Localizador web
Artículo 81.351

Editorial

¿Qué papel le corresponde a la cirugía en el tratamiento de los prolactinomas?

C. DEL POZO

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes y representan alrededor del 40% del total de estos tumores. La sintomatología que producen se relaciona con el exceso de producción de prolactina y lo más habitual es que se manifieste en forma de amenorrea y/o galactorrea en la mujer, disfunción eréctil en el varón y disminución de la libido e infertilidad en ambos sexos. Además, en los macroprolactinomas (tumores de tamaño superior a 10 mm) pueden aparecer síntomas debidos a su efecto masa, especialmente cefalea y alteraciones visuales por distorsión del quiasma óptico[1].

El tratamiento de los prolactinomas persigue 2 objetivos: por una parte, normalizar la concentración de prolactina y, por otra, controlar el crecimiento tumoral. Para ello disponemos de fármacos agonistas dopaminérgicos y de la cirugía, mientras que la radioterapia queda relegada para los casos infrecuentes que no respondan a las medidas anteriores.

Debido a que la terapia dopaminérgica es muy eficaz tanto para reducir las concentraciones de prolactina y, en consecuencia, revertir la sintomatología clínica, como también para disminuir el tamaño de la lesión, se considera el tratamiento de primera línea en los prolactinomas. Sin embargo, existen algunos aspectos que cabe considerar en relación con el tratamiento farmacológico que pueden limitar su uso.

En primer lugar, es preciso que sea continuado de por vida o, al menos, a muy largo plazo. Es cierto que en los microadenomas, dado que la posibilidad de crecimiento a macroadenoma es remota, podría prescindirse del tratamiento en determinadas circunstancias, y que tanto en los micro como en los macroprolactinomas existe un porcentaje de pacientes a los que, después de varios años de tratamiento, éste puede llegar a retirarse, y se mantienen con concentraciones de prolactina normales, sin que se observe recrecimiento tumoral[2]. En cualquier caso, el tratamiento es necesariamente prolongado, con el consiguiente factor añadido de su cumplimiento, que puede llegar a ser un verdadero problema en algunos pacientes.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta es el de los efectos secundarios. Aunque los fármacos dopaminérgicos de aparición más reciente, como la cabergolina y la quinagolida, además de mejorar la posología, han supuesto una disminución considerable de efectos adversos en relación con la bromocriptina, todavía existe un porcentaje de pacientes que no toleran la medicación y en quienes es obligada su retirada.

Un tercer factor limitante es la posibilidad de que el prolactinoma sea resistente a la terapia dopaminérgica. Aunque no hay uniformidad sobre el término *resistencia*, la mayoría de autores la definen como una falta de normalización de las concentraciones de prolactina y/o una falta de reducción del tamaño tumoral bajo tratamiento con fármacos dopaminérgicos[3]. No obstante, aunque se cumplan estos criterios, la enfermedad puede considerarse controlada si se consigue disminuir la prolactina a concentraciones que induzcan desaparición de la sintomatología asociada a la hiperprolactinemia y, en ausencia de síntomas compresivos, una estabilización de la lesión[4].

Los aspectos anteriormente comentados hacen que, en ocasiones, ante el fracaso del tratamiento médico deba plantearse la cirugía.

El abordaje transesfenoidal es el que se emplea en la mayoría de casos, y únicamente se precisa una vía transcraneal en algunos macroadenomas con extensión paraselar.

Los principales factores que se deben considerar en relación con la cirugía transesfenoidal son su grado de eficacia en conseguir la curación (entendiendo como tal la normalización de las concentraciones de prolactina) y la morbimortalidad inherente a ésta.

En cuanto a la eficacia, el índice de curación inicial posquirúrgico entre las diferentes series revisadas por Molitch oscila para los microprolactinomas entre el 65 y el 85%, con una media alrededor del 74%, y para los macroprolactinomas del 32%[5].

