

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

Cirugía transeptoefenoidal en adenomas hipofisarios productores de prolactina

Dr. Omar López Arbolay,¹ Dr. Justo L. González González,¹ Dr. Osmany Morales Sabina¹ y Dr. Nedel Valdés Lorenzo²

Los tumores hipofisarios constituyen entre un 10 y un 15 % de las neoplasias intracraneales (Hung S. Estudios en pacientes con tumores hipofisarios y silla turca vacía primaria. Instituto Superior de Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana. 1993. Tesis Doctoral).¹⁻³ Estos tumores generalmente son adenomas productores o no de algún tipo de hormona.¹⁻⁶

Dentro de los adenomas se considera que los productores de prolactina (PRL), también conocidos como prolactinomas, constituyen aproximadamente un 25 a un 65 % de estas lesiones.^{1,3}

Muchos tratamientos se han utilizado a lo largo de la historia. Se han empleado varios agonistas de la dopamina, tratando siempre de minimizar sus efectos secundarios,²⁻⁹ así como diferentes modalidades de terapia radiante que van desde la clásica cobaltoterapia externa hasta la radiocirugía estereotáxica en cualquiera de sus variantes^{10,11} y el abordaje quirúrgico, que ha evolucionado desde finales del siglo XIX (Marqués A. Cirugía transeptoefenoidal para afecciones de la región selar. Instituto Superior de Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana. 1995. Tesis de Grado).^{1,12,13} Así, la elección del tratamiento debe individualizarse y muchas veces se utiliza la terapia combinada.

En sus inicios, el abordaje quirúrgico fue exclusivamente intracraneal. Posteriormente comenzaron a utilizarse las vías extracraneales, pero con poco éxito por la escasa visibilidad y la alta tasa de complicaciones que presentaban. A pesar de esto tuvo sus defensores, y mucho más después del advenimiento de la era antibiótica, la introducción del fluoroscopio en el acto operatorio por *Guiot* y del microscopio quirúrgico por *Hardy* (Marqués A. Cirugía transeptoefenoidal para afecciones de la región selar. Instituto Superior de Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana, 1995. Tesis de Grado).^{1,13}

En la actualidad los abordajes transeptoefenoidales tienen gran aceptación para tratar lesiones selares.¹⁴ Se buscan nuevos aditamentos para mejorar la visión de un área tan restringida y compleja y se ha introducido el apoyo endoscópico, el cual en ocasiones ha logrado reemplazar, incluso, al microscopio.¹⁵ En nuestros días se utilizan indistintamente ambas vías, cada una de ellas con indicaciones precisas.^{13,16,17}

En Cuba la historia de los abordajes extracraneales se remonta a la década de los 60, cuando el Dr. Díaz empleó una vía transantroesfenoidal a la región selar. Posteriormente el Dr. Junco utilizó la vía transeptoefenoidal (TSE), la cual fue introducida en nuestro servicio en 1983 (Marqués A. Cirugía transeptoefenoidal para afecciones de la región selar. Instituto Superior de Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana. 1995. Tesis de Grado).

El tratamiento actual de los prolactinomas como consenso internacional es con los agonistas dopaminérgicos, los cuales llegan a solucionar hasta el 90 % de todos los casos, tanto en los macro como en los microprolactinomas.

Para algunos autores está indicado comenzar con los agonistas de la dopamina, con lo cual se logra reducción de la hiperprolactinemia, el tamaño tumoral y en ocasiones hasta la desaparición del tumor.^{6,16} Otros, sin embargo, prefieren operar por vía transesfenoidal con vista a extirpar radicalmente el adenoma, mientras señalan la dificultad quirúrgica adicional (fibrosis) que entraña el uso previo de la bromocriptina (agonista dopaminérgico más utilizado en nuestro país).¹⁷ Existe consenso general en cuanto a la poca utilidad que ofrece la radioterapia para la curación de estos pacientes como único método terapéutico.¹⁰

Por la frecuencia del prolactinoma y los trastornos endocrinos que provoca nos decidimos a realizar un estudio retrospectivo de los pacientes operados por esta causa en el servicio de Neurocirugía de nuestro Hospital, entre enero de 1996 y diciembre de 2003.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y lineal, en 63 pacientes con adenomas hipofisarios productores de prolactina, intervenidos mediante abordaje transeptoefenoidal en el servicio de Neurocirugía del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", desde enero de 1996 a diciembre de 2003. En todos los casos se realizó examen clínico y estudio hormonal, neurooftalmológico e imagenológico completo. Se analizaron edad, sexo, cuadro clínico, tamaño de las lesiones, niveles hormonales, complicaciones y evolución posoperatoria.

Se consideró como portador de adenoma secretor de prolactina a todo paciente que cumpliera los siguientes criterios:

1. Manifestaciones clínicas compatibles con adenoma secretor de prolactina.
2. Prolactina igual o mayor de 100 ng/mL (3 200 mU/L).
3. Tomografía axial computadorizada (TAC) endovenosa con imagen compatible con adenoma hipofisario.
4. Inmunohistoquímica compatible con adenoma hipofisario productor de prolactina.

Las variables estudiadas se operacionalizaron de la siguiente forma: la edad en años cumplidos y el sexo en femenino y masculino. En cuanto a los síntomas se tomó en cuenta el síntoma o signo referido por el

paciente y que motivó la primera consulta. Mediante TAC se clasificaron las lesiones en microadenomas cuando medían menos de 10 mm y en macroadenomas si eran mayores de 10 mm. La evaluación hormonal de las lesiones pre y posoperatorias se realizó por técnicas de inmunoensayo, lo que permitió obtener normoprolactinemia cuando la prolactina fue inferior a 20 ng/mL (640 mU/L), hiperprolactinemia no tumoral cuando hubo cifras por encima de las antes mencionada e inferiores a 100 ng/mL (3 200 mU/L) e hiperprolactinemia tumoral cuando las cifras estuvieron por encima de 100 ng/mL (3 200 mU/L). La evolución posoperatoria de los síntomas se realizó en la consulta de seguimiento a los 3 y 6 meses de operados, los que se comportaron de manera igual, mejor o peor, en dependencia de lo referido por el paciente. En cuanto a los trastornos visuales, estos se evaluaron de igual manera, pero teniendo en cuenta la perimétrica estática computadorizada. Se consideró como mejoría de la hiperprolactinemia cuando esta disminuyó a valores no tumorales (menos de 100 ng/mL) y prolactinomas con criterio quirúrgico los siguientes:

1. Microadenomas productores de prolactina con fallo al tratamiento médico o intolerancia a los agonistas dopaminérgicos.
2. Macroadenomas productores de prolactina.

Se empleó la técnica microquirúrgica sublabial transeptal transesfenoidal que proporcionó un acceso rápido y seguro a la silla turca.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos mediante encuesta confeccionada al efecto. Se emplearon tablas de 2 entradas para evaluar asociación entre variables. Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS/PC.

Resultados

Se operaron 63 pacientes portadores de adenomas secretores de prolactina, por vía transeptoefenoidal. El rango de edad varió entre 17 y 62 años y el 82 % de los pacientes se encontraban en la tercera, cuarta y quinta décadas de la vida, con predominio entre los 20 y 29 años de edad (36 %). Se encontró un franco predominio del sexo femenino: 54 pacientes (86 %), con una relación de 6:1.

Los síntomas principales que motivaron la asistencia al facultativo fueron la asociación de amenorrea - galactorrea en 22 pacientes (35 %), la cefalea en 18 (29,0) y con menor frecuencia las alteraciones visuales en 7 casos, la galactorrea aislada y los trastornos menstruales aislados (5 casos cada uno) y la disfunción sexual eréctil en 2 hombres de los 9 que participaron en el estudio, mientras 4 mujeres con menstruaciones normales fueron remitidas a la consulta de infertilidad y esta fue la principal causa de la consulta.

Al analizar el cuadro clínico completo que presentaba cada paciente, encontramos que la cefalea fue el síntoma más frecuente (70 %), seguida por los trastornos menstruales de cualquier tipo (65,0), la galactorrea (43,0) y los trastornos visuales campimétricos del tipo de hemianopsia heterónima bitemporal de grado variable (26,0). La disfunción sexual eréctil se presentó en solo 2 casos y la

infertilidad con menstruaciones normales en 4 (tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad

| Manifestaciones clínicas | No. de pacientes | % |
|--|------------------|----|
| Cefalea | 44 | 70 |
| Trastornos menstruales | 41 | 65 |
| Galactorrea | 27 | 43 |
| Trastornos visuales campimétricos | 26 | 41 |
| Disfunción sexual eréctil | 2 | 3 |
| Infertilidad con menstruaciones normales | 4 | 6 |
| Hipopituitarismo | 1 | 2 |

Fuente: Expedientes clínicos.

Se operaron 32 microadenomas (51 %) y 31 macroadenomas (49,0). En las consultas de seguimiento se constató que la cefalea había mejorado en el 82 % de los pacientes que la presentaban, los trastornos visuales campimétricos en el 69, la galactorrea en el 63 y los trastornos menstruales en el 54 (tabla 2).

Tabla 2. Evolución de los principales síntomas de la enfermedad

| Síntomas | Total | Mejor | Igual | Peor | % de mejoría |
|------------------------|-------|-------|-------|------|--------------|
| Cefalea | 44 | 36 | 7 | 1 | 82 |
| Trastornos visuales | 26 | 18 | 7 | 1 | 69 |
| Galactorrea | 27 | 17 | 10 | 0 | 63 |
| Trastornos menstruales | 41 | 22 | 19 | 0 | 54 |

Fuente: Expedientes clínicos.

Las complicaciones posquirúrgicas más frecuentes fueron la diabetes insípida transitoria, que se presentó en 11 casos (17 %); 3 pacientes presentaron fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR), que resolvieron con tratamiento conservador, 2 tuvieron sinequias de la mucosa nasal y en 1 se presentó epistaxis posoperatoria (tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones quirúrgicas

| Complicaciones | No. | % |
|------------------------------------|-----|------|
| Fístula de líquido cefalorraquídeo | 3 | 4,8 |
| Diabetes insípida | 11 | 17,5 |
| Epistaxis | 1 | 1,6 |
| Sinequias mucosa nasal | 2 | 3,2 |

Fuente: Expedientes clínicos.

En las consultas de seguimiento en el posoperatorio se constató que las cifras de prolactina se redujeron a valores no tumorales en el 79,4 % de los enfermos (50 pacientes) con un índice superior para los microadenomas: 29 casos (90,6 %) que para los macroadenomas: (67,7 %) con 21 casos (tabla 4).

Tabla 4: Niveles de prolactina en posoperatorios y tamaño de la lesión

| Niveles posoperatorios de PRL | Microadenomas n=32 (50,8 %) | | Macroadenomas n=31 (49,2 %) | | Total n=63 | |
|---|--------------------------------|------|--------------------------------|------|------------|------|
| | No. | % | No. | % | No. | % |
| Niveles no tumorales (PRL<100 ng/mL) | 29 | 90,6 | 21 | 67,7 | 50 | 79,4 |
| Niveles tumorales (PRL>100 ng/mL) | 3 | 9,4 | 10 | 32,3 | 13 | 20,6 |

Fuente: Expedientes clínicos e historias ambulatorias.

Discusión

Tal y como lo reportan la mayoría de los autores, en nuestra serie predominaron los pacientes del sexo femenino en edad fértil.^{4,12,13,16-20}

Generalmente son la galactorrea asociada a trastornos menstruales en las mujeres y las disfunciones sexuales en los hombres las causas más frecuentes que motivan la consulta de nuestros pacientes. Lo mismo observó *Otten*,²⁰ quien plantea que la amenorrea en mujeres y la impotencia en hombres son los motivos de consulta más comunes. *Beresin*¹⁸ encontró que el 85 % de 53 hombres con prolactinoma

ingresó con disminución de la función sexual.

En nuestro medio la TAC ha resultado ser el estudio más utilizado para el diagnóstico del tumor. La relación entre micro y macroadenomas es variable según las series revisadas. Para la mayoría predominan las lesiones menores de 10 mmL,^{10,16} ya que la disfunción endocrina se manifiesta primero que la clínica por aumento del volumen tumoral. Para otros sucede lo contrario y consideran más frecuentes los macroadenomas, sobre todo en hombres.^{18,21}

Somos del criterio de que los microadenomas son mucho más frecuentes que los macroadenomas, pero en nuestro estudio hemos tenido una cantidad similar de cada uno, simplemente porque son pocos los microadenomas que llegan a tener criterio quirúrgico por ser tratados exitosamente con agonistas de la dopamina (a diferencia de los macroadenomas). Nuestro trabajo no es un estudio epidemiológico de todos los casos con adenomas secretores de prolactina, sino que solo se incluyen pacientes operados donde los microadenomas incluidos han sido por fallo o intolerancia del tratamiento medicamentoso.

Se han reportado numerosas complicaciones tras la cirugía transeptoefenoidal. En el posoperatorio la diabetes insípida fue la complicación más frecuente, generalmente transitoria.

Algunas publicaciones se refieren a la recurrencia tumoral, hecho que todavía no hemos evaluado. A tal efecto, algunos recomiendan el tratamiento médico como primera opción, pues se obtienen similares resultados sin complicaciones propias del acto quirúrgico, aún en macroadenomas.^{2,15, 18,20-23}

En cuanto a la tasa de mortalidad quirúrgica, en la actualidad se reporta que es muy baja. En muchas ocasiones tiene relación con la experiencia previa del cirujano. Muchos (entre ellos nosotros) no han tenido ningún fallecido.^{18,22,23}

*Giovanelli*¹⁶ tuvo en 1 000 pacientes operados un 1,6 % de fallecidos entre 1970 y 1980, y solo un 0,5 entre 1981 y 1994.

La mejoría de la hiperprolactinemia es variable después del tratamiento quirúrgico. Para algunos la reducción hormonal se logra mejor con los agonistas de la dopamina.^{2,18} Nosotros también utilizamos el tratamiento médico como primera opción y dejamos siempre el quirúrgico para aquellos pacientes con macroadenomas (a quienes les indicamos tratamiento médico unas semanas antes de la cirugía) y para microadenomas sin respuesta o intolerancia al tratamiento médico. *Soule*²¹ reportó un 45,5 % de normoprolactinemia posoperatoria, mientras que *Feigenbaum*²² encontró recurrencia de la hiperprolactinemia en el 47 % de sus casos. No obstante, para *Massoud*²³ el 90 % (58 pacientes) tenían una prolactina normal después de la cirugía. En nuestra serie los valores de prolactina bajaron a valores no tumorales en el 90,6 de los microadenomas (29 casos) y en el 67,7 de los macroadenomas (21 casos), aunque no siempre descendieron a cifras completamente normales, lo cual pensamos que sea por efectos del tallo hipofisario.

El índice de curación de los pacientes también tiene sus variaciones. Varias series estudiadas reportan

entre un 46 y un 87 %, el cual es siempre mejor en casos con microadenomas.^{15,20,23}

Son conocidas las ventajas y las indicaciones del tratamiento médico para estos adenomas hipofisarios, pero parece ser que una vez que estos tengan indicación quirúrgica lo más racional actualmente parece ser la combinación de la cirugía con otras modalidades terapéuticas (tratamiento médico y/o radiante), previa valoración individual de cada paciente.¹⁴

Las pocas complicaciones y los resultados mostrados en el presente estudio avalan el abordaje transeptoefenoidal en nuestro medio como un método de tratamiento útil y confiable para los adenomas productores de prolactina con criterio quirúrgico.

Referencias bibliográficas

1. Jane JA, Laws ER. The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3093 cases. *J Am Coll Surg* 2000;193:651-9.
2. Lubke D, Saeger W. Carcinomas of the pituitary: Definition and review of the literature. *Gen Diagn Pathol* 1995;141:81-92.
3. Tomita T, Gates E. Pituitary adenomas and granular cell tumors: incidence, cell type and location of tumor in 100 pituitary glands at autopsy. *Am J Clin Pathol* 1999;111:817-25.
4. Beauchesne P, Trouillas J, Barral F, Brunon J. Gonadotropic pituitary carcinoma. Case report. *Neurosurgery* 1995;37(4):810-6.
5. Saeger W, Bosse V, Pflingst E. Prolactin producing hypophyseal carcinoma. Case report of an extremely rare metastatic tumor. *Pathologe* 1995;16(5):354-8.
6. Wang CJ, Hwang SL. Surgical management of TSH-secreting pituitary adenomas. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1996;12(10):590-4.
7. Chanson P. Medical treatment of pituitary adenoma. *Rev Prat* 1996;46(12):1509-13.
8. Kamel N, Vysal AR, Cesur V, Erdogan G, Baskal N. Normal growth and pubertal development during bromocriptine therapy in two patients with prolactinoma. *J Endocr* 1995;42(4):581-6.
9. Vázquez JE, Vázquez E. Tratamiento de los estados hiperprolactinémicos con lisurida en un estudio simple abierto. *Ginec Obstet Méx* 1991;59:202-5.
10. Motti ED, Losa M, Pieralli S. Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Metabolism* 1996;45(8 Suppl 1):111-4.
11. Sheline GE, Wara VM. Radiation therapy of pituitary tumors. In: Youmans JR. *Neurological Surgery*. Philadelphia; WB Saunders;1990.p.3499-503.
12. Cawley C, Tindall G. Transsphenoidal surgery: operative techniques. En: Krisht A, Tindall A, eds. *Pituitary disorders: comprehensive management*. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins 1999:349-59.
13. Pardal E. Técnicas quirúrgicas. En: *Cirugía de la hipófisis y la región selar*. Buenos Aires: López Libreros. Editores;1984.p.161-79.
14. Greenberg MS. Tumor. *Handbook of Neurosurgery*. New York: Greenberg Graphics Inc 2001:386-495.
15. Sethi DS, Pillay PK. Endoscopic management of lesions of the sella turcica. *J Laryngol Otol*

- 1995;109(10):956-62.
16. Giovanelli M, Losa M, Mortini P. Surgical therapy of pituitary adenomas. *Metabolism* 1996;45(8 Suppl 1):115-6.
 17. Yasargil MG. Transcranial surgery for large pituitary adenomas. En: *Microneurosurgery of CNS Tumors*. New York: Thieme Medical Publisher Inc 1996.p.200-4.
 18. Beresin M, Shimon I, Madani M. Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinomas). *J Endocrinol Invest* 1995;18(6):436-41.
 19. Tindall GT, Barrow DL. Tumors of the sellar and parasellar area in adults. In: Youmans JR. *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders 1990.p.3447-93.
 20. Otten P, Rilliet B, Reverdin A, Demierre B, Berney J. Pituitary adenoma secreting prolactin. Results of their surgical treatment. *Neurochirurgie* 1996;42(1):44-52.
 21. Soule SG, Farhi J, Conway GS, Jacobs HS, Powell M. The outcome of hypophysectomy for prolactinomas in the era of dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol Oxf* 1996;44(6):711-6.
 22. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB. Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin secreting pituitary adenoma in women: Long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1711-9.
 23. Massoud F, Serri O, Hardy J, Somma M, Beauregard H. Transsphenoidal adenomectomy for microprolactinoma: 10 to 20 years of follow-up. *Surg Neurol* 1996;45(4):341-6.

Recibido: 13 de enero de 2005. Aprobado: 25 de abril de 2005.

Dr. *Omar López Arbolay*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro 701, Centro Habana, Ciudad de La Habana. Cuba. Email: arbolay@infomed.sld.cu

¹ **Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Neurocirugía.**

² **Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Endocrinología.**