracción de Fase - S, es decir, el porcentaje celular en fase de síntesis de DNA (fase - S) en relación a la población celular total es ) del 1% en casos de tumores asociados con síndrome de Nelson, lo que significa que tienen un crecimiento particularmente agresivo e invasivo.

En base a esto, se justifica la radioterapia después de la hipofisectomía selectiva.

SINDROME DE CEFALEA  
GALACTORREA - AMENORREA

## SINDROME DE CEFALEA-GALACTORREA-AMENORREA

Victor Junco, de La Habana, Cuba, en una casuística de 200 casos de tumores hipofisarios, encontro que muchas pacientes con alteraciones del ciclo menstrual suelen llegar a la consulta del neurologo o del neurocirujano por padecer cefaleas que en la mayoría de las veces fue catalogada como migraña por parte del ginecologo o del clinico, o que a la inversa, una paciente con una supuesta migraña, era remitida de la consulta de neurologia al ginecologo cuando presentaban transtornos en el ciclo menstrual.

Al analizar esta circunstancia, vemos que en la actualidad, debido a la especializacion y sub-especializacion de la medicina, existe la tendencia a olvidar nuestra obligacion de estudiar al enfermo como un todo, y no por partes; en consecuencia a esto muchos diagnosticos no son hechos o se los hace tardiamente.

En lo que corresponde al tema de esta monografia, la triada de cefalea-galactorrea-amenorrea, adquiere importancia por las implicaciones diagnosticas y terapeuticas a las que nos conduce.

### CEFALEA

Con respecto a la cefalea, no por casualidad fue catalogada como migraña, sino porque generalmente era fronto ocular pulsatil. Este sintoma se produce debido a que el microadenoma provoca hipertension intraselar, la cual estimula los receptores para el dolor del diafragma de la silla. La existencia de estos receptores fue demostrada por Wolff, quien al intervenir pacientes con patologia hipofisaria, produjo dolor retro-ocular, al comprimir el diafragma y al disecar con pinzas las fibras de esta estructura.

### AMENORREA HIPERPROLACTINEMICA

El sindrome de amenorrea y galactorrea se explicaba por definicion y se dividia logicamente en categorias etiologicas por eponimos: sindrome de Chiari - Frommel (amenorrea y galactorrea postparto), sindrome de Ahumada - del Castillo (amenorrea y galactorrea sin tumor) y sindrome de Forbes - Albright (amenorrea con galactorrea y tumores). Sin embargo,

al disponer de la radioinmunovaloración específica para identificar a la prolactina, la T.A.C. y la N.M.R. para identificar a los microadenomas de la hipófisis, los múltiples síndromes clínicos se han fusionado en uno solo y hoy en día se clasifican globalmente como amenorrea hiperprolactinémica. La clasificación se complica aun más con el hallazgo clínico de que todos los tipos de irregularidades menstruales pueden acompañarse de hiperprolactinemia. Incluso las pacientes con un ciclo menstrual aparentemente normal e infertilidad inexplicable pueden tener una hiperprolactinemia mínima.

El varón infértil que es impotente, en especial si tiene valores disminuidos de testosterona en suero, LH baja y oligospermia, también puede padecer hiperprolactinemia.

En todos los pacientes con hiperprolactinemia se debe obtener una muestra basal, y por lo menos dos muestras adicionales matinales en ayunas. Con fines prácticos niveles de prolactina mayores de 150 ng/ml son muy sugestivos de prolactinoma; valores menores de 150 ng/ml y sobre todo si están en un rango entre 40 y 100 ng/ml nos deben conducir a investigar otras causas de hiperprolactinemia.

Así, la historia clínica indicara si existe algún factor que estimule la producción de prolactina, toda vez que varias categorías de fármacos pueden causar niveles elevados de prolactina: los tranquilizantes como los derivados de la fenotiacina; esteroides, estrógenos, y algunos esteroides progestacionales, entre otros la ciproterona y el danazol; opiáceos como la morfina, la hormona de liberación de tirotropina también causa un aumento de la prolactina. También es necesario descartar enfermedades como la insuficiencia renal y el hipotiroidismo.

Por esto, a todos los pacientes con hiperprolactinemia, se les debería determinar los valores de TSH para excluir el diagnóstico de un hipotiroidismo primario, en algunos pacientes esta condición puede llevar a una hiperplasia de de lactotrofos y titotrofos, lo que puede resultar en un agrandamiento de la glándula. Los tumores pituitarios (incluyendo los no funcionantes) y supraselares que interfieren con la liberación del PIF hacia la adenohipofisis pueden también causar hiperprolactinemia, usualmente estos pacientes presentan valores de prolactina menores de 100 ng/ml.

Cuando los valores de prolactina son menores de 40 ng/ml y la historia es de corta duracion facilmente relacionable con posparto, poslactancia, pospildoras anticonceptivas, o posfarmacos neurolepticos, la posibilidad de un tumor es muy remota. En todo caso es conveniente ordenar radiografias A.P. y laterales de craneo con focalizacion de la silla turca, si el tamaño es normal, bastara con observar a la paciente y repetir la valoracion de prolactina en seis meses, si al cabo de este tiempo la prolactina no ha aumentado pero aun se encuentra por debajo de 40 ng/ml y no se ha administrado bromocriptina, se utiliza a partir de este momento. Si la prolactina esta en aumento, hay que emprender una investigacion a fin de descartar un posible tumor.

Si los valores de prolactina son mayores de 40 ng/ml, se solicitan radiografias A.P. y lateral de craneo y un estudio campimetrico; si estos son normales se ordena una tomografia computada luego de haber descartado un hipotiroidismo oculto y de haber interrumpido todos los estimulantes lactotropos, la administracion de bromocriptina se inicia al momento de la segunda valoracion de prolactina a los 3 meses.

Cuando existen indicios de tumor es necesario considerar la cirugia. Sin embargo algunos prefieren intentar una terapeutica con bromocriptina, metodo en el cual es necesario valorar la prolactina periodicamente.

#### Respuesta prolactinica a la TRH

La TRH es un estimulante potente de la secrecion de PRL. De hecho, despues del descubrimiento del efecto sobre la TSH, se observo que la TRH era capaz de estimular la produccion de PRL in vitro por celulas del adenoma hipofisario de la rata. Posteriormente, este efecto estimulante se ha encontrado in vivo en animales de experimentacion y confirmado en el hombre.

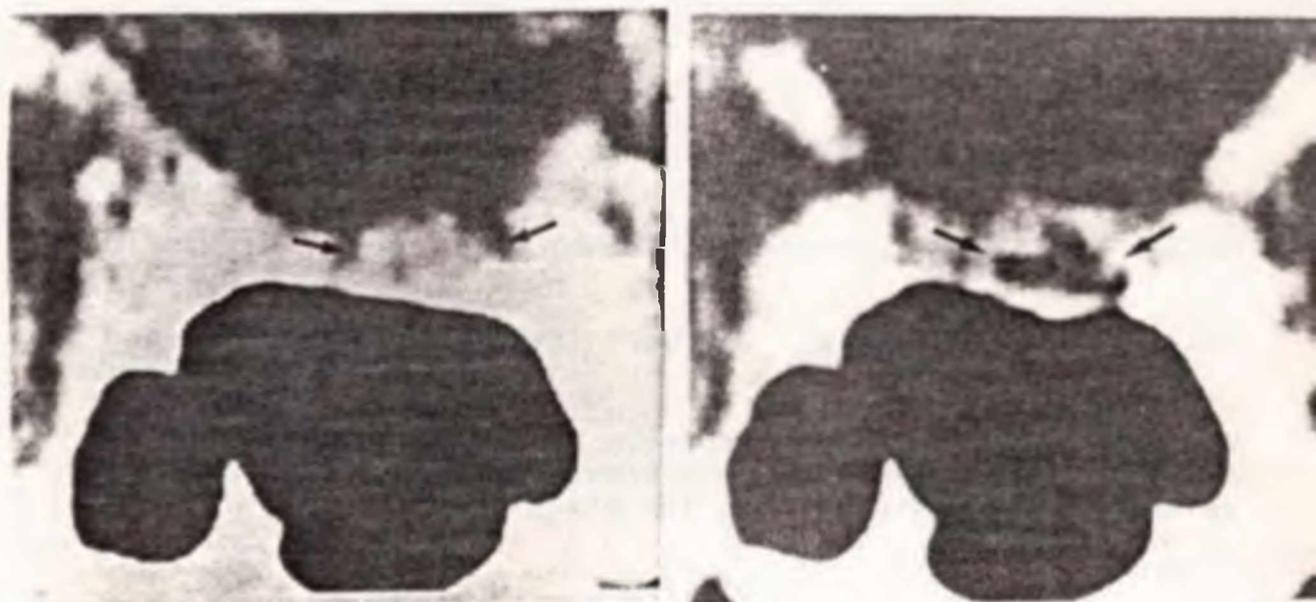
En el sujeto normal, la adiministracion IV de TRH produce una elevacion precoz de los niveles circulantes de PRL, ya a los 5 minutos de la inyeccion y con valores maximos a los 15 - 20 minutos, con cifras 5 - 11 veces superiores a las basales. El efecto estimulante es de corta duracion y se comprueba un descenso rapido de los valores de PRL con normalizacion a los 120 minutos y retorno a las cifras basales a los 180 minutos.

En los casos de prolactinoma es caracteristica la falta

de respuesta a la TRH. Sin embargo en el 6 a 15% de los casos de prolactinoma comprobado puede existir respuesta a la prueba de la PRL, con mas frecuencia en sujetos con microadenoma. Por lo tanto, la ausencia de respuesta a la TRH en sujetos hiperprolactinemicos puede ser indicio de la presencia de un prolactinoma, mientras que, por el contrario, la respuesta a la prueba no es suficiente para excluir la presencia de un adenoma secretor de PRL.

Los pacientes que despues de la hipofisectomia normalizan los niveles de prolactina pueden recuperar, en el 50 a 70% de los casos, la respuesta normal a la TRH, incluso bastante despues de la intervencion. A esta recuperacion funcional de la secrecion prolactinica acaba atribuyendose un significado pronostico favorable en comparacion con los caos normalizados que continuan siendo refractarios. En los primeros debe suponerse la completa extirpacion del tumor, caracterizado por celulas adenomatosas no estimulables por la TRH; en los segundos, la PRL, si bien en limites normales, podria se aun de origen tumoral. De hecho, el control de estos pacientes ha detectado la recidiva del tumor con aumento de la PRL en el 50% de los casos. Tambien durante el tratamiento con bromocriptina puede reaparecer la respuesta a la prueba en casos refractarios antes de la terapeutica.

Izq. Corte coronal que revela un microadenoma hipofisario (entre las flechas). Der. Despues de tratamiento con bromocriptina, el microadenoma se ha tornado hipodenso.



## USO DE LA BROMOCRIPTINA

La 2-bromo-alfa-ergocriptina (Parlodel), derivado de la ergotamina, es un agonista dopaminérgico que actúa en los receptores de dopamina ubicados en la membrana de las células lactotróficas.

En la actualidad, todavía es motivo de controversia el momento en que debe comenzar a utilizarse este medicamento, así, algunos consideran que valores de prolactina de 1000 ng/ml o más implican la existencia de un tumor invasivo, especialmente hacia el seno cavernoso y que un tratamiento quirúrgico es virtualmente imposible, motivo por el cual un tratamiento primario con bromocriptina es un razonable plan terapéutico. En pacientes con valores intermedios de prolactina (ej. 250 a 500 ng/ml), un tratamiento corto pre-operatorio generalmente produce regresión tumoral lo cual podría hacer más fácil la extirpación. Y aun más, en caso de grandes tumores secretores de prolactina, el tratamiento secundario podría ser con bromocriptina en lugar de la radioterapia.

Algunos autores abogan por el uso de la bromocriptina como tratamiento primario de los prolactinomas, por la evidencia de la disminución del tamaño del tumor y la mejoría visual, pero esto condena al paciente a tomar la droga indefinidamente.

Weiss y colaboradores demostraron que el tratamiento pre-operatorio con bromocriptina mejora el post-operatorio de los pacientes con grandes prolactinomas, por otro lado Landolt llama la atención al pregonar que el tratamiento pre-operatorio con bromocriptina actúa adversamente en el post-operatorio en el caso de los microadenomas secretores de prolactina.

## Efectos Secundarios:

- Sistema Nervioso: mareo, cefalea, fatiga, manía, delirio, nerviosismo.
- Olfatorio y Visual: congestión nasal, tinitus, visión borrosa.
- Gastrointestinal: náusea, vómito, calambres abdominales, estreñimiento, diarrea.
- El fenómeno de la primera dosis se presenta en 1% de las enfermas. Las pacientes sensibles pueden sufrir colapso durante 15 a 60 minutos, pero por lo general pueden tolerar

el tratamiento subsiguiente sin efectos patológicos.

Estos efectos secundarios se deben principalmente a la activación de los receptores centrales. Pero siempre pueden ser minimizados y usualmente totalmente eliminados si nos apegamos a un cuidadoso esquema de iniciación e insistiendo que la droga sea tomada con las comidas.

#### Esquema Terapéutico:

La dosis necesaria depende del valor de prolactina. Hay que iniciar con 1.25 mg a la hora de dormir, indicando al paciente que debe tomar un vaso de leche o comer un emparedado. Luego en 3 o 4 días se aumenta la dosis hasta 2.5 mg. Se aconseja no incrementar la dosis, si la prolactina se está suprimiendo en forma satisfactoria. Si no se logra suprimir adecuadamente la prolactina, la dosis puede aumentarse gradualmente a un máximo de 10 o 15 mg diarios. Se han usado dosis de 20 a 60 mg/día, para controlar tumores inoperables. Por desgracia, cuando se interrumpe el tratamiento en la mayoría de las pacientes regresaran la hiperprolactinemia y los síntomas concomitantes.

ENFERMEDAD VASCULAR HIPOFISARIA  
(APOPLEJIA PITUITARIA)

## ENFERMEDAD VASCULAR HIPOFISARIA AGUDA (apoplejia hipofisaria)

Apoplejia es un termino que significa la brusca caída de un paciente a consecuencia de un hemorragia o infarto localizado en un sitio critico. "Apoplejia pituitaria" se refiere pues, a una urgencia neuroendocrina por hemorragia o infarto de la hipofisis.

### RESEÑA HISTORICA

Bleibtreu en 1905, describio por primera ocasion el cuadro clinico de la necrosis hemorragica hipofisaria. En 1950 Brougham utilizo por primera vez el termino de apoplejia pituitaria, al publicar un articulo en el cual presento cinco casos comprobados con autopsia.

### INCIDENCIA

Los estudios estadisticos reportan un incidencia del 5 al 10% de infarto hemorragico sintomatico en los adenomas hipofisarios. Tomando en cuenta hemorragias quistes la incidencia de enfermedad vascular hipofisaria se incrementa a un 25%. En lo que concierne al tamaño del adenoma, el 50% de cambios degenerativos se observan en los tumores de grado I y II. Con respecto al tipo histologico muchos reportes indican una incidencia alta en los tumores causantes de acromegalia.

### ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA

Brougham y colaboradores consideraron que la apoplejia pituitaria se producía a consecuencia de un rapido crecimiento tumoral que superaba el riego sanguineo del adenoma.

Rovit y Fein proponen la teoria de la compresion de las arterias trabeculares por el diafragma de la silla, lo cual provocaria isquemia primaria y necrosis secundaria del tumor, esta idea es atractiva pero no necesariamente se aplica en todos los casos, particularmente en aquellos casos de microadenomas.

Muchos autores han sugerido que la enfermedad vascular hipofisaria aguda se relaciona con posibles factores desencadenantes como radioterapia, trauma, angiografia,

patogenesis de hematomas y necrosis. Se cree que la bromocriptina y la radioterapia provocan edema del endotelio de la microvasculatura tumoral, lo cual desencadenaría la apoplejía pituitaria.

#### ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

- Radioterapia preoperatoria.
- Terapia hormonal en prolactinomas, que incluye el uso de contraceptivos orales, gonadotropina corionica, bromocriptina.
- Cuadrantopsia transitoria y cefaleas durante embarazo inducido con bromocriptina en pacientes con síndrome de galactorrea - amenorrea.
- Descenso espontaneo de los niveles de prolactina.

#### CUADRO CLINICO

Los signos y sintomas pueden ser los siguientes:

- Importantes cambios en el nivel de conciencia.
- Cefalea.
- Transtornos visuales, incluyendo diplopia, vision borrosa, paresia o paralisis de los musculos oculares, y anomalías pupilares.
- Nauseas y vomitos.
- Rigidez de nuca.
- Hiperpirexia.
- Normalizacion espontanea de los valores de cortisol.
- Diabetes insipida e hipotiroidismo.

SINDROMES HIPOTALAMICOS

## SINDROMES HIPOTALAMICOS

Si bien es cierto que la region hipotalamica abarca una de las areas mas pequenas del cerebro, ella ejerce una profunda influencia en muchas funciones mentales y fisicas del organismo, entre ellas tenemos: la regulacion endocrina, reproduccion y desarrollo sexual, reacciones de stress, funciones somaticas, reacciones emocionales, sueño, sed y control del balance hidrico, regulacion de la temperatura corporal, hambre y saciedad, control del peso.

Dentro de los multiples procesos patologicos que pueden producir afeccion hipotalamica, estan los tumores hipofisarios, los cuales pueden alterar cualquiera de las funciones antes mencionadas, o una combinacion de estas.

Con lesiones masivas, una combinacion de signos vegetativos, endocrinos, oftalmologicos, piramidales y cerebelosos pueden ser observados debido a la proximidad de las vias opticas, capsula interna, pedunculos cerebrales y cerebelosos y el hipotalamo. En la mayoria de los casos, una sintomatologia endocrino-vegetativa por lo general es la primera evidencia de enfermedad hipotalamica, usualmente precedida del desarrollo de hidrocefalia.

El signo mas frecuente de compromiso hipotalamico es un disturbio en la funcion sexual o en el desarrollo, esto puede manifestarse como pubertad precoz o hipogonadismo; en el adulto como impotencia, esterilidad, amenorrea y/o galactorrea. El hipogonadismo suele asociarse con obesidad, somnolencia y diabetes insipida.

El segundo signo mas comun de enfermedad hipotalamica es la diabetes insipida; otros signos son transtornos psicicos, somnolencia, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, obesidad no relacionada con aumento de ingestas, distermia y crisis autonomicas.

La hipertermia debida a disfuncion hipotalamica usualmente no se encuentra asociada con el malestar que se observa en las fiebres de origen toxico y responde a los sedativos antes que a los antipireticos.

Las crisis autonomicas o convulsiones diencefalicas se caracterizan por: auras de risa o llanto compulsivos, seguido de alteraciones en la presion arterial, pulso, perspiracion, incontinencia de esfinteres con episodios de rigidez de descerebracion. Luego del "ataque" hay una completa recuperacion, lo cual las distingue de otras causas etiologicas.

Un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) también puede ocurrir en las enfermedades hipotalámicas; cuando no hay otros signos de disfunción hipotalámica generalmente es debido a causas periféricas. El SIADH generalmente es transitorio y se debe a la destrucción nuclear y liberación de las neurohormonas; luego puede ser seguido de diabetes insípida (DI).

HIPOFISITARISMO

## HIPOPITUITARISMO

El hipopituitarismo es la condicion clinica que resulta de la ausencia de secrecion de las hormonas hipofisarias conocidas. Puede presentarse como una alteracion hormonal aislada, o en la forma de panhipopituitarismo, esto es, la ausencia de todas las hormonas hipofisarias conocidas.

La causa mas comun de insuficiencia pituitaria en la edad adulta son los tumores hipofisarios; no debemos olvidar que la etiologia es variada, pero va mas alla de los limites de nuestro tema.

Las manifestaciones clinicas dependeran de la edad del paciente y del grado de deficiencia hormonal.

### Deficiencia de Gonadotrofinas:

En la infancia no habran manifestaciones clinicas, pero al llegar la epoca de la pubertad las mujeres presentaran amenorrea primaria, ausencia del desarrollo de las mamas y retardo del cierre de las epifisis; en el hombre las gonadas permanecen pequenas, ocurre un escazo desarrollo sexual secundario y hay retardo del cierre epifisiario. En la edad adulta, la deficiencia de gonadotrofinas se manifestara como amenorrea secundaria e infertilidad en las mujeres; y en el hombre ocurrira atenuacion de los caracteres sexuales secundarios, disminucion de la testosterona plasmatica, azospermia y con frecuencia se quejarian de disminucion de la libido e impotencia.

### Deficiencia de ACTH

Una disminucion de la produccion de ACTH provocara decremento de los niveles de glucocorticoides, lo cual clinicamente se puede manifestar como perdida del vigor, disminucion del apetito, y alteraciones mentales que pueden ir desde una depresion hasta una franca psicosis. Debido a que el cortisol es necesario para la produccion de agua libre en los riñones en ocasiones puede haber una hiponatremia dilucional, estos pacientes tambien pueden presentar hipotension arterial debido a que se requiere la presencia de cortisol para que exista una respuesta vascular adecuada a los vasoconstrictores. Suele presentarse tambien hipoglicemia de ayuno, ya que el cortisol es necesario para la gluconeogenesis. Si existe un hipotiroidismo concomitante

CIRUGIA DE LOS ADENOMAS  
HIPOFISARIOS

## CIRUGIA DE LOS TUMORES DE HIPOFISIS

## Reseña Historica

A fines del siglo XIX ya fue posible el diagnostico de las tumoraciones hipofisarias y es en los albores del actual siglo XX en que se inicia el tratamiento quirurgico.

En la etapa inicial la operacion del adenoma de hipofisis podia compararse a la aplicada al aumento del volumen de la tiroides. Los tumores hipofisarios se extirpaban para aliviar la presion sobre el nervio optico, de manera analoga a como la tiroidectomia tenia el proposito de aliviar la presion sobre la traquea. Asi, la alteracion de los campos visuales era indicacion quirurgica para prevenir la ceguera. Pocos de los pacientes acromesalicos mostraban pruebas, luego de la cirugia, de que mejorasen de la disfuncion glandular.

En 1905 F. Krause publica en el Deutsche Klin. su articulo "Freilung der Hypophyse" y poco despues Victor Horsley, en Inglaterra, escribe en el British Medical Journal, en 1906, "On the technics of operations on the central Nervous System". Tales son las primeras experiencias en el tratamiento quirurgico de las tumoraciones hipofisarias. Posiblemente el credito de la primera operacion intracraneal de la hipofisis pertenece a Krause, quien ya en 1900 extrajo un proyectil de la region de los nervios opticos mediante una craneotomia frontoparietal.

Los procedimientos por via craneal frontal quedaron establecidos pero la mortalidad fue elevada y gradualmente, buscando tecnicas menos riesgosas de abordar la silla turca, se opto por la via nasal. Scioffer en Viena y Kanavel en Norteamerica publican en 1906 y 1909 respectivamente, sus experiencias en la extirpacion de tumores de la pituitaria por una ruta intranasal, es decir, la tecnica transnasoesfenoidal. Hirsch, Halstead y Cushing la practican en muchos casos y logran disminuir la mortalidad.

La tecnica por la via de acceso transesfenoidal tenia algunas desventajas, campo quirurgico limitado y pequeño, grosor del suelo de la silla turca, peligro de infeccion e imposibilidad de observar el quiasma optico, todo lo cual hacia que las extirpaciones tumorales fueran incompletas, asi gradualmente la via fue abandonada excepto por Norman Dott de Edinburgo, quien llevo a operar 177 casos.

Aquellos cirujanos que desde 1920 realizaban la técnica transfrontal, enfrentaban el desafío de operar grandes adenomas, denominados masivos o invasivos. Idearon recursos para su abordaje, en algunos casos lobectomía frontal unilateral, en otros la sección de un nervio óptico. Walter Dandy invocó que la única técnica aconsejable era por vía intracraneal, pues era la porción intracraneal del tumor la que demandaba toda la atención del cirujano, y esa vía daba buena área y que cada paso operatorio era visible con claridad y nada quedaba al azar. Dandy recurría a la anestesia con Avertin suministrada por vía rectal, asociada con anestesia local y dosis de morfina, el éter estaba contraindicado pues favorecía el edema cerebral con lo que creaba dificultades en la operación. Así, la controversia entre craneotomía frontal versus vía transesfenoidal culminó inclinándose a casi todos los cirujanos hacia el abordaje craneal de tales tumoraciones, sin embargo, llegar al área quiasmático-hipofisaria era una combinación de destreza, experiencia y osadía, lo cual estaba en manos de unos pocos.

En 1938, Tonnis, neurocirujano alemán, efectúa una revisión de varias estadísticas, de las que los datos más relevantes son: Que Cushing, utilizando la vía transesfenoidal observó restablecimiento de la visión en 9% de los casos, y en 21% abriendo el frontal. Además, que Cushing ha registrado recidivas en el 70% de los operados por vía transesfenoidal; una radioterapia consecutiva las redujo a 45%.

Debe anotarse que por 1930 surgió otra controversia, radioterapia versus cirugía. Towne mostró mucho entusiasmo en la radioterapia, aconsejándola como tratamiento inicial, bajo la supervisión del oftalmólogo y del neurocirujano, sin embargo, tan pronto mejoraba la visión en los pacientes, eran sometidos a la cirugía como complemento del tratamiento.

Frazier, Cairns y otros, en 1935, concluyeron que los pacientes acromegálicos eran los que se beneficiaban con la radioterapia, no así los portadores de adenomas cromóforos.

Sin lugar a dudas, los médicos en un inicio poseían escasos métodos para evaluar el real tamaño de los adenomas hipofisarios, la campimetría visual y las radiografías simples de cráneo; gradualmente la radiología avanzó y permitió lograr neumoencefalografía y la arteriografía cerebral, con lo que se pudo visualizar en mejor manera el volumen de los adenomas. Esto fue un paso significativo al que se añadió el descubrimiento de los barbitúricos en la anestesia, la aplicación del electrobisturí, la antibioticoterapia, todo lo cual permitió mejores logros

operatorios.

Horrax, en 1957, luego de una cuidadosa revision de estadisticas sumariza sus conclusiones afirmando que si bien la cirugia en ocasiones es brillantemente exitosa, conlleva el azar en aquellos pacientes portadores de adenomas extraselares enormes, sin embargo es lo apropiado para los que tienen un severo y progresivo impedimento en la vision, o en aquellos que subitamente presentan deterioro de la vision, presumiblemente por hemorragia intratumoral. Mantiene el criterio de que podia suministrarse radioterapia en casos de adenomas eosinofilos y aun en los cromofobos, como terapia de prueba antes de la cirugia.

En 1957, Guiot y Derome, neurocirujanos del Hospital Foch, en Suresnes, Francia, reinician el empleo de la via transesfenoidal, esta vez apoyados en avances de la tecnologia, con el empleo del microscopio quirurgico, de la fluoroscopia transoperatoria, de la antibioticoterapia y del empleo de esteroides. En tal manera, desde 1957 hasta 1974, llevan a cabo 613 de estas operaciones (89%) si bien continuan haciendo la craneotomia frontotemporal en 68 casos (11%), la primera tecnica para aquellos adenomas intraselares o con prolongacion esfenoidal y la segunda para los grandes e invasivos tumores supra o extraselares.

## CIRUGIA DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS

Indicaciones para la cirugía de los tumores hipofisarios:

- a) Preservar o restablecer la visión.
- b) Aliviar la presión intracraneal que está aumentada cuando el tumor es supraselar y comprime el tercer ventrículo, y, en aquellos raros casos de tumor intraventricular.
- c) Preservar la vida, cuando las tumoraciones son tan grandes que comprimen el lóbulo frontal o el temporal, o dan lugar a obstrucción del tercer ventrículo.
- d) Para controlar los efectos adversos de los adenomas funcionantes o hipersecretorios, responsables de acromegalia, galactorrea-amenorrea y enfermedad de Cushing.

### Elección de la vía quirúrgica:

Un adenoma hipofisario puede ser abordado por vía intracraneal o por vía trans-esfenoidal. El abordaje intracraneal tiene varias posibilidades de acuerdo a la ubicación de la lesión: la vía subfrontal, la vía silviana, la vía trans-temporal y la vía sub-temporal. Es evidente que no se puede preferir de manera incondicional una ruta excluyendo las otras.

Para determinar cual técnica debe ser empleada, deben considerarse algunos factores, algunos concernientes a la configuración del tumor, su posible extensión, su tiempo de evolución y el tipo histológico. Otros factores son la edad del paciente y el estado general de salud, así como su condición de la visión y los riesgos de cada técnica. Así, teniendo en cuenta todos estos factores, deben de establecerse las posibilidades, las ventajas y los riesgos de cada técnica.

### Indicaciones para la Vía Intracraneal:

Esta vía se indica cuando el adenoma ha invadido y atravesado el diafragma de la silla, y en términos generales cuando existe una propagación intracraneal extraselar

separada de la porcion intrasellar por un cuello delgado. Este grupo de adenoma son el 10% de los casos.

a) El cuello del tumor puede estar ubicado por delante del quiasma, dando asi una prolongacion intracraneal medial y subfrontal, parecida a la de un meningioma del tuberculo de la silla turca.

b) Con menos frecuencia, el cuello esta situado a un costado, entre el nervio optico y la arteria carotida interna, o entre la carotida interna y el techo del seno cavernoso, ejerciendo asi compresion sobre el III par, mientras la porcion intracraneal se desarrolla en el lobulo frontal y es capaz de disecar hacia arriba el cuerno frontal del ventriculo lateral. Este tumor, que es bien circunscrito por una delgada capsula, puede tener un volumen increíble.

c) A veces el cuello esta ubicado por atras del quiasma; asi la expansion llena la cisterna interpeduncular y puede ascender en direccion al foramen de Monro, cubierta por las paredes del tercer ventriculo. Esta eventualidad es la mas peligrosa. En esta eleccion es la via operatoria sub-frontal, sin embargo, la parte de la porcion retroquiasmatica puede hacer necesario abrir y separar la fisura de Silvio del ala menor del esfenoides hasta la bifurcacion carotidea. Esta via silviana da acceso al espacio entre el nervio optico y el tracto optico por un lado y la bifurcacion carotidea por el otro. En ocasiones la expansion tumoral retroquiasmatica en lugar de ascender, desciende por detras del clivus ubicandose asi por delante del puente, y lateralmente en el angulo pontocerebeloso. En estos casos se utiliza la via sub-temporal.

c) Por ultimo, el cuello puede estar en situacion postero-lateral entre el tracto optico y el seno cavernoso. Esto explica el compromiso del III par asociado con una hemianopsia homonima contra-lateral. En estos casos se utiliza la via trans-temporal, ya que el tumor crece dentro del lobulo temporal luego de haber separado los labios del cuerno temporal.

Una indicacion especial para la via transcraneal son los tumores de consistencia fibrosa, ya que ellos son de dificil o imposible excresis ya que no descienden al interior de la silla luego de la reduccion quirurgica del adenoma por via trans-esfenoidal. En la actualidad la NMR es el unico auxiliar de diagnostico que nos puede indicar la consistencia de un tumor.

#### Indicaciones relativas para la Via trans-esfenoidal.

Cuando el adenoma es regularmente redondeado, con sus bordes claramente delimitados, lo que nos habla de un adenoma perfectamente encapsulado. Aun en el caso de que exista una voluminosa extension supraselar, se puede utilizar la via trans-esfenoidal si es que existe comunicacion ancha entre la porcion intraselar y extraselar del tumor, ya que esta interconexión hace posible llegar a la parte superior del tumor con los instrumentos y ademas permite que la porcion supraselar del tumor descienda hacia la silla turca despues de la evacuacion.

#### Indicaciones Absolutas para la Via Trans-esfenoidal.

a) Cuando la expansion tumoral se dirige hacia abajo, dentro del esfenoides.

b) Cuando por alguna razon, la via intracraneal sea significativamente riesgosa para el paciente:

- cuando el paciente es de edad avanzada o el estado general de salud es malo.

- Cuando nos enfrentamos a un paciente con significativa perdida de la vision debido a una severa compresion optica de larga duracion, lo que nos indica que sus nervios opticos probablemente no toleraran un trauma adicional.

- En casos de hipertension intraselar acompañados de cefalea subita, parálisis oculomotora y rapido deterioro visual, sintomatologia que en ocasiones se acompaña de un síndrome meníngeo, y eventualmente de una insuficiencia adrenal aguda, debido a que se requiere una rapida descompresion del quiasma para salvarle la vision al paciente.

- En los adenomas "paninvasivos", como son los que en su crecimiento han destruido el esfenoides y tienen prolongaciones intracraneales multidireccionales, toda vez que no pueden ya ser tratados con la intervencion intracraneal.

- Cuando el adenoma tiene una gran extension, de tal manera que invade el esfenoides y ademas se extiende en multiples direcciones intracranealmente. En estos casos, se extrae todo el tejido tumoral posible y luego se inicia radioterapia.

- En caso de tumores asociados con rinorrea de líquido cefalorraquídeo.

c) En los adenomas pequeños, nodulares intrahipofisarios, denominados microadenomas, ya que es posible extirparlos y preservar glándula sana.

d) Cuando el adenoma llena y agranda la silla hipofisaria, toda vez que es factible erradicarlos totalmente y en cierto grado preservar algo de tejido glandular.

e) Cuando la tumoración es detectada por una rinorrea de líquido cefalorraquídeo y más aun si se ha producido una meningitis como resultado de ello.

f) En casos de rinorrea de LCR consecutiva a irradiación de un adenoma hipofisario que ha destruido el esfenoides.

g) En pacientes con síndrome de silla turca vacía y con rinorrea o con alteraciones de la visión. Aquí se oblitera la cavidad de la silla con fragmentos de músculo y se cierra la apertura ósea del esfenoides con fragmentos óseos, evitando el colapso del diafragma de la silla.

#### Contraindicaciones para la vía trans-esfenoidal.

- Cuando un proceso infeccioso compromete el seno esfenoidal.
- En caso de extensión supra-selar con una silla turca de tamaño normal.
- Cuando la conexión entre la parte intraselar y supraselar del tumor es estrecha.
- En caso de que el tumor tenga una considerable extensión intracraneal subfrontal, retroquiasmática, en la fosa media o en la fosa posterior.
- Cuando la silla turca es poco profunda, pequeña y con un seno esfenoidal poco neumatizado, grueso, que requeriría de excavarlo con fresa-drill, lo que hace el abordaje técnicamente difícil y riesgoso.

#### Ventajas de la Via Trans-esfenoidal

- Brinda un abordaje mas rapido y directo a la hipofisis.
- Permite una mejor diferenciacion entre el adenoma y el tejido normal.
- Existe menor probabilidad de hacer daño a las estructuras neurales vecinas.
- Es menos traumatico para el paciente.

## MANEJO PRE Y POST OPERATORIO

La cirugía en la glándula hipófisis requiere una "preparación esteroidea", preoperatoria y reemplazo postoperatorio de esteroides. Las necesidades sustitutivas postoperatorias son mucho más elevadas que las necesidades de mantenimiento (aproximadamente, 37.5 mg de acetato de cortisona por día).

El tratamiento de reemplazo esteroideo debe empezar antes, o al inducir la anestesia. Es importante administrar esteroides para cubrir el período crítico, pero no continuar durante períodos prolongados y provocar que el efecto catabólico interfiera en la cicatrización de la herida.

Los siguientes principios deben tenerse en cuenta. La salida media diaria de cortisol (hidrocortisona) por la glándula adrenal es de unos 20 mg/24 horas. Bajo condiciones de máximo stress, ello se aumenta más de diez veces, hasta unos 240 mg/24 h (10 mg/h). La vida media del cortisol en la circulación es de 90 minutos. Así, las infusiones de cortisol tienen que ser constantes o las inyecciones tienen que ser frecuentes (cada 3 o 4 horas) para mantener los niveles adecuados. Las inyecciones de acetato de cortisona se absorben lentamente y pueden actuar como un depósito de esteroides. Sin embargo, la absorción puede ser inadecuada para cumplir las demandas. Además, la cortisona debe convertirse en cortisol (hidrocortisona) por el hígado, antes de que este sea biológicamente activo. Así, si pueden mantenerse de forma fiable, las infusiones intravenosas de cortisol son preferibles, en especial durante períodos de stress máximo. El acetato de cortisona oral es más fiable y más rápidamente absorbido que intramuscular, y puede utilizarse para el mantenimiento después de haberse recuperado la motilidad gastrointestinal.

Basado en estos principios, se recomienda el siguiente régimen, si es practicable la adecuada atención a las infusiones intravenosas.

1 - Unos treinta minutos antes de la inducción de la anestesia, se administra un bolo intravenoso de 50 - 100 mg de hidrocortisona como el fosfato o hemisuccinato.

2 - Esto se sigue de inmediato por una infusión de 1000 ml de solución salina normal, que contenga 200 mg de hidrocortisona (fosfato o hemisuccinato) a una velocidad (aproximadamente de 40 ml/h) calculada para liberar la

siguientes 24 horas. La dextrosa en agua puede utilizarse en lugar de la salina, si es necesario

3 - El día siguiente (primero del postoperatorio), la dosis total diaria de hidrocortisona se reduce a unos 150 mg, preferentemente administrados por infusión continua.

4 - El segundo día del postoperatorio, la dosis se disminuye a unos 100 mg.

5 - A partir de este momento, y suponiendo que no exista una complicación postoperatoria que provoque stress, la dosis de corticosteroide se disminuye hasta los requisitos básicos (generalmente, en el plazo de 5 a 7 días). Los requisitos básicos variarían desde nada para el paciente postoperado con un eje hipofiso-adrenal intacto, hasta la dosis completa de reemplazo para el paciente que ha tenido una hipofisectomía. En general, el reemplazo fisiológico se da como 37,5 mg de acetato de cortisona (25 mg por la mañana, 12,5 mg por la tarde).

6 - En caso de que no sea posible utilizar la vía oral a partir del tercer día del postoperatorio se puede seguir el siguiente esquema:

3er. día del postoperatorio: 40 mg de hidrocortisona TID.  
 4to. día del postoperatorio: 40 mg de hidrocortisona TID.  
 5to. día del postoperatorio: 40 mg de hidrocortisona BID.  
 6to. día del postoperatorio: 40 mg de hidrocortisona BID.  
 7mo. día del postoperatorio: 20 mg de hidrocortisona BID.

Hay que recordar que, con dosis farmacológicas de esteroides, la diabetes fundamental puede desenmascarse y conducir a complicaciones de acidosis o coma diabético, por lo que debe controlarse el azúcar de la sangre de forma apropiada. Además debe tenerse en cuenta que los pacientes con síndrome de Cushing, es posible que se encuentren en un estado disminuido de potasio y catabólico proteico. Esto debe corregirse mediante la administración de cloruro de potasio suplementario (4 - 12 g/día) y una dieta alta en proteínas, durante varios días antes de la cirugía. Si existe una disminución significativa, debe reemplazarse preoperatoriamente mediante la administración de albumina humana o sangre.

## DIABETES INSIPIDA Y SECRECION INADECUADA DE ADH

### Diabetes Insipida:

Las alteraciones en la regulacion del balance hidroelectrolitico luego de la cirugia trans-esfenoidal para los tumores hipofisarios por lo general son moderadas y de corta duracion. Asi, una diabetes insipida transitoria, seguida de retorno a la funcion normal es un disturbio que se observa con frecuencia.

Una lesion por debajo de la eminencia media estara asociada con una regeneracion de los axones neuronales y la diabetes insipida sera transitoria. En ocasiones, puede ser precedida de un periodo de "escape" incontrolado de AVP a partir de las neuronas lesionadas, que originara un sindrome de secrecion inadecuada de ADH (SIADH). Las lesiones alrededor de la eminencia media pueden originar diabetes insipida permanente; sin embargo, debe mencionarse que basta con que tan solo el 10% de las neuronas neurosecretoras queden intactas para evitar la diabetes insipida central.

La diabetes insipida central puede ser completa o parcial. El paciente con diabetes insipida completa tiene una poliuria de, al menos, 10 a 12 litros al dia, con una osmolaridad urinaria por debajo de 100 mOsm/Kg de agua. Si una enfermedad intercurrente, por ejemplo: gastroenteritis viral, deteriora la capacidad de beber del paciente, aparecera rapidamente una hipernatremia que pondra en peligro la vida del enfermo. Ademas, una lesion hipotalamica puede afectar al centro de la sed y provocar hipodipsia e hipernatremia. Generalmente, sin embargo, estos pacientes tienen intacto el centro de la sed, de tal modo que la polidipsia y la ingesta adecuada de liquidos mantienen una concentracion de sodio plasmatico normal.

El paciente con diabetes insipida parcial se presentara con polidipsia y una poliuria de 3 a 6 litros por dia, la orina en estos casos es hipo-osmolar con respecto al plasma, excepto durante la deprivacion de liquido, la cual puede conducir a una elevacion de la osmolaridad urinaria cercana a la del plasma. Tal deprivacion de liquido debe llevarse a cabo durante el dia y la perdida de peso no debe sobrepasar el 3 - 5% del peso corporal. En el paciente con diabetes insipida parcial, despues de este grado de restriccion de

líquidos, la osmolaridad urinaria se elevará posteriormente en respuesta a vasopresina exógena, confirmando de este modo el fallo en la liberación máxima de AVP endógena.

#### Tratamiento:

El tanato de vasopresina, suspensión en aceite, y en dosis de 0.5 - 1 ml por vía intramuscular, ha sido el tratamiento estándar por muchos años. Es efectivo durante 24 a 72 horas. Es mejor administrar la sustancia por la tarde, para que los mayores resultados se obtengan durante el sueño. Los pacientes aprenden a administrarse el medicamento ellos mismos y se ajustan las dosis como van siendo necesarias. Advertir al paciente que se debe agitar bien el frasco antes de llenar la jeringa. La inyección acuosa de vasopresina se emplea raramente en un tratamiento continuo, ya que sus efectos son de corta duración (1 - 4 horas). Existe un sustituto sintético, la 8-lisinvasopresina (lipresina). Este tipo de tratamiento puede ser preferido por pacientes con enfermedad moderada. No produce efectos colaterales locales y no ocurre intoxicación por agua, que no es rara cuando se usa tanato de vasopresina en aceite.

La desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina. Este preparado tiene muchas ventajas sobre la vasopresina. Las modificaciones en las posiciones 1 y 8 duplican la potencia antidiurética, elimina los efectos vasopresores, e incrementa la resistencia a la degradación metabólica, y la acción es de mayor duración. La administración de 10 a 25 µg con atomizador nasal dos veces al día, en general es suficiente para controlar la poliuria en los adultos. La rinitis y la sinusitis puede interferir con la absorción. Desgraciadamente es un medicamento muy caro, en los Estados Unidos su costo es de aproximadamente 1.200 \$ al año. En la actualidad también existe un preparado para uso parenteral, el acetato de desmopresina, su forma de presentación es en ampollas de 1 ml. el cual contiene 4.0 mcg de desmopresina.

Otras alternativas terapéuticas están dadas por el uso de: clorpropamida, clofibrato y diuréticos tiazídicos.

#### Secreción Inadecuada de ADH (SIADH)

Se define SIADH como la secreción continua de ADH a

pesar de la baja osmolaridad serica y la expansion del volumen vascular.

Los criterios de laboratorio para SIADH son los siguientes: sodio serico menor de 135 mEq/l, sodio urinario mayor de 25 mEq/l, osmolaridad serica menor de 280 mOsm/Kg, osmolaridad urinaria inapropiadamente concentrada comparada a la osmolaridad del suero.

El diagnostico de SIADH puede ser confirmado con la prueba de respuesta a las cargas de agua. Esta prueba no debe ser hecha si el sodio es menor de 125 mEq/l o si el paciente se encuentra sintomatico por la hiponatremia. Se realiza de la siguiente manera: estando el paciente en reposo y ayunas se administra 20 ml/Kg de agua, luego se monitoriza el volumen y la osmolaridad urinaria cada hora durante 5 horas seguidas. Una persona normal excretara mas del 80% de el agua administrada durante las 5 horas siguientes, y la osmolaridad urinaria debe ser menor de 100 mOsm/Kg.

#### Tratamiento:

El manejo del SIADH dependera de la severidad de los sintomas producidos por la hipoosmolaridad. El principio terapeutico se basa en la eliminacion del exceso de agua.

En aquellos pacientes que tienen sintomas menores, la restriccion de la ingesta de fluidos a aproximadamente 500 ml/dia es lo adecuado. En general, una perdida de peso de 5 o 10 libras es lo necesario para que el sodio retorne a lo normal.

Si los sintomas son agudos y severos, la osmolaridad serica debe ser elevada con rapidez, esto se logra administrando una infusion de CNa, 1000 cc si es al 3%, o 500 cc si es al 5%; al inicio de la infusion se administra furosemida I.V. (1 mg/Kg de peso), y se repite la dosis en 3 o 4 horas. Una infusion de manitol (1 g/Kg de peso) puede ser usada para deshidratar el cerebro con rapidez.

Si el SIADH no responde al tratamiento convencional, debe evaluarse la funcion adrenal.

## CIRUGIA DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS

## Complicaciones de la via transcraneal:

Tomando en consideracion las estadisticas y experiencias de la etapa preantibiotica y la actual, se observa que ya en la serie de Cushing de 1923 a 1932, el logro en 129 operaciones craneales un bajo porcentaje de mortalidad, 4.7%. Olivecrona reporto el 11.3% en 246 casos. Tales cifras han descendido en la actualidad.

Las causas de muerte anotadas han sido:

- Hipertermia que se instala precozmente en el inmediato post operatorio, algunos de los casos han sido relacionados con crisis hipotalamicas.
- Perforaciones gastrointestinales, poco frecuente, pero que se revela por el estado de shock en un paciente semiinconciente que no aqueja dolor y por tanto es poco evidente la complicacion si no se relaciona la hipotension con un problema abdominal.
- Insuficiencia suprarenal, que era de presentacion temible antes de 1950, cuando se carecia de los corticosteroides.
- Hematoma intracraneal postquirurgico, usualmente extradural, resultando de sangrado al despesar la duramadre del plano oseo, y que requiere de pronta exploracion para salvar al paciente de la compresion que ejerce el hematoma.
- Infecciones como meningitis, absceso cerebral, poco frecuentes en la actualidad.
- Edema cerebral con hipertension intracraneana, en aquellas operaciones de larga duracion en que la retraccion de las espatulas sobre el lobulo frontal ha sido excesiva.

Entre las complicaciones no fatales se anotan:

- Crisis convulsivantes, alteraciones mentales rara vez permanentes, crisis maniacas, sindrome confusional.
- Anosmia unilateral, como consecuencia de la seccion del nervio olfatorio en la ruta transfrontal, lo que es evitado actualmente con la via lateral fronto-temporal.
- Empeoramiento de la vision; si ocurre en el inmediato postoperatorio es relacionable con la cirugia y es debida a la manipulacion operatoria en la extraccion del tumor. Cuando el deterioro de la vision es tardio se lo atribuiria a recidiva tumoral.
- Persistencia de la sobreactividad glandular, como puede

- Recidiva tumoral, que sucede meses o años despues de la cirugia.

Complicaciones de la cirugia transesfenoidal:

En una serie de 193 casos operados en la Clinica Mayo de 1972 a 1975, hubo una tasa de mortalidad de 4 pacientes, equivalente al 2%.

El listado de complicaciones comprende lo siguiente:

- Meningitis, rinorrea de LCR, oclusion vascular, lesion hipotalamica, empeoramiento permanente de la funcion visual, paralisis de pares craneales, diabetes insipida permanente, perforacion del septum nasal, diastasis del paladar, hemorragia intraoperatoria, absceso selar y fracaso en el control de la endocrinopatia.

Algunas complicaciones pueden ser anticipadas y en tal manera evitadas, otras deben ser reconocidas con prestesa y tratadas de manera adecuada.

## CIRUGIA DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS

## Tecnica de Craneotomia Fronto-Temporal:

El paciente es preparado preoperatoriamente desde la vispera, suministrandole esteroides. Se afeita la cabeza poco antes de llevar al paciente a quirofono. Una vez el paciente bajo anestesia con intubacion oro-traqueal, se lo coloca en adecuada posicion con la cabeza reposando en un cabezal en herradura o con un dispositivo tipo Mayfield de sujecion con puntas oseas craneales. La cabeza debe estar discretamente sobre el nivel horizontal y girada moderadamente hacia un lado, a eleccion del cirujano previo estudio de la campimetria y de los exámenes neuroradiologicos.

Si la craneotomia es frontotemporal derecha, la incision parte un poco por encima del reborde del tercio interno de la orbita y se dirige hacia arriba por la frente, hasta llegar algo atras de la linea de insercion de los cabellos, gira hacia la izquierda y termina en la region temporal preauricular. El colgajo de piel y cuero cabelludo es evertido, luego se procede a tallar 5 orificios de trepano, cortando el hueso con sierra Gislis y pinza subia, luego de lo que se evertie el colgajo osteomuscular. Se incide la duramadre siguiendo una linea que parte de la region frontal, curva con concavidad anteroinferior y culmina en la region temporal. Asi se procede a evertir el colgajo inferior de la duramadre, quedando bien visible el lobulo frontal y la punta del lobulo temporal.

Se eleva el lobulo frontal con espatula maleable, para exponer la cisterna quiasmatica, la que se abre para mejorar la exposicion. Las venas en puente del lobulo temporal se coagulan y seccionan. Toda vez expuesta el area quiasmatico-hipofisaria, se visualiza la tumoracion.

Se inserta una aguja numero 20, en el espacio entre los dos nervios opticos, puncionando la tumoracion para tener la seguridad de que no sea un aneurisma de gran tamaño que no se relleno en la angiografia preoperatoria debido a una trombosis parcial. Si el tumor es parcialmente quistico el liquido sera aspirado con la jeringilla, la aguja debe penetrar 4 milímetros para prevenir cualquier lesion a la arteria carotida vecina. Se procede luego de retirar la aguja, a coagular con pinza bipolar y luego a incindir la

capsula del tumor, tambien se utiliza la succion o aspiracion cuidadosamente, evitando lastimar la pared del seno cavernoso que es extremadamente fina, asi se trata de extirpar un 75% de la tumoracion, finalmente se extirpara de la capsula tumoral, aquella visible delante de los nervios opticos. En caso de hemorragia intraselar, se la cohibe con selfoam-surgicel o esponja de colageno, tambien es utilizado un fragmento de musculo si fuese necesario.

Ocasionalmente en la cirugia se encuentra el obstaculo de un quiasma prefijado, es decir de cortos nervios opticos, en tal situacion se procede a un abordaje lateral, entre el nervio optico y el quiasma por dentro y la arteria carotida interna en su segmento supraclinoideo por fuera. Luego de la maniobra descompresiva es preferible dejar la capsula del tumor y en tal manera evitar lesionar las estructuras vasculares.

## CIRUGIA DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS

## Tecnica Trans-Esfenoidal:

Se describe a continuacion, el procedimiento quirurgico como lo realiza Jules Hardy, del Departamento de Neurocirugia del Hospital Notre Dame, de Montreal, Canada; otros neurocirujanos han invocado algunas modificaciones, pero esta es la mas empleada.

Bajo anestesia general con intubacion endotraqueal, se hace una neuromoencefalografia mediante la introduccion de 10 cc. de aire por puncion lumbar, para mediante neuromoencefalografia fraccionada delinear los espacios subaracnoideos supraselares. El paciente es acomodado en la mesa de operaciones en tal manera que un equipo de rayos X, con fluoroscopia de intensificacion de imagenes, visibles en un monitor de television, permita ver, en un momento dado, el area de la silla turca y del esfenoideas.

La pantalla de television es colocada atras y a la derecha de la mesa de operaciones, en tal manera que el cirujano con una mirada pueda facilmente verla sin cambiar la posicion corporal, el pedal de control se pone cerca del pie del cirujano o de un ayudante. Tan solo unos segundos de exposicion radiante son necesarios para asegurarse de la adecuada via que se sigue paso a paso en el procedimiento. El personal del quirofano esta protegido con delantales de plomo.

La cara, boca y las fosas nasales del paciente son preparadas con solucion acuosa de Zephiran u otro antiseptico similar.

Se infiltra la mucosa nasal y la encia con solucion de procaina al 1/2 por ciento con epinefrina al 1:2000, a continuacion se cubre con un campo esteril adhesivo transparente, en tal manera la cara del paciente queda visible pero cubierta, se hace una ventana que permita abordar la boca y las fosas nasales.

Se prefiere la via rinoseptal pues ofrece varias ventajas. La operacion transesfenoidal debe seguir estrictamente la linea media sagital como un fundamento anatomico simple para evitar el trauma a las estructuras neurovasculares y obtener una adecuada exposicion y visualizacion.

Toda vez infiltrado con anestesia local 5 milímetros por abajo de el surco gingivolabial se procede a infiltrar, empleando un especulo nasal, que amplía cada fosa nasal, la submucosa de la region anterior del septum nasal, lo que facilitara separar el mucopericondrio del cartilago del septum nasal.

Se procede a incidir la mucosa y el periostio del vestibulo oral, 5 milímetros por abajo del surco gingivolabial; la incision parte de dos centímetros a la derecha de la linea media y se extiende a 2 cm a la izquierda. La apertura piriforme es disecada libremente. La mucosa de la nariz es entonces elevada en ambos lados, separandola del piso de la cavidad nasal y en un lado del cartilago del septum, empleando un disector romo o elevador periostico. Diseccion cortante es usualmente necesaria para conectar el tunel submucoso a lo largo del septum y el tunel ipsilateral a lo largo del piso, para evitar herir la mucosa en el margen inferior del cartilago septal donde el pericondrio y el periostio se unen. La apertura piriforme puede necesitarse que sea agrandada en sentido inferior y lateral, lo que se hace con un eliminador de hueso de laminectomia. No se debe extirpar la espina nasal, pero puede ser adelgazada a uno y otro lado con un instrumento adecuado, una pequeña lima de hueso.

Una incision en forma de L se hace en la parte anterior del cartilago septal. La incision va desde el extremo superior de la espina nasal hacia atras y luego hacia arriba, un centimetro atras y paralela al borde anterior del septum, esta termina un centimetro por abajo de la nariz. El colgajo movilizado del septum junto con la mucosa a la que esta adherido por el otro lado es entonces empujado lateralmente.

La mucosa es entonces gradualmente elevada desde la parte posterior del septum con este movimiento. Un gran especulo nasal y un succionador metalico que es empleado como disector son usados para elevar la mucosa de las partes posteriores del septum.

En muchos casos es necesario hacer una incision similar en el cartilago nasal y tambien es luxado lateralmente. La banda posterior del hueso del septum nasal, que consiste en la parte superior del hueso vomer y la parte inferior de la lamina perpendicula del etmoides las cuales obstruyen el acceso al esfenoides, deben ser extirpados, y con un especulo nasal bivalvo, el que es introducido y se empuja con firmeza hasta que su extremo distal contacte con el piso del seno esfenoidal. La direccion del abordaje en este tiempo operatorio es repetidas veces controlada con la fluoroscopia

del intensificador de imagenes en el televisor. Una linea imaginaria que curse a lo largo del borde superior de las hojas del especulo nasal estara en la posicion ideal si apunta al tuberculo de la silla turca.

Toda vez bien ubicado el especulo nasal, sus hojas son separadas aun mas con un dispositivo adecuado. En tal manera, con la ayuda de la iluminacion y de la magnificacion de imagenes del microscopio quirurgico se visualiza en buena manera el rostrum esfenoideal, toda vez que se ha procedido a eliminar el vomer. La pared anterior del seno esfenoideal es abierta con un cinzel quirurgico plano de 4 mm de ancho a la vez que con extirpadores de huesos (punchs) adecuados.

Entonces se extirpa el septum del seno esfenoideal y se procede a retirar la mucosa esfenoideal completamente, en tal manera queda expuesto el piso de la silla turca. El microscopio quirurgico es enfocado nuevamente, lo que permite una optima visualizacion del piso de la silla.

Se controla con el fluoroscopio la debida ubicacion del especulo y con un disector largo se toca el piso de la silla, luego con un cinzel plano de 2 mm y con resectores de hueso de 2 mm de bocado, se abre el piso de la silla. La duramadre debe quedar intacta para evitar que sangre. La apertura osea puede llegar por arriba hasta 2 milimetros por abajo del plano esfenoideal, a los lados evitando llegar al limite del seno cavernoso y el abultamiento carotideo, el margen inferior coincidira con la parte horizontal del piso de la silla.

La duramadre por lo general hace un abultamiento o prominencia atraves de la apertura osea, los finos vasos de la dura son coagulados con pinza bipolar adecuada. Una combinacion de succion e irrigacion es necesaria para mantener su superficie humeda. Se procede a puncionar el contenido de la silla con una aguja larga de calibre 18 montada en una jeringilla de 2 cc., asi en caso de un adenoma quistico, su contenido liquido es aspirado con la jeringilla.

La duramadre es entonces abierta con una incision que se hace con hoja de bisturi adecuada, montada en un mango en bayoneta provisto para esta necesidad. Los cirujanos tienen diferentes preferencias en el metodo de apertura, unos lo hacen un cruz, otros en manera de un cuadrangulo y luego amplian con incisiones radiadas. Un fragmento de la duramadre es obtenido para enviar a estudio histopatologico. Se toma especial cuidado en evitar lesionar los senos venosos intercavernosos. Algunas veces, a traves de la apertura de la dura protuye el tejido adenomatoso, los microadenomas de 5 mm. de diametro o menos, a menudo son invisibles despues de la incision de la duramadre, el estudio tomografico en muchas

ocasiones orienta al cirujano acerca de la posición del tumor, así como las asimetrías que ha encontrado en el grosor o delgadez del piso de la silla. Incisiones verticales laterales por lo general descubren el adenoma prolactínico, rara vez es necesario una incisión horizontal en el espesor de la glándula para encontrarlos.

Hardy asevera que con el método microquirúrgico de disección, es posible en algunos casos distinguir con claridad los remanentes de glándula normal. Durante la disección se extirpan los fragmentos del adenoma con disectores romos y el succionador fino, son de color gris rojizo y blandos; otros blanco y gelatinosos; o rojo oscuro constituidos por tejido necrótico y son fácilmente diferenciables del tejido amarillo naranja, firme, del lóbulo anterior de la hipófisis. Por lo general, se encuentra tejido normal en la parte posterior de la silla turca agrandada, con la apariencia de una delgada lengüeta, o aun de un lóbulo íntegro con apariencia nodular.

La disección bajo visualización del microscopio quirúrgico asegura al cirujano de la completa enucleación del adenoma, y el identificar los remanentes de tejido glandular normal, este concepto es un principio fundamental del manejo terapéutico de tumores benignos, análogo a lesiones benignas ubicadas en otras partes del cuerpo humano.

Los remanentes de tejido normal, aseguran la preservación de función hormonal y, en ocasiones, la completa restauración de la función pituitaria.

La hemorragia que puede suceder luego de extirpar el adenoma, es controlada con coagulación bipolar o monopolar, siendo necesario en ocasiones apoyarse en la colocación de pequeños fragmentos de músculo en el sitio sangrante.

Una cuidadosa inspección e incluso el empleo de un pequeño espejo introducido en el interior de la silla detectan cualquier pequeño fragmento tumoral remanente.

Algunos cirujanos, si no se ha producido salida de LCR a través del diafragma de la silla, colocan un pequeño algodón con alcohol absoluto por 5 minutos, en idea de destruir con el alcohol cualquier residuo de células tumorales.

Finalmente, el seno esfenoidal y la cavidad de la silla es irrigada con un antibiótico, solución de bacitracina o de gentamicina. Pequeños fragmentos de músculo se colocan en el interior de la silla para asegurar la hemostasia. Un fragmento de cartilago es insertado en la apertura ósea de la silla y asegurado entre el margen óseo y la dura vecina.

Frasmentos de musculo o de grasa subcutanea se colocan en el interior del seno esfenoidal. Todo esto para evitar el sindrome de la silla turca vacia con su cortejo de deficit visual.

Se retira el especulo bivalvo, los remanentes de cartilago del septum son repuestos en su sitio.

Se procede a un taponamiento de las fosas nasales con una larga y delgada gaza vaselinada y luego se sutura la mucosa gingival con catsut cromado 3-0.

El taponamiento nasal es retirado al tercer dia en manera parcial, y luego completamente al 4to o 5to dia.

Los pacientes reciben radioterapia de 4000 rads dirigida principalmente a la silla hipofisaria, luego de dos meses de la operacion, se hace un seguimiento a intervalos mensuales hasta cesar la radioterapia.

**RADIOTERAPIA**

## RADIOTERAPIA

Existe aun controversia acerca del uso de la radioterapia como forma tratamiento de los pacientes con adenomas hipofisarios. Asi, en alguna epoca se propuso el uso de ella sola como terapeutica, luego se la ha venido utilizando como complemento de la cirugia, habiendo quedado establecido que aplicarla de esta manera reduce las probabilidades de recidiva tumoral (Hashimoto en Japon, Ray y Patterson en USA, Kramer en USA, Pistenma en USA, Sheline en USA), sin embargo un reporte del departamento de Neurocirugia de la Clinica Mayo del mes de Mayo de 1986 indica que la recidiva tumoral es similar recivan o no radioterapia.

En la actualidad se utilizan dosis entre 4000 y 5700 rads usando el acelerador lineal o cobalto-60, en dosis fraccionadas en varias sesiones.

Las cuatro mayores complicaciones del uso de la radiacion son las siguientes: necrosis de tejido cerebral, neoplasias cerebrales inducidas por la radiacion, daño del quiasma optico e hipopituitarismo.

La incidencia de necrosis e induccion de neoplasias ha disminuido con el uso de dosis bajas y no representan una contraindicacion para la aplicacion de radioterapia, sin embargo cabe siempre tener en mente que el uso de radioterapia puede producir necrosis pituitaria como ya se hablo en el capitulo sobre enfermedad vascular hipofisaria.

Los cambios vasculares ocasionados por la radioterapia pueden producir infartos cerebrales, estudios clinicos y patologicos demuestran que la pared vascular sufre degeneracion endotelial, fibrosis de la intima, degeneracion de la elastica, y proliferacion fibroblastica de la media, presentandose no solo en los vasos pequenos sino tambien en la vasculatura del poligono de Willis.

A pesar de la disparidad de criterios con respecto a esta modalidad terapeutica, casi todos los autores estan de acuerdo que cuando no hay la seguridad de haber extirpado todo el tumor es preferible administrar radiacion post-quirurgica.

ANALISIS ESTADISTICO

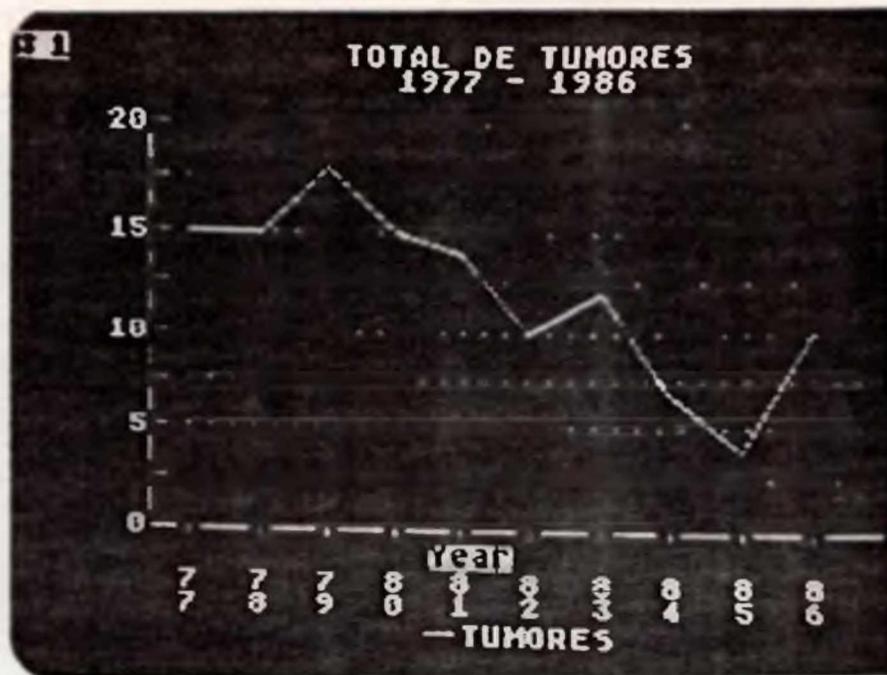
## ANALISIS ESTADISTICO

Desde el 1ero. de Enero de 1977 hasta el 15 de Diciembre de 1986 se diagnosticaron 120 casos de tumor cerebral en el Servicio de Neurocirugia del Hospital Luis Vernaza, de este total, 18 fueron adenomas de hipofisis de los cuales 14 fueron operados.

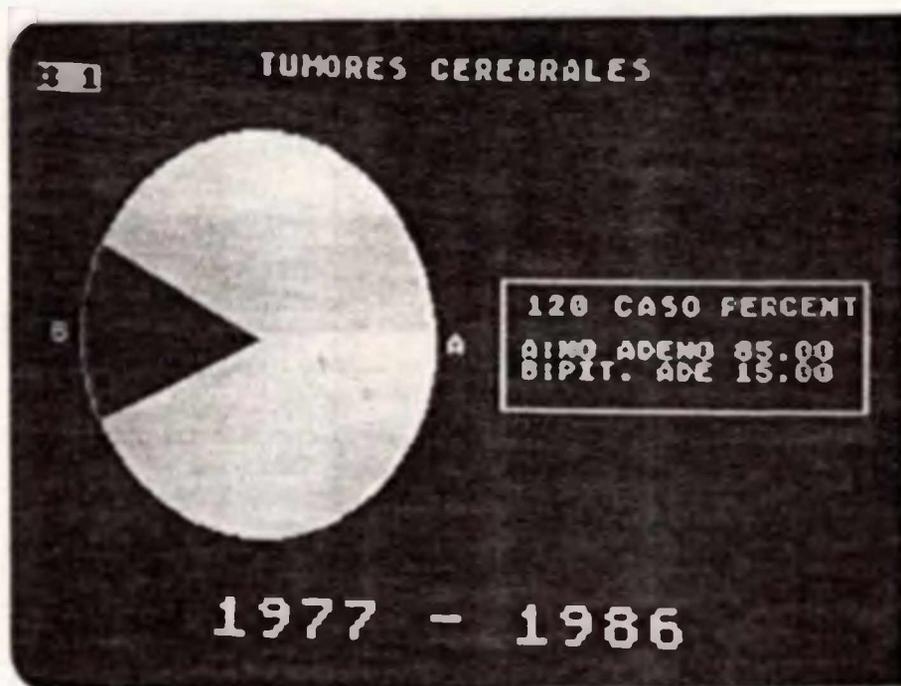
Nos llamo la atencion haber encontrado 18 casos en una serie de 120, es decir el 15%, ya que en series mucho mayores (hasta de 15.000 casos) el porcentaje es solo del 7%, circunstancia que nos hizo sospechar la existencia de algun factor aparte del azar que ha influenciado para que encontremos mas del doble de los esperado. En caso de ser asi, habria que realizar un estudio aparte para determinar cual es o cuales son los factores que ocasionaron esto.

Ademas, deseamos determinar si el progreso en los metodos de diagnostico ha producido un aumento en la deteccion de los pacientes con tumores pituitarios. Aparentemente asi es, ya que si consideramos que desde Enero de 1977 a Diciembre de 1981 se diagnosticaron 9 adenomas hipofisarios de un total de 68 tumores cerebrales, y, desde Enero de 1982 al 15 de Diciembre de 1986 se diagnosticaron 9 adenomas de un total de 34 tumores cerebrales, en base a esto nos planteamos la siguiente pregunta: tiene significancia estadistica esta diferencia?.

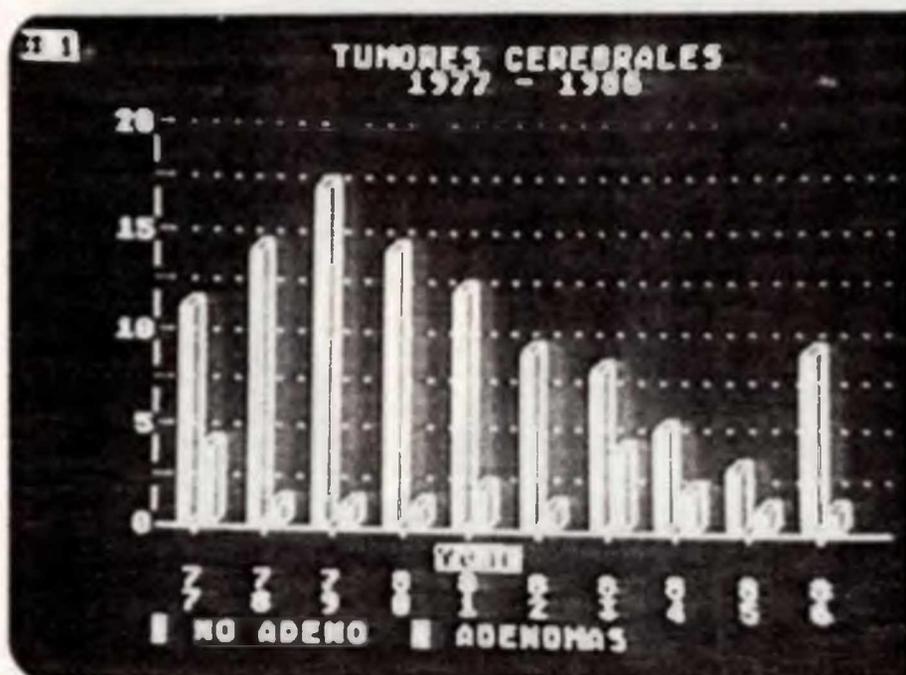
Por otro lado de los 14 pacientes intervenidos quirurgicamente, 5 presentaron recidiva tumoral o sea el 35.71%, lo cual es un porcentaje elevado, es de anotar que 4 de los casos que recidivaron fueron tumores invasivos; revisando la serie de Ray y Patterson encontramos que estos autores reportan una recidiva del 22% en los casos que no recibieron radioterapia, determinaremos si existe una diferencia con significancia estadistica entre nuestra serie y la de los autores mencionados.



TOTAL DE TUMORES CEREBRALES  
120 CASOS  
ENERO DE 1977 A 15 DE DICIEMBRE 1986



TOTAL DE TUMORES CEREBRALES



TUMORES CEREBRALES  
ENERO DE 1977 - 15 DICIEMBRE 1986

AÑO	ADENOMAS	NO ADENOMAS
1977	4	11
1978	1	14
1979	1	17
1980	1	14
1981	2	12
1982	1	9
1983	4	8
1984	2	5
1985	1	3
1986	1	9
TOTAL	18	102

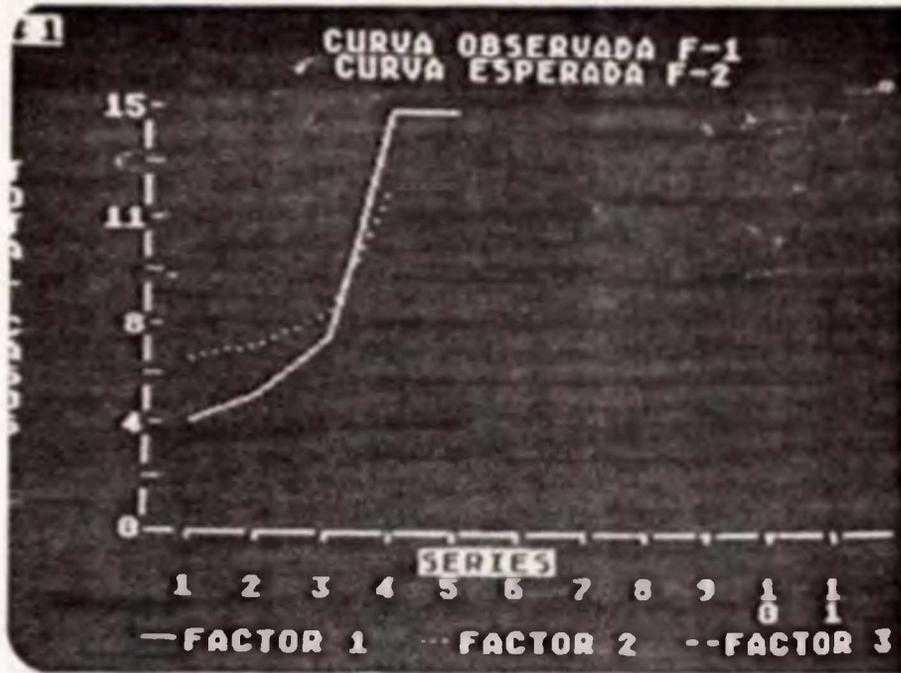


PORCENTAJE SEGUN EL SEXO



PORCENTAJE SEGUN LA EDAD

21 A 30 AÑOS: 16.67%  
 31 A 40 AÑOS: 27.78%  
 41 A 50 AÑOS: 33.33%  
 51 A 60 AÑOS: 16.67%  
 61 A 70 AÑOS: 5.56%



CURVA OBSERVADA F-1: ENTRE 4 Y 15 CASOS  
CURVA ESPERADA F-2: ENTRE 6 Y 12 CASOS



SERIE DE 15.000 CASOS DE CUSHING Y TONNIS  
TUMORES HIPOFISARIOS 7%

ADENOMAS HIPOFISARIOS  
ENERO DE 1977 A DICIEMBRE 15 DE 1986

MEDIA	MEDIANA
1.800	1.000
VARIANZA	STD DEV
1.511	1.222
SKEWNESS	KURTOSIS
1.150	2.666
CUARTIL 1	CUARTIL 3
1.000	2.000
MAYOR	MENOR
4.000	1.000

FRECUENCIA PORCENTUAL DE LOS  
ADENOMAS HIPOFISARIOS

SCHEID:	4%
CUSHING:	7%
TONNIS Y ZULCH:	7%
KERNOHAN Y SAYRE:	15%
MARTINEZ CARRION:	15%

	FACTOR 1	FACTOR 2
1	4.00	9.60
2	96.00	90.40
3	7.00	9.60
4	93.00	90.40
5	7.00	9.60
6	93.00	90.40
7	15.00	9.60
8	85.00	90.40
9	15.00	9.60
10	85.00	90.40
TOTAL	500.00	500.00

TEST DE CHI-CUADRADO

Para 4 grados de libertad.

VALOR DE CHI-CUADRADO: 11.892

COMPARACION ENTRE LOS PRIMEROS CINCO  
Y LOS ULTIMOS CINCO AÑOS

	NO ADENO	ADENOMAS
1977 - 1981:	68	9
1982 - 1986:	34	9

	FACTOR 1	FACTOR 2
1	68.00	65.45
2	9.00	11.55
3	34.00	36.55
4	9.00	6.45
TOTAL:	120.00	120.00

TEST DE CHI-CUADRADO

Para 1 grado de libertad.

VALOR DE CHI-CUADRADO: 27.441

## RECIDIVA TUMORAL

## SIN RADIOTERAPIA

MARTINEZ CARRION: 35.71%  
 RAY Y PATTERSON : 22 %

	FACTOR 1	FACTOR 2
1	35.71	28.85
2	64.28	71.14
3	22.00	28.86
4	78.00	71.14
TOTAL	100.00	100.00

## TEST DE CHI-CUADRADO

Para 1 grado de libertad.

VALOR DE CHI-CUADRADO: 4.725

DOS CASOS CERRADOS

Una mujer de 39 años de edad ingresa a la emergencia del Hospital Luis Vernaza por presentar cefalea intensa, difusa y pulsátil que llevaba dos días de duración acompañada de náuseas, vómitos y disminución de la agudeza visual.

Dos años antes había sido sometida a una adenectomía hipofisaria trans-naso-esfenoidal por presentar acromegalia y amenorrea secundaria. El diagnóstico anatómo-patológico fue de adenoma acidófilo.

El examen físico reveló una paciente consciente, febril con una marcada rigidez de nuca, no había oftalmoplejía. El resto del examen físico fue normal.

Se planteó el diagnóstico de apoplejía pituitaria.

Se realizó una punción lumbar, la cual reveló presión normal, 115 glóbulos rojos, 20 leucocitos polimorfonucleares y 11 linfocitos por ml.

La tomografía computada de cerebro demostró hemorragia paraselar anterior izquierda y silla turca destruida por la cirugía anterior. No hubo refuerzo tumoral después de la inyección de medio de contraste.

La paciente fue tratada con dosis altas de corticosteroides, mejorando su sintomatología, y a los 20 días del ingreso se practicó una craneotomía frontotemporal izquierda con extirpación de un adenoma hipofisario que tenía expansión supraselar. La paciente falleció por paro cardio-respiratorio en el post-operatorio mediato.

5 de Junio de 1980

## PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

100 gramos de glucosa oral

MUESTRA	GLUCOSA mg%	INSULINA mcg/ml	G.H. ng/ml	V.N. GLUCOSA
BASAL	89.6	23	+ de 50	70-110 mg%
30'	111.5	158.3	+ de 50	30-60 mg% mas que basal
60'	116.5	169.0	+ de 50	20-30 mg% mas que basal
120'	49.3	84.0	+ de 50	5-15 mg% mas que basal
180'	60.9	26.0	+ de 50	niveles basales o mas bajos.

V.N. de G.H. : adultos 0-6.5 ng/ml

V.N. de Insulina: basal 10-22 mcg/ml

## FUNCION TIROIDEA

RT3U captacion de T3 marcado por resina = 1.05  
 mujeres: 0.81 - 1.15; dudoso 1.15 - 1.19  
 hombres: 0.87 - 1.18; dudoso 0.82 - 0.87

T4 tiroxina total ( por radioinmunoensayo) = 13.2  
 V.N. : 5.7 - 12.5 mcg%

T3 triyodotironina (por radioinmunoensayo) = 255  
 V.N. : 80 - 220 mg%

T4I. indice de tiroxina libre = 13.8  
 V.N. : 4.9 - 10.6  
 DUDOSO: 4.1 - 4.9 Y 10.6 - 11.5

TSH tirotrofina (por radioinmunoensayo) = 7.0  
 hasta 10 uU/ml

## TEST TRH

TSH a los 20' = 33.7

TSH a los 60' = 16.7

AntiC-Antitiroglobulina (negativo)

AntiC-Antimicrosomales (negativo)

PROGESTERONA: 0.27 ng/ml

valores normales: mujer fase folicular 60 - 371 pg/ml  
 fase luteal 4,3 - 19,4 ng/ml  
 ovariectomizadas 83 - 184 pg/ml

17 BETA ESTRADIOL: 79 pg/ml

valores normales: mujer fase folicular 30 - 100 pg/ml  
 ovulacion 100 - 400 pg/ml  
 fase luteal 50 - 150 pg/ml

PROLACTINA: 3,1 ng/ml

valores normales: mujer 8,2 +- 4,5 D.S. ng/ml

7 de Junio de 1980

## TEST DE L.H. - R.H.

	FSH mIU/ml	LH mIU/ml
BASAL	6.6	8.1
20'	9.8	36.3
60'	10.2	25.5

valores normales:

F.S.H. : mujeres adultas 20 - 35 años 1.72 - 17.3 mIU/ml

L.H. : 4 - 30 mIU/ml

mitad del ciclo: hasta 200 mIU/ml

6 de Junio de 1980

17 CETOESTEROIDES URINARIOS: 3.2 mg/24 horas  
valores normales: mujeres 2.0 - 9.0 mg/24 horas

17 HIDROXICORTICOIDES URINARIOS: 6.8 mg/24 horas  
valores normales: 2.15 - 8.8 mg/24 horas

EL VOLUMEN URINARIO FUE DE 1760 ml.

#### CORTISOL PLASMATICO

a las 8 A.M. 4.5 mcg/100ml

a las 7 P.M. 2.7 mcg/100ml

valores normales:

a las 8 A.M. 7 - 19 mcg/100ml

a las 8 P.M. 3 - 11 mcg/100ml

21 de Noviembre de 1980

#### CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

MUESTRA	GLUCOSA mg%	HGH ng/ml
BASAL	83,3	62
30'	115,1	58
60'	128,1	50
120'	100,3	36
180'	103,4	46
240'	86,9	80

27 de Abril de 1982

## TEST DE SUPRESION DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

MUESTRA	GLUCOSA	G. H.
BASAL 1	71.7	31
BASAL 2	65.4	30
7:45	90	20
9:15	100.3	18
9:45	88.2	19.5
10:19	67.2	21.5
11:00	79.3	30.0

27 de Abril de 1982

## TEST DE SUPRESION DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

MUESTRA	GLUCOSA	G.H.
BASAL 1	71.7	31
BASAL 2	65.4	30
7:45	90	20
8:15	100.3	18
9:45	88.2	19.5
10:19	67.2	21.5
11:00	79.3	30.0

6 de Enero de 1984

## HORMONAS TIROIDEAS

RT3U= 0.90    T4= 6.0 mcg%    T4 I= 5.4

T3 = 70.0 mg%

## TEST TRH

	TSH
basal	3 uU/ml
20 minutos	11 uU/ml
60 minutos	17 uU/ml

HORMONA DEL CRECIMIENTO= + de 300 ng/ml  
valores normales: mujeres hasta 30 ng/ml

Un hombre de 23 años de edad consulta por presentar acantosis nigricans y notable galactorrea.

Desde hace un año presenta cefalea y disminucion de la agudeza visual. Al momento de examinarlo se lo encontro apatico pero no francamente frontalizado. Habia atrofia del nervio optico izquierdo y perdida del reflejo fotomotor y consensual del mismo lado, lo cual hizo pensar en una lesion de la musculatura intrinseca del III par izquierdo. No habian transtornos en la motilidad ocular extrinseca. La campimetria por confrontacion revelo hemianopsia temporal izquierda.

Ademas habia galactorrea y acantosis nigricans en cuello, axila y pliegues inguinales. El resto del examen general y neurologico no revelaron nada mas.

La presion arterial fue de 100/50, la frecuencia cardiaca de 86 por minuto y la temperatura de 37 grados centigrados.

Los exámenes generales de laboratorio fueron normales.

La radiografia lateral de craneo mostro un marcado aumento del tamaño de la silla turca.

La T.A.C. de craneo reporto una silla turca aumentada de tamaño por masa sellar con extension supraselar que en sus mayores diametros llegaba a medir 7 x 10 cm.; que captaba intensamente el medio de contraste y que ademas comprometia todas las estructuras frontales incluyendo la cisterna interpeduncular.

Se realizo una arteriografia carotidea izquierda, las tomas anteroposteriores revelaron un desplazamiento hacia afuera de la porcion supraclinoidea de la carotida interna y de la cerebral anterior en su segmento inicial. Las tomas laterales demostraron un desplazamiento hacia atras de la carotida interna en su porcion supraclinoidea, y desplazamiento hacia atras y hacia arriba de las arterias cerebral anterior y pericallosa.

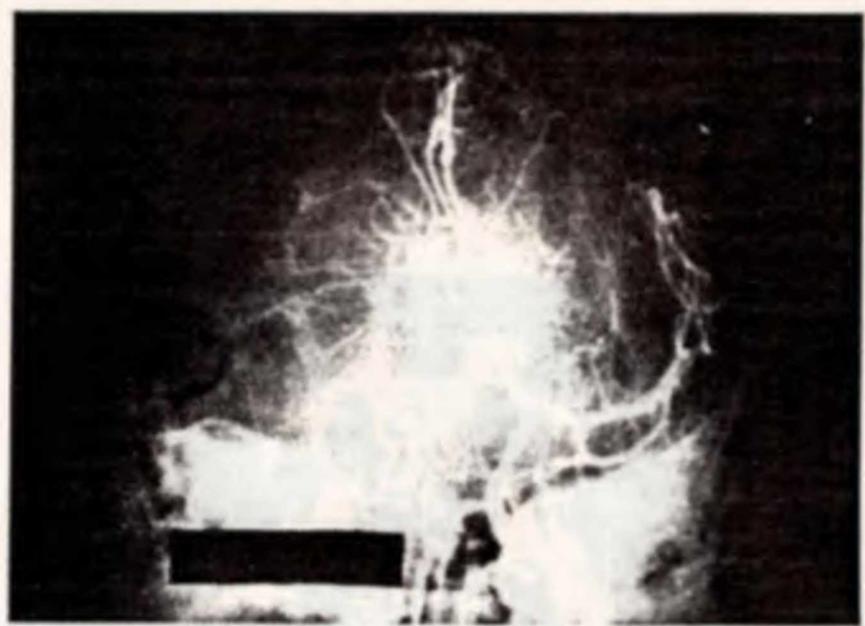
Se realizo una craneotomia frontal bilateral. En la region subfrontal derecha se encontro un enorme tumor encapsulado, de color rojo vinoso, de consistencia blanda, que se extendia hacia la izquierda de la linea media bajo la hoz del cerebro siendo en ese sitio tan grande como del lado derecho, tambien habia extension tumoral hacia la region temporal derecha, y en la periferia de los nervios opticos derecho e izquierdo. El quiasma optico era post-fijado, lo

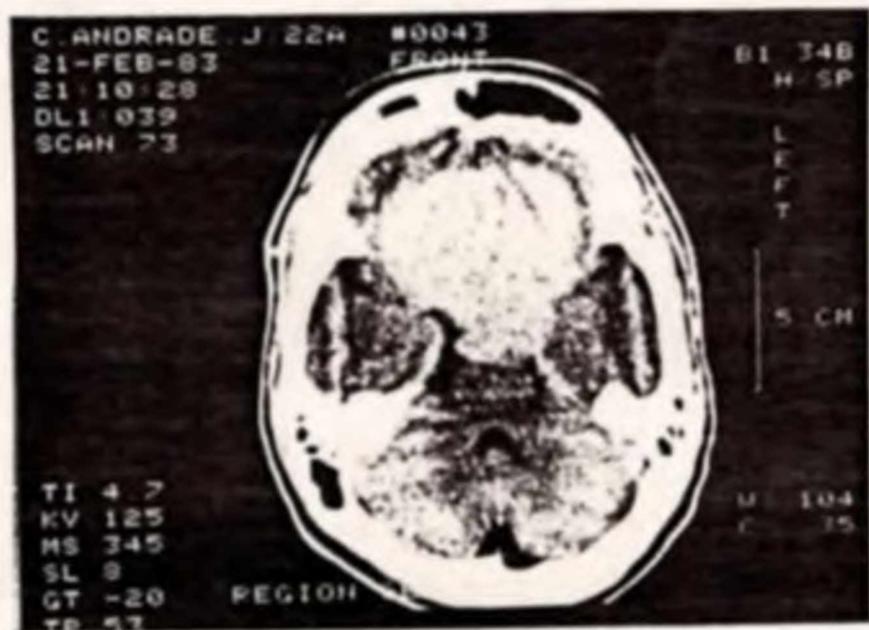
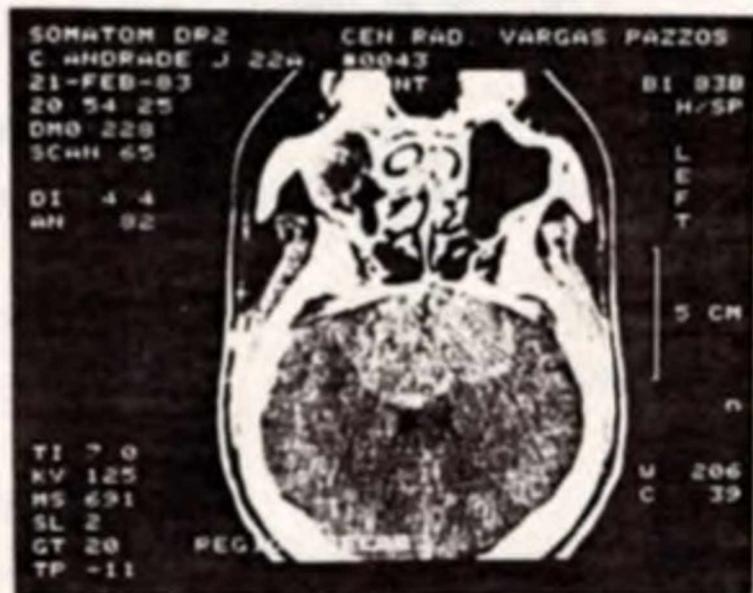
diferencia del resto del tumor eran de color amarillento.

Anatomia patologica reporto lo siguiente: las preparaciones histologicas muestran neoplasia constituida por celulas regulares de nucleo pequeño y redondo, bien delimitado, rodeado de escaso citoplasma eosinofilo, en zonas se identifican las celulas en contacto con vasos arteriolares, no se observan restos de epitelio plano estratificado de tipo columnar, tampoco estructuras del germen dentario. No hay colesterol ni zonas quisticas. I.D.: adenoma hipofisario (probable cromofobo).

Siete meses despues el paciente reingreso por presentar galactorrea, aumento de estatura y del tamaño de las manos y de los pies. Se lo programo para radioterapia.







NOMBRE: CASO DOS

FECHA: FEBRERO 10, 1983

TEST DE LH - RH

MUESTRA BASAL:

FSH mIU/ml: 4.6

LH mIU/ml: 1.1

20 MINUTOS:

FSH mIU/ml: 12.0

LH mIU/ml: 20.0

60 MINUTOS:

FSH mIU/ml: 7.6

LH mIU/ml: 28

VALORES NORMALES:

FSH: Hombres adultos de 20 - 35 años: 1.1 - 24.4 mIU/ml

LH : Hombres adultos: hasta 20 mIU/ml

NOMBRE: CASO DOS

FECHA: FEBRERO 10, 1986

FUNCION TIROIDEA

RT3U Captacion de T3 marcado por la resina: 1.0  
mujeres: 0.81 - 1.15; dudoso 1.15 - 1.19  
hombres: 0.87 - 1.18; dudoso 0.82 - 0.87

T4 Tiroxina total (por Radioinmunoensayo): 8.2  
5.7 - 12.5 mcg. %

T4I Indice de Tiroxina Libre: 8.2  
4.9 - 10.6; dudoso 4.1 - 4.9 y 10.6 - 11.5

T3 Triyodotironina (por Radioinmunoensayo): 165.0  
80 - 220 ng. %

TSH Tirotrofina (por Radioinmunoensayo): 5.6  
hasta 10 u U/ml

TEST TRH:

TSH basal:

TSH a los 20 minutos: 11.0

TSH a los 60 minutos: 7.4

NOMBRE: CASO DOS

FECHA: FEBRERO 10, 1986

CORTISOL P.M. : 13.5 mcg/100ml  
(V.N. : a las 20:00 horas 3 - 11 mcg/100ml)

CORTISOL A.M. : 25 mcg/100ml  
(V.N. : 7 - 19 mcg/100ml)

FECHA: febrero 10, 1983

PROLACTINA: 110 ng/ml  
(V.N. : hombres, 2 - 15 ng/ml)

FECHA: FEBRERO 10, 1983

TESTOSTERONA BASAL: 1.15 ng/ml  
(V.N. : hombres, 3 - 12 ng/ml)

NOMBRE: CASO DOS

FECHA: FEBRERO 17, 1985

TEST DE SUPRESION

MUESTRA BASAL:

GLICEMIA MG%: 72.1

H. CRECIMIENTO ng/ml: 25

30 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 144.2

H. CRECIMIENTO ng/ml: 46

60 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 168.0

H. CRECIMIENTO ng/ml: 36

90 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 257.7

H. CRECIMIENTO ng/ml: 60

120 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 147.8

H. CRECIMIENTO ng/ml: 80

180 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 120.5

H. CRECIMIENTO ng/ml: MAS DE 80

NOMBRE: CASO DOS

FECHA: FEBRERO 17, 1983

TEST DE SUPRESION CON HORMONA DE CRECIMIENTO

MUESTRA BASAL:

GLICEMIA MG%: 72.1

H. CRECIMIENTO ng/ml: 82

30 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 144.2

H. CRECIMIENTO ng/ml: 100

60 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 168.0

H. CRECIMIENTO ng/ml: 90

90 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 257.7

H. CRECIMIENTO ng/ml: 75

120 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 147.8

H. CRECIMIENTO ng/ml: 82

180 MINUTOS:

GLICEMIA MG%: 120.5

H. CRECIMIENTO ng/ml: 90

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### ESTADISTICAS:

1) El valor de Chi-Cuadrado al comparar la frecuencia de Adenomas Hipofisarios entre las diferentes series fue de: 11.892, valor que al ser buscado en la tabla de Chi-Cuadrado para 4 grados de libertad tiene un valor critico mas alla de 0.05, concluimos entonces que la probabilidad de que esta diferencia entre las frecuencias observadas (FACTOR 1) y las esperadas (FACTOR 2) haya ocurrido solamente por azar es pequeña, por lo tanto la diferencia de nuestra serie y la de los otros autores a excepcion de la de Kernohan es estadisticamente significativa, razon por la cual se tendria que realizar un estudio posterior para determinar a que se debe la diferencia.

2) Al aplicar el Test de Chi-Cuadrado para determinar si existe aumento en la deteccion de pacientes con tumores hipofisarios obtuvimos un valor de 27.441 para Chi-Cuadrado, el cual al ser buscado en la tabla para 1 grado de libertad, tiene un valor critico mas alla de 0.005, por lo tanto la probabilidad de que esta gran diferencia entre las frecuencias observadas (FACTOR 1) y las esperadas (FACTOR 2) haya ocurrido solo por azar es tan pequeña que nos permite afirmar, que el diagnostico de los Adenomas Hipofisarios se ha incrementado notablemente, esto se debe al trabajo conjunto de los servicios de Endocrinologia y Neurocirugia, asociado con la ayuda que presta la tomografia computada para detectar este tipo de patologia.

3) El valor de Chi-Cuadrado en lo que respecta al analisis de las recidivas tumorales fue de 4.725, el cual al ser buscado en la tabla para 1 grado de libertad tiene un valor critico de 0.025, lo cual nos habla de una diferencia estadisticamente dudosa, en todo caso debido al alto porcentaje de recidiva tumoral somos de la idea de que ha todos los pacientes debe de administrarseles tratamiento con radioterapia a no ser que se tenga la certeza de haber extraido todo el tumor.

#### BROMOCRIPTINA Y RADIOTERAPIA:

4) Cuando el adenoma es de gran tamaño y produce cifras muy elevadas de prolactina, lo que establece se trata de un prolactinoma, el empleo de terapia con bromocriptina en el pre-operatorio al disminuir el volumen de la tumoración, facilita el procedimiento operatorio, sea este por craneotomía o por la vía trans-esfenoidal.

5) Si habiéndose extirpado un adenoma hiperprolactinémico persisten cifras altas de prolactina en el post-operatorio debe suministrarse bromocriptina, si este tratamiento no da buenos resultados, cabe administrar radioterapia.

#### MACROADENOMAS:

6) Si se trata de un macroadenoma cualquiera sea su variedad, el tratamiento de elección es la cirugía, la que luego de efectuada debe completarse con radioterapia.

#### SEGUIMIENTO POST-QUIRURGICO:

7) Todo caso operado debe ser seguido con controles adecuados: campimetría y evaluación de la función de los músculos dependientes del III, IV y VI pares craneales, así también la valoración endocrina de los diferentes ejes hormonales y RX de la silla turca. La tomografía computada puede solicitarse ante la presencia de anomalías detectadas en el seguimiento del paciente.

8) Un paciente operado de un adenoma de hipófisis debería ser examinado tres veces al año y esto hasta cuando el médico tenga la seguridad de que no se presentaran recidivas tumorales.

#### CEFALEA:

9) De los casos estudiados cabe anotar que 10 de los 18 pacientes presentaron cefalea fronto-orbitaria unilateral persistente y que no cedia con facilidad a analgesicos comunes. En unos la radiografia simple mostro aumento del tamaño de la silla turca, en otros la campimetria mostro hemianopsia bitemporal; es asi que la cefalea fronto-orbitaria unilateral ha sido un sintoma importante para iniciar la investigacion que culmino en el diagnostico de una adenoma hipofisario.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### ESTADISTICAS:

1) El valor de Chi-Cuadrado al comparar la frecuencia de Adenomas Hipofisarios entre las diferentes series fue de: 11.892, valor que al ser buscado en la tabla de Chi-Cuadrado para 4 grados de libertad tiene un valor critico mas alla de 0.05, concluimos entonces que la probabilidad de que esta diferencia entre las frecuencias observadas (FACTOR 1) y las esperadas (FACTOR 2) haya ocurrido solamente por azar es pequeña, por lo tanto la diferencia de nuestra serie y la de los otros autores a excepcion de la de Kernohan es estadisticamente significativa, razon por la cual se tendra que realizar un estudio posterior para determinar a que se debe la diferencia.

2) Al aplicar el Test de Chi-Cuadrado para determinar si existe aumento en la deteccion de pacientes con tumores hipofisarios obtuvimos un valor de 27.441 para Chi-Cuadrado, el cual al ser buscado en la tabla para 1 grado de libertad, tiene un valor critico mas alla de 0.005, por lo tanto la probabilidad de que esta gran diferencia entre las frecuencias observadas (FACTOR 1) y las esperadas (FACTOR 2) haya ocurrido solo por azar es tan pequeña que nos permite afirmar, que el diagnostico de los Adenomas Hipofisarios se ha incrementado notablemente, esto se debe al trabajo conjunto de los servicios de Endocrinologia y Neurocirugia, asociado con la ayuda que presta la tomografia computada para detectar este tipo de patologia.

3) El valor de Chi-Cuadrado en lo que respecta al analisis de las recidivas tumorales fue de 4.725, el cual al ser buscado en la tabla para 1 grado de libertad tiene un valor critico de 0.025, lo cual nos habla de una diferencia estadisticamente dudosa, en todo caso debido al alto porcentaje de recidiva tumoral somos de la idea de que ha todos los pacientes debe de administrarseles tratamiento con radioterapia a no ser que se tenga la certeza de haber extraido todo el tumor.

#### BROMOCRIPTINA Y RADIOTERAPIA:

4) Cuando el adenoma es de gran tamaño y produce cifras muy elevadas de prolactina, lo que establece se trata de un prolactinoma, el empleo de terapia con bromocriptina en el pre-operatorio al disminuir el volumen de la tumoración, facilita el procedimiento operatorio, sea este por craneotomía o por la vía trans-esfenoidal.

5) Si habiéndose extirpado un adenoma hiperprolactinémico persisten cifras altas de prolactina en el post-operatorio debe suministrarse bromocriptina, si este tratamiento no da buenos resultados, cabe administrar radioterapia.

#### MACROADENOMAS:

6) Si se trata de un macroadenoma cualquiera sea su variedad, el tratamiento de elección es la cirugía, la que luego de efectuada debe completarse con radioterapia.