Algunos autores refieren grados de curación similares entre microprolactinomas y macroprolactinomas

Correspondencia: Dr. C. del Pozo Picó.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Mútua de Terrassa.
Pza. Dr. Robert, 5. 08221 Terrassa. Barcelona. España.
Correo electrónico: endocrinologia@mutuaterrassa.es

Manuscrito recibido el 12-10-2004; aceptado para su publicación el 9-12-2004.

de localización intraselar e indican que la diferencia es sólo manifiestamente evidente cuando se compara con adenomas con extensión extraselar (el 87,5 frente al 27,0%)[6].

Los factores que se han asociado a peores resultados de la cirugía son un mayor tamaño tumoral, concentraciones de prolactina preoperatorias más altas, ser varón, tener una menor edad, la presencia de invasión de los senos cavernosos y la infiltración de la dura[6,7]. Según se desprende de un trabajo de Losa et al, la concentración elevada de prolactina preoperatoria fue el único factor predictivo en un análisis multivariante de fracaso de la cirugía[6]. Por otra parte, el tratamiento con dopaminérgicos antes de la cirugía de los microprolactinomas no parece contribuir a su resultado, como así lo demuestran diversos estudios[6,7], lo que cierra el debate que se había suscitado tras la publicación inicial de Landolt y Osterwalder, en la que se indicaba que la bromocriptina inducía a una fibrosis perivascular y que hacía más dificultosa la extirpación del tumor[8].

Uno de los principales problemas de la cirugía de los prolactinomas es la aparición de recurrencias. Entre las diferentes series existe una gran variabilidad que oscila entre el 0 y el 55%[6], y que podemos situar, como término medio, alrededor del 20%, sin que existan diferencias entre los micro y los macroprolactinomas[5].

El tiempo de aparición de la recurrencia es motivo de discrepancia. En algunos estudios, la media fue superior a los 5 años[7,9], aunque la mayoría la encuentran dentro de los primeros 3 años después de la intervención[5,6].

A largo plazo, la tasa de curación para microprolactinomas, como media del conjunto de las diferentes series, puede ser de alrededor del 58%[5], aunque se ha publicado una amplia serie reciente con un 91% de remisión a los 5 años[10]. Para los macroprolactinomas estos porcentajes se sitúan alrededor del 26%[5]. Así, las posibilidades de curación de los macroprolactinomas son bajas, pero hay que tener en cuenta que con frecuencia la indicación de la cirugía no es conseguir la curación sino reducir la masa tumoral.

Como factores predictores de remisión a largo plazo se han aducido concentraciones de prolactina postoperatorias bajas, una mayor edad y un menor grado de extensión extraselar[7]. Amar et al publican que concentraciones de prolactina inferiores a 10 ng/ml en el primer día del postoperatorio inmediato predicen la remisión a los 5 años en el 100 y el 93% de los micro y los macroprolactinomas, respectivamente; por el contrario, concentraciones de entre 10 y 20 ng/ml indican una gran probabilidad de recurrencia[10].

En cuanto a las complicaciones de la cirugía transesfenoidal, no difieren de las que acontecen con otros tipos de adenomas hipofisarios. Las más frecuentes son la aparición de hipopituitarismo y diabetes insípida[11]. La presencia de complicaciones mayores (pérdida visual, meningitis, parálisis oculomotora, accidente cerebrovascular y licuorrinorea) en microadenomas es baja (0,4%), con una mortalidad del 0,27%. En macroadenomas estas cifras llegan en algunas series al 6,5 y el 0,9%, respectivamente[5]. Sin embargo, series más recientes[6,12] y, en especial aquellas en que se utilizan nuevas técnicas de abordaje transesfenoidal, como la cirugía endoscópica endonasal, señalan un menor porcentaje de complicaciones[13,14].

Por tanto, aunque la cirugía transesfenoidal tiene muy baja mortalidad, la frecuencia de complicaciones, especialmente en macroadenomas, no es despreciable.

De todas formas, tanto los resultados de curación como la morbimortalidad de la cirugía están directamente relacionadas con la experiencia del equipo neuroquirúrgico[11]. Los resultados anteriormente expuestos corresponden a centros especializados, que son los que publican sus series, por lo que conocer la auténtica realidad es tarea imposible, y por lógica peor que la que aquí se ha descrito.

De las revisiones anteriormente citadas se podría deducir que las indicaciones más aceptadas de la cirugía de los prolactinomas son:

1. Resistencia al tratamiento médico, especialmente cuando no revierte la sintomatología clínica, y más aún si persiste el crecimiento tumoral.

2. Intolerancia a la terapia farmacológica. En este caso, aunque la cirugía no llegue a ser curativa reduce el volumen tumoral y, de forma proporcional, las concentraciones de prolactina, lo que puede disminuir la dosis efectiva del fármaco y aumentar su tolerancia[15].

3. Macroprolactinomas con extensión supraselar cuando existe deseo de embarazo. En este caso, una buena opción es la cirugía profiláctica ante la posibilidad de que durante la gestación, al suspender el tratamiento médico, se produzca un crecimiento del tumor, a lo que se añadirá la expansión del tejido hipofisario normal, que puede llegar a afectar las vías ópticas[5]. Una alternativa a la cirugía puede ser mantener el tratamiento médico con bromocriptina durante el embarazo o suspenderlo al tener conocimiento de éste y sólo reiniciarlo si se detectan alteraciones visuales. Ocasionalmente, en esta circunstancia, puede ser necesaria la cirugía durante el embarazo si estos defectos visuales no mejoran[15].

4. Apoplejía tumoral, especialmente si provoca sintomatología neurológica de aparición súbita. Esta situación puede ocurrir de forma espontánea, pero a veces puede deberse a la necrosis hemorrágica del tumor inducida por el tratamiento farmacológico.

5. Macroprolactinomas con extensión extraselar e importante componente quístico, debido a la escasa o nula eficacia del tratamiento médico en reducir el volumen tumoral.

Existen otras indicaciones para la cirugía de los prolactinomas que podrían ser más discutibles:

1. Microprolactinomas: indicación defendida especialmente por neurocirujanos, dado que en este tipo de adenomas el riesgo de complicaciones quirúrgicas es escaso y las posibilidades de curación a largo plazo son altas[6,15,16]. Proponen que se expliquen y se discutan con los pacientes las dos alternativas. Así, tendría cabida la preferencia del paciente que podría elegir entre seguir el tratamiento médico a largo plazo o la alternativa quirúrgica[6,15].

2. La presencia de alteraciones visuales en macroprolactinomas es una clara indicación de cirugía, ya que ésta conseguirá descomprimir el quiasma óptico rápidamente. No obstante, también hay quienes defienden el tratamiento dopaminérgico ya que, en la mayoría de los casos, consigue reducir el tamaño tumoral, y ello empieza a producirse generalmente en los primeros días. Los defensores de esta opción señalan que, si bien la presencia de defectos del campo visual puede llevar a la tentación de operar para recuperar la visión, hay que tener en cuenta que en el momento del diagnóstico las alteraciones visuales detectadas pueden haber estado presentes durante mucho tiempo antes. Esta situación debe diferenciarse de la alteración brusca del campo visual por apoplejía hipofisaria, anteriormente expuesta. En cualquier caso, si se elige esta opción conservadora, debe realizarse un seguimiento estricto y, si a las pocas semanas no se ha producido una mejoría de los defectos visuales y en la resonancia magnética no se aprecia una reducción del tamaño, entonces sí sería recomendable la descompresión quirúrgica[15].

Hasta aquí, hemos intentado dar una visión general de la situación de la cirugía en el tratamiento de los prolactinomas. No podemos dar unas indicaciones generales precisas, puesto que es difícil llegar a un consenso y porque, necesariamente, la toma de decisiones estará muy condicionada por la experiencia del cirujano al que podamos dirigir a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schlechte JA. Prolactinoma. N Engl J Med. 2003;349:2035-41.
2. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Osma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. N Engl J Med. 2003;349:2023-33.
3. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5256-61.
4. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. Pituitary. 2003;6:19-27.
5. Molitch M. Prolactinoma. En: Melmed S, editor. The pituitary. 2nd ed. Malden: Blackwell Science; 2002. p. 455-95.
6. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3180-6.
7. Tyrell JB, Lanborm KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. Neurosurgery. 1999;44: 254-63.
8. Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis and prolactