

Acromegalia

Tratamiento de la acromegalia

Tratamiento quirúrgico: técnicas, indicaciones, resultados y complicaciones

J. GARCÍA-URÍA Y C. FERNÁNDEZ-MATEOS

Servicio de Neurocirugía. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

En el momento actual, el tratamiento electivo de la acromegalia consiste en la resección quirúrgica del adenoma productor de hormona del crecimiento con conservación de la función hipofisaria. La mayoría de los casos son intervenidos mediante un abordaje transesfenoidal, que puede ser sublabial o intranasal. El endoscopio puede mejorar la visión de algunos aspectos de la resección quirúrgica realizada con un microscopio y es útil como adyuvante de la microcirugía. La resección quirúrgica de un adenoma con técnica endoscópica exclusiva puede presentar serias limitaciones en los campos quirúrgicos con hemorragia, lo que añade riesgo y en ningún caso mejora los resultados endocrinológicos que ofrece la microcirugía. Estos resultados guardan relación con el tamaño del tumor y los criterios de curación utilizados, así como con el tiempo de evolución postoperatoria. En general se puede esperar una remisión de la enfermedad en más del 90% de los casos intervenidos por tumores < 1 cm de diámetro, pero también se puede obtener la remisión de la enfermedad en al menos un 15% de los casos con adenomas invasivos. El porcentaje de complicaciones es bajo, con insuficiencia de la función hipofisaria secundaria al acto quirúrgico en alrededor del 1% de los casos.

Palabras clave: Acromegalia. Microcirugía transesfenoidal. Adenoma.

ABSTRACT

Transsphenoidal microsurgery remains the most valid and widely used method of treating acromegaly. This procedure that has been proved relatively safe, achieves selective adenectomy in a great number of cases and a successful outcome in about 90% of patients with microadenomas. Pituitary insufficiency surgically related in less than 1% of the cases. 90% of all pituitary adenomas can be treated via the transphenoidal approach using different entry sites: sublabial, pernasal, endonasal. The use of endoscopes is very helpful for better visualization within the sphenoid sinus, especially within the sella, but does not seem to improve the final

endocrinological results. Accurate endocrinological diagnosis and early surgical treatment lead to prevent tumor growth and possible focal or general invasion. An other surgical point, is the the prevention of the possibility of pituitary apoplexy rare but life threatening.

Key words: Acromegaly. Transphenoidal microsurgery. Adenoma.

REVISIÓN HISTÓRICA

Los primeros intentos de resección quirúrgica para el tratamiento de tumores de la región selar se realizaron a principios del siglo xx. Schlöffer describió en 1907 un abordaje transnasal realizado —sin luz eléctrica— con el fin de extirpar un adenoma de hipófisis. En 1910, Hirsch realiza un abordaje intranasal para extirpar otro adenoma. Entre 1914 y 1920, Cushing simplificó las sugerencias de Schloffer, Hirsch y Halstead, y estableció las bases técnicas fundamentales del abordaje transnasal transesfenoidal, la mayoría de las cuales siguen vigentes en la actualidad.

La introducción de los aparatos de electrocoagulación permite un control de la hemostasia, que anima a los cirujanos al abordaje de estos tumores por vía intracraneal. Entre 1929 y 1932, Cushing utilizó la vía intracraneal de modo exclusivo. Estas resecciones quirúrgicas precedieron en muchos años al conocimiento de las funciones de la hipófisis. La indicación quirúrgica se basaba en la presencia de grandes masas tumorales, con sintomatología neurológica secundaria a la ocupación de espacio intracraneal, y se consideraba que el abordaje intracraneal permitía un mayor control visual y disminuía el porcentaje postoperatorio de fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR). Con esta intención, Dandy propuso un pequeño colgajo frontotemporal que todavía se emplea en la actualidad.

Sólo Dott, en Edimburgo, se mantuvo fiel a la técnica transesfenoidal y, a través de él, fue recuperada por Guiot en 1960. Este autor introdujo el control radiológico intraoperatorio y comunicó una clara disminución de la morbilidad y la mortalidad con este abordaje facial en relación con el ya universal abordaje intracraneal. En 1970, Hardy propuso la introducción del microscopio quirúrgico y describió la posibilidad de reseccionar tumores de un tamaño < 1 cm, perfectamente identificables y aislados del tejido sano¹.

En los últimos años, la utilización de motores de alta velocidad capaces de perforar el seno esfenoidal ha permitido el abordaje quirúrgico en los casos de silla turca diploica en los que la glándula está rodeada de un bloque de hueso macizo.

Correspondencia: Dr. J. García-Uría.
Servicio de Neurocirugía. Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. Madrid 28035. España.
Correo electrónico: neuromic@telefonica.net

También cabe señalar la aportación que representa el uso del endoscopio quirúrgico, que facilita la visualización de aspectos recónditos de la cavidad selar y amplía, por tanto, las posibilidades del acto quirúrgico. Además, la aportación del sistema de neuronavegación en los casos en los que la referencias anatómicas están ausentes y la realización de una resonancia magnética intraoperatoria ofrecen una nueva frontera para el acceso y el control objetivo e inmediato de los límites de la resección quirúrgica².

TÉCNICA QUIRÚRGICA

En la actualidad, el abordaje transesfenoidal es utilizado en más del 90% de los pacientes tratados por adenoma de hipófisis. Hay distintas variantes, como la que se realiza a través de una incisión sublabial en la mucosa del labio superior y, con disección submucosa intranasal, permite abordar el *rostrum* esfenoidal y la cara anterior de la silla turca. Bien realizada permite respetar la integridad de la mucosa nasal y una mayor amplitud de acceso que facilita la resección de las lesiones intracavernosas. Tiene inconvenientes, como la aparición esporádica de hipostesia en la región del labio superior y en muy raras ocasiones se ha descrito alteraciones dentales. Más fácil resultan los abordajes intranasales, mediante incisiones en la mucosa que cubre el tabique nasal y permiten recuperar la línea media y el *rostrum* del esfenoides de forma similar a la técnica previa. Con la técnica intranasal se recorta el tiempo operatorio y se reducen los problemas técnicos al cirujano, pero la amplitud del campo quirúrgico también disminuye y puede limitar la eficacia del tratamiento. Este punto, en nuestra opinión, resulta evidente en los casos en los que se precisa un campo quirúrgico amplio, como ocurre con los adenomas que invaden un seno cavernoso.

El uso del endoscopio quirúrgico permite visualizar aspectos del campo quirúrgico que pueden escapar a la visión del microscopio y puede ser útil como complemento del microscopio en los abordajes quirúrgicos por vía transesfenoidal. Se ha propuesto un abordaje quirúrgico basado exclusivamente en la técnica endoscópica; los resultados en manos de expertos se aproximan a los que se pueden obtener con microcirugía, pero en ningún caso los superan. La endoscopia presenta serias limitaciones en tumores invasivos de los senos cavernosos y las estructuras óseas, dado que la hemorragia en el campo quirúrgico dificulta la visión. Parece razonable utilizar las ventajas de la técnica microquirúrgica y la endoscopia y combinarlas en los casos en los que sea preciso.

El abordaje intracraneal ha quedado relegado para el tratamiento de tumores con expansiones supraselares y laterales poco accesibles por la vía inferior. En ocasiones, los tumores con una gran expansión supraselar y consistencia fibrosa muy firme se abordan de forma más eficaz por esta vía. En los últimos años se han desarrollado abordajes intracraneales combinados, por vía pterional, transigomática u orbitocigomática, que hacen más amplia la resección del tumor y en las que se han utilizado maniobras intra y extradurales combinadas. Sin embargo, el clásico abordaje subfrontal, unilateral o bilateral, mantiene su vigencia y sigue siendo utilizado en la mayor parte de los casos¹⁻⁵.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. INDICACIONES Y RESULTADOS

En el momento actual, la cirugía es el tratamiento de elección en la mayoría de los adenomas productores de GH.

Los resultados guardan relación con el tamaño y el grado de invasión de la tumoración, así como con los criterios de curación utilizados.

El tamaño de un adenoma de hipófisis es un factor de gran trascendencia para la eficacia del tratamiento quirúrgico. Estos tumores se han dividido de forma arbitraria en microadenomas (diámetro < 10 mm) y macroadenomas (diámetro > 10 mm).

Además, es importante resaltar que el pronóstico es muy diferente en los tumores localizados y los tumores invasivos que infiltran la duramadre y pueden entrar en el seno esfenoidal, e incluso llegan a infiltrar los vasos sanguíneos, los senos venosos o el propio cerebro. En términos generales, hay invasión tumoral focal o extensa en un 30% de los adenomas hipofisarios. En los denominados adenomas gigantes, > 4 cm de diámetro, la frecuencia de invasión aumenta hasta el 100%. Como en otros casos de neoplasias de origen endocrino, la agresividad de los adenomas de la hipófisis resulta difícil de predecir sobre la base de la apariencia histológica, el tamaño o el comportamiento endocrinológico. El mecanismo y el momento en el que un adenoma localizado pasa a ser invasivo es desconocido y con seguridad independiente de su tamaño, y en ello reside una de las razones para realizar una extirpación del tumor tan pronto como sea posible.

En una serie personal de más de 400 acromegálicos intervenidos^{3,6,7} se demuestra una remisión de la enfermedad tras la intervención quirúrgica en porcentajes > 90% en los casos de microadenomas. En macroadenomas no invasivos este porcentaje desciende al 65% y si hay invasión localizada, al 40%. El control de la enfermedad endocrinológica se consigue sólo en un 15% si hay invasión generalizada (fig. 1)³.

Por otra parte, estas series demuestran un porcentaje de recidiva que guarda relación con la concentración de hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) postoperatorios. La obtención de un valor postoperatorio de GH < 2 ng/ml tras una prueba de sobrecarga oral de glucosa con una cifra normal de IGF-I conlleva un riesgo de recidiva del 5,6% en el seguimiento postoperatorio de más de 5 años⁷.

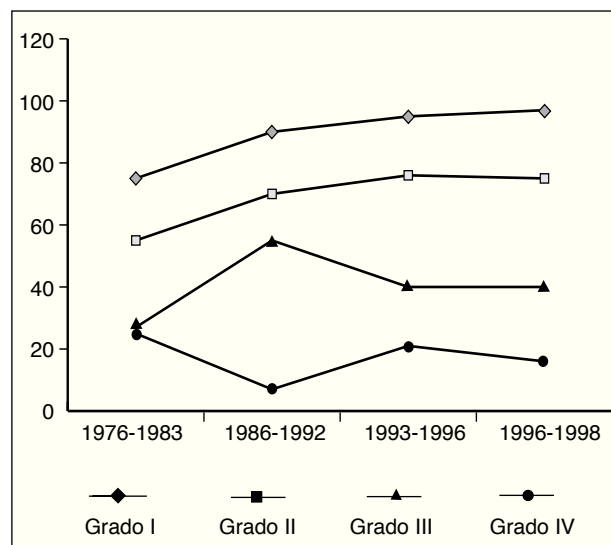


Fig. 1. Acromegalia: resultados quirúrgicos en 400 pacientes. Se recogen los porcentajes de pacientes con valores postoperatorios de hormona de crecimiento basal < 2,5 ng/ml con factor de crecimiento similar a la insulina tipo I normal. Se trata de 4 grupos sucesivos de 100 pacientes intervenidos entre 1976-1986, 1986-1992, 1993-1996 y 1996-1998. En la gráfica se aprecia la diferencia de pronóstico entre los grados I, II, III, y IV de los adenomas y cómo los resultados quirúrgicos van mejorando al aumentar la experiencia del cirujano³.

La experiencia del cirujano permite mejorar progresivamente los resultados del tratamiento microquirúrgico transesfenoidal. Este punto queda demostrado con el análisis comparativo de los resultados en grupos sucesivos de pacientes intervenidos por el mismo cirujano (fig. 1)³.

Un aspecto importante reside en el valor de la reintervención quirúrgica en caso de fracaso del tratamiento quirúrgico. La escasez de series publicadas en las que, además, se ha incluido a pocos pacientes, con un seguimiento corto y el uso de criterios de curación endocrinológicos de valor discutible dificultan una cuantificación realista de los resultados quirúrgicos. Aunque se han publicado resultados satisfactorios para una segunda intervención, en algunas series quirúrgicas se expresa una gran decepción.

Tras revisar nuestra experiencia con pacientes reintervenidos entre los años 1976 y 1995, creemos que el tratamiento quirúrgico es una opción que debe ser considerada en los tumores secretantes de GH ante la aparición de recidiva e incluso ante el fracaso de una primera intervención. La indicación de una reintervención se debe realizar en aquellos casos en los que el tumor resulta visible en la resonancia magnética y se mantiene dentro de unos límites morfológicos que sugieran la posibilidad de una resección tumoral completa. En estas circunstancias, los resultados quirúrgicos, si bien no alcanzan los porcentajes de curación de una primera intervención, permiten una curación inmediata sin pérdida de función en un gran número de casos⁸.

COMPLICACIONES

En el momento actual, los riesgos introducidos por el tratamiento quirúrgico son mínimos. La mortalidad es < 0,2% y la aparición de fistulas de LCR y/o meningitis se produce en alrededor del 1% de los casos intervenidos por grupos quirúrgicos con experiencia^{1,2,6}.

La aparición de insuficiencia funcional secundaria a la intervención en alguno de los ejes hormonales hipofisarios es de aproximadamente del 1% en nuestras series^{3,6}.

DISCUSIÓN

La exéresis microquirúrgica por vía transesfenoidal del adenoma productor de GH se mantiene como la forma de tratamiento más válida y difundida para el tratamiento de la acromegalia. El procedimiento es seguro y consigue una resección selectiva en un gran número de pacientes^{1,2,6}. Los porcentajes de curación endocrinológica guardan relación con los criterios de curación, que han evolucionado durante los últimos años. Actualmente se ha generalizado el concepto de intentar conseguir un valor mínimo de GH < 1 ng/ml tras una prueba de sobrecarga oral de glucosa y un valor normal de IGF-I para la edad y el sexo⁹.

El tratamiento farmacológico con diferentes análogos de la somatostatina ofrece posibilidades de mejorar la clínica del paciente, reducir e incluso normalizar los valores plasmáticos de GH e IGF-I y, en ocasiones, producir una reducción del tamaño del tumor. En los últimos años se han introducido varios tratamientos médicos nuevos con resultados prometedores, como los análogos de la somatostatina de acción prolongada y los antagonistas de los receptores de la GH. En nuestra experiencia con octeótrida y lanreótrida, el porcentaje de la normalización bioquímica guarda clara relación con la concentración basal de GH y se puede conseguir una reducción del tumor en aproximadamente un 60% de los casos, con una reducción media de un 30% del tamaño basal¹⁰. El tratamiento farmacológico no puede considerarse como electivo por sus limitaciones y su alto coste, pero es de gran utilidad

para el tratamiento de rescate por fracaso de la intervención quirúrgica, especialmente en aquellos pacientes en los que el precio de hipofunción hipofisaria que suele producir la radioterapia resulte inaceptable. Por otra parte, se ha especulado con la idea de mejorar los resultados quirúrgicos con la administración de fármacos preoperatorios, pero los resultados de este punto se mantienen elusivos y precisan de una mayor investigación antes de obtener conclusiones definitivas.

COMENTARIO FINAL

Los adenomas hipofisarios se originan en la silla turca y son, por tanto, tumoraciones intracraneales cuyo crecimiento provoca alteraciones en el sistema nervioso central. En los pacientes acromegálicos, el concepto tumoral del adenoma de hipófisis puede quedar enmascarado por las importantes alteraciones clínicas que la acromegalia es capaz de producir en todo el organismo y por las crecientes posibilidades que la terapéutica farmacológica ofrece para modificar, y en ocasiones normalizar, el cuadro endocrinológico. Por ello, no es infrecuente apreciar un celo terapéutico concentrado en la curación del síndrome endocrinológico, con cierta pasividad hacia la masa tumoral y su evolución progresiva. Esto se refleja en controles de evolución a veces demasiado espaciados e incluso inexistentes y en una cierta tendencia por parte de algunos endocrinólogos a posponer o eludir la indicación del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la presencia de un tumor en aparente fase de remisión o con un crecimiento tan lento que pueda resultar inapreciable durante años no descarta su transformación, en un momento difícil de determinar, en un tumor invasivo de estructuras anatómicas vecinas, un riesgo inherente a toda neoplasia. Esta transformación puede que no ocurra en todos los casos e incluso que sea poco frecuente, pero desde luego es constituye una razón para intentar un tratamiento rápido y definitivo, capaz de eliminar una amenaza latente antes de que se manifieste. Este tratamiento no es otro que la extirpación completa de la tumoración que en el momento actual se puede realizar con muy escaso riesgo y, por tanto, está indicada en la mayor parte de los pacientes con un adenoma de la hipófisis productor de acromegalia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss MH, Couldwell WT. Pituitary Surgery. *Neurosurg Clin North Am.* 2003;14:1-180.
2. Fahlbusch R. Pituitary tumors. En: Benes V, editor. *Brain tumor and pediatric neurosurgery*; 2004. p. 39-42.
3. García-Uriá J. Pituitary tumors. *Endocrine assesment. Classification. Surgery.* En: Benes V, Kramaf F, Garfield S, editors. *Brain tumors and pediatric neurosurgery*; 2002. p. 49-51.
4. García-Uriá J, Fernández Mateos C. Adenomas de hipófisis. El papel de la cirugía. En: Tébar FJ, Rodríguez González JM, editores. *Neoplasias endocrinas múltiples.* Barcelona: Edikamed; 2004. p. 67-72.
5. Divitiis E, Cappabianca P. Endoscopic pituitary surgery. *Endo-Press*; 2004. p. 1-61.
6. García-Uriá J, Del Pozo J, Bravo G. Functional treatment of acromegaly by transphenoidal microsurgery. *J Neurosurg.* 1978;49:36-40.
7. García-Uriá J, Lucas T, Cuerda C, Pineda E, Estrada J, Bravo G. Acromegaly: long term results in 300 patients. *J Endocrinol Invest.* 1997;20 Suppl:98-100.
8. García-Uriá J, Lucas T, Estrada J, Pineda E, Ley L, Parajon A. Repeat transphenoidal surgery for acromegaly and Cushing's disease. *Ann Endocrinol.* 2000;58:181-200.
9. Merza Z. Modern treatment of acromegaly. *Postgrad Med J.* 2003; 79:189-94.
10. Lucas T, García-Uriá J, Estrada J, Saucedo G, Cabello A. Treatment of invasive growth hormone pituitary adenomas with long-acting somatostatin analog SMS 201-995 before transphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 1994;81:10-4.