#### SEGUIMIENTO POST-QUIRURGICO:

7) Todo caso operado debe ser seguido con controles adecuados: campimetría y evaluación de la función de los músculos dependientes del III, IV y VI pares craneales, así también la valoración endocrina de los diferentes ejes hormonales y RX de la silla turca. La tomografía computada puede solicitarse ante la presencia de anomalías detectadas en el seguimiento del paciente.

8) Un paciente operado de un adenoma de hipófisis debería ser examinado tres veces al año y esto hasta cuando el médico tenga la seguridad de que no se presentaran recidivas tumorales.

#### CEFALEA:

9) De los casos estudiados cabe anotar que 10 de los 18 pacientes presentaron cefalea fronto-orbitaria unilateral y que no cedía con facilidad a analgésicos comunes. En unos la radiografía simple mostro aumento del tamaño de la silla turca, en otros la campimetría mostro hemianopsia bitemporal; es así que la cefalea

## VALORES NORMALES DE LABORATORIO

### FSH Y LH SERICAS

mujer, adulta, premenopausica, excepto en periodo de ovulacion:

FSH: 5 a 30 mU/ml (5 a 30 U por L)

LH: 5 a 20 mU/ml (5 a 20 U por L)

en ovulacion:

FSH: 5 a 20 mU/ml (5 a 20 U por L)

LH : 15 a 40 mU/ml (15 a 40 U por L)

post-menopausica:

FSH: mayor a 40 mU/ml (mayor a 40 U por L)

LH: mayor a 40 mU/ml (mayor a 40 U por L)

hombre, adulto:

FSH: 5 a 20 mU/ml (5 a 20 U por L)

LH: 5 a 20 mU/ml (5 a 20 U por L)

niños:

FSH: menor a 5 mU/ml (menor a 5 U por L)

LH: menor a 5 mU/ml (menor a 5 U por L)

## TESTOSTERONA

mujer: menor a 100 ng/dl (menor a 3.5 nmol/L)

hombre: 300 a 1000 ng/dl (105 a 350 nmol/L)

niños y prepuberes: 5 a 20 ng/dl (0.175 a 0.702 nmol/L)

## ESTRADIOL

mujer: 20 a 60 pg/ml (0.07 a 0.22 nmol/L)  
mayores en la ovulación

hombre: menor a 50 pg/ml (menor a 0.18 nmol/L)

## HORMONAS TIROIDEAS

T4 total: 4.7 a 11 ug/dl

T4 libre: 0.9 a 2.5 ng/dl

TSH: menor a 5 uU/ml (menor a 5 mU/L)

## ESTEROIDES ADRENALES

Cortisol Serico: 5 a 25 mg por dia (14 a 69 umol dia)

Cortisol libre urinario: 20 a 100 ug/dia (54 a 276 nmol dia)

17-Ketoesteroides:

hombre: 7 a 25 mg/dia (24.5 a 87.5 nmol dia)

mujer : 4 a 15 mg/dia (14 a 52.5 nmol dia)

17-OHCS: 2 a 10 mg/dia (5.4 a 27.6 nmol dia)

**BIBLIOGRAFIA**

- Amaya Melba. Adenomas de Hipofisis: Estudio Oftalmologico. Neurologia en Colombia. vol 8. No.2 - 1984
- Barrow Daniel, Tindall George. 1985 Acromegaly Contemporary Neurosurgery Volume 7 Number 1
- Barrow D., Tindall G.. Surgical Management of Prolactin-Secreting Pituitary Tumors (Prolactinomas) Part I. Contemporary Neurosurgery. Volume 4, Number 22. 1982
- Barrow D., Tindall G.. Surgical Management of Prolactin-Secreting Pituitary Tumors (Prolactinomas) Part II. Contemporary Neurosurgery. Volume 4, Number 23. 1982
- Carrel Alexis 1.979 LA INCOGNITA DEL HOMBRE 14a. Impresion. Editorial Diana, S.A.
- Christy Nicholas 1.982 CECIL TEXTBOOK of MEDICINE Sixteenth Edition (pag. 1170-1171) W.B. Saunders Company
- Craig M.Mc.. Tumors of Hypophyseal region in Surgical treatment of the Nervous System. Ed. J.B. Lippincot, USA, 1946
- Cummings Ch., Jhonson J.. Transethmoidal Approach to the Pituitary. Current Techniques in Operative Neurosurgery. pg 173 - 180. Schmidek and Sweet, Editors. Grune & Stratton, Inc. 1977
- Dallessio Donald J. Cefaleas de Wolff. Editorial "El Manual Moderno" 1984.
- Dandy W.. Tumors of the hypophysis in Lewis Practice of Surgery, Vol XII Prior Company, Maryland, 1943
- Davis L. and Davis R.A.. Neurocirugia. Editorial Interamericana, S.A. Mexico, 1965
- Dueñas Danilo A. Procedimientos neurodiagnosticos: nuevos avances. Tribuna Medica, Julio 1984, Tomo XIV, No. 2
- Evans W., Thorner M.. Current Use of Dopamine Agonist Therapy in Hyperfunctional Pituitary Tumors. Contemporary Neurosurgery. Volume 5, Number 7. 1983

Fleischer N. Empty Sella Syndrome. Stein, Internal Medicine p. 1727 Little, Brown and Company. 1983

Gillespie R., Mahaley M. . Hypothalamic Syndromes. Contemporary Neurosurgery. Volume 3, Number 17. 1981.

Grossman A., Besser M.. Hyperprolactinemia Conn, Current Therapy 1983. W.B. Saunders Company

Grossman R., Lynch R. Neuroimaging in Neuro-Ophthalmology. Neurologic Clinics. November 1983. Neuro-Ophthalmology.

Guia Profesional de Medicamentos 1984. Editorial El Manual Moderno.

Guiot G., Derome P.. Surgical Problems of Pituitary Adenomas. Advances and Technical Standards in Neurosurgery Volume 3. 1976 by Springer - Verlag. Wien - New York.

Harrington David O. Campos Visuales. 1979 Editorial Medica Panamericana.

Hashimoto N., Handa H., Yamasaki T., Yamashita J. 1986 Long-Term Follow-Up of Large or Invasive Pituitary Adenomas Surgical Neurology Volume 25, Number 1, Pg 49

Horwitz N.H. and Rizzoli H.V.. Postoperative complications in Neurosurgical practice. The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1967

Jefferson Geoffrey SELECTED PAPERS 1.960 Pitman Medical Publishing CO. LTD.

Jones Howard, Jones Georgeanna. Tratado de Ginecologia de Novak. Nueva Editorial Interamericana 1984.

Kaplan Michael M. Clinical and Laboratory Assesment of Thyroid Abnormalities. The Medical Clinics of North America September 1985.

Landolt A. M. Progress in pituitary adenoma biology: Results of research and clinical applications. In: Advancens and Technical Standards in Neurosurgery, edited by Kravenbuhl, H., Vol. 5 pp 1-40, New York, Springer-Verlag, 1978.

Larisa T., Bilaniuk et al. 1984 Imaging of Pituitary Lesions Using 1.0 to 1.5 T Field Strength. Radiology 153:415-418

Laws E., Scheithauer B., Carpenter S., Randall R., Abboud Ch.. The pathogenesis of acromegaly. Clinical and immunocytochemical analysis in 75 patients. Journal of Neurosurgery. July 1985. Volume 63, Number 1.

Laws E.. Transsphenoidal Approach to Lesions In and About The Sella Turcica. Current Techniques in Operative Neurosurgery. pp 161 - 171. Schmidek and Sweet, Editors. Grune & Stratton, Inc. 1977

Laws E.R. and Kern E.B.. Complications of trans-sphenoidal Surgery in Clinical Neurology. The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1976

Leiva Zea Francisco. Nociones de Metodologia de Investisacion Cientifica. Tipoffset "Ortiz". 1984

Love, J.G.. Operative approach to the pituitary gland, in Clinical Neurosurgery. The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1957

Manni A., Latshaw R.F., Page R., Santen R. J. 1983 Simultaneous Bilateral Venous Sampling for Adrenocorticotropin in Pituitary-Dependent Cushing's Disease: Evidence for Lateralization of Pituitary Venous Drainage. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Volume 57 No. 5 Pg 1070

Miroli Alejandro 1.978 LA MEDICINA EN EL TIEMPO Libreria "EL ATENEO" Editorial

Nagashima T., Murovic J., Hoshino T., Wilson C. and Dearmond S. The proliferative potential of human pituitary tumors in situ. Journal of Neurosurgery April 1986, Volume 64, Number 4, Pg 588

Nakahara Mari et al. 1983 Corticotropin-Releasing Factor Test in Normal Subjects and Patients with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Disorders. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Volume 57 Number 5 Pg 963

Nelson Paul B. Management of Large Pituitary Tumors. Contemporary Neurosurgery. Volume 8, Number 16, 1986.

- Nelson P. . Etiology, Recognition, and Current Management of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Contemporary Neurosurgery. Volume 2, Number 14. 1980.
- Ramsey R.. Neuroradiology with Computed Tomography. pg. 14-15. W.B. Saunders Company 1981
- Robertson G. Disorders of the Posterior Pituitary. Stein Internal Medicine, pg. 1737. Little Brown and Company. 1983.
- Romero Enrique 1.954 H I P O F I S I S. FUNDAMENTOS, PATOLOGIA Y CLINICA Editorial Cientifico-Medica
- Roppolo H. Cisternal Herniation: "Empty Sella" Latchaw, Computed Tomography of the Head, Neck & Spine. p. 329 Year Book Medical Publishers. 1985
- Ryan W., Southwick H.. Problemas Endocrinologicos en Cirugia. Cuidados Intensivos en el Paciente Quirurgico. pg 443. Editorial Labor S.A. 1983.
- Salcman M., Garcia J., Abbott J. and Martin L. Nelson's Syndrome One Disease or Two? Neurosurgery October 1979, Volume 5, Number 4, Pg 480
- San Martin Ferrari Hernan. Salud y Enfermedad Tomo I. Confederacion Medica Panamericana. 1963
- Scheffler W. Bioestadistica. Fondo Educativo Interamericano S.A. 1981
- Schimke R. Disorders Affecting Multiple Endocrine Systems. Harrison's. Principles of Internal Medicine. 10 th. Edition. 1983 McGraw-Hill Book Company.
- Schrier R., Leaf A.. Trastornos Clinicos que Cursan con Poliuria. Tratado de Endocrinologia de Williams. pg 1132 Quinta Edicion. 1984. Editorial Interamericana.
- Shucart W., Carroll H. . Fluid and Electrolyte Problems in Neurosurgical Patients. Contemporary Neurosurgery. Volume 3, Number 9 . 1981.
- Spillane J.D. An Atlas of Clinical Neurology. pg. 66, 67, 285, 291. Oxford University Press. 1968
- Syvertsen A., Haughton V., Williams A., Cusick J. The Computed Tomographic Appearance of the Normal Pituitary Gland and Pituitary Microadenomas. Radiology 133: 385 - 391,

Tonnis W.. Neoplasias de la region quiasmatica, en Cirugia, Tomo III. Ed. Kirschner y Nordmann. Editorial Labor, S.A. Barcelona, 1950

Watts Nelson, Clark Richard 1985 Endocrinological Testing in Patients with Pituitary Tumors. Contemporary Neurosurgery. Volume 7 Number 17 Pg 1

Whitaker S. y colaboradores. Fluid balance and secretion of antidiuretic hormone following transsphenoidal pituitary surgery. Journal of Neurosurgery. September 1985. Volume 63, Number 3.

Zervas T.. Stereotaxic Hypophysectomy. Current Techniques in Operative Neurosurgery. pg 181 - 186. Schmidek and Sweet, Editors. Grune & Stratton, Inc. 1977



## **DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN**

Yo, **Martínez Neira David Gilberto**, con C.C: # **0908095243** autor del trabajo de titulación: “**Tumores Hipofisis Consideraciones Clínicas y Terapéuticas**”, previo a la obtención del grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 15 de diciembre del 1986

f. \_\_\_\_\_  
**Martínez Neira David Gilberto**  
C.C: # **0908095243**

## **REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA**

### **FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN**

<b>TÍTULO Y SUBTÍTULO:</b>	Tumores Hipofisis Consideraciones Clínicas y Terapéuticas		
<b>AUTOR(ES)</b> (apellidos/nombres):	Martínez Neira David Gilberto		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b> (apellidos/nombres):	Ferretti Robles Carlos		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Facultad de Ciencias Medicas		
<b>CARRERA:</b>	Medicina		
<b>TITULO OBTENIDO:</b>	Doctor en Medicina Y cirugía		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	15 de diciembre de 1986	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	147
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Medicina Interna, oncología, clínica.		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Síndrome, adenomas hipofisarios, Neoplasmas, Endocrinología.		
<b>RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):</b> Este trabajo pretende exponer consideraciones generales de importancia, obtenidas en nuestro medio, de la revisión de una serie de 18 pacientes portadores de adenomas hipofisarios, diagnosticados por los servicios de Neurocirugía y Endocrinología del Hospital Luis Vernaza, abarca el lapso de tiempo comprendido entre enero de 1977 y el 15 de diciembre de 1986. Durante estos 10 años se diagnosticaron 120 tumores intracraneales, de los cuales el 15% fueron tumores de hipófisis. Así pues, las tumoraciones hipofisarias no son un hallazgo frecuente, pero tampoco raro, sin embargo, de que podría opinarse que es materia de interés exclusivo de los endocrinólogos y neurocirujanos, resulta que los pacientes acuden a esos especialistas en última instancia pues primero suelen consultar con el médico general, con el oftalmólogo, con el ginecólogo, por tanto, ellos son quienes poseen la responsabilidad de detectar un signo o síntoma que sugiere tumor Pituitario. Las estadísticas mundiales indican que de 100 pacientes con tumor intracraneal en 7 será un adenoma hipofisario, el cual puede manifestarse con un cuadro endocrino, con signos y síntomas de compresión de las estructuras vecinas o una combinación de estos. Por lo tanto, el cuadro el clínico dependerá de que el tumor posea o no actividad endocrina y de su tamaño, ya sea un microadenoma, un macroadenoma o un adenoma gigante.			
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593995115739	<b>E-mail:</b> davidmartinezneira@gmail.com	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:</b>	<b>Nombre:</b> Dr. Vásquez Cedeño Diego Antonio		
	<b>Teléfono:</b> 0982742221		
	<b>E-mail:</b> diegovasquez@gmail.com		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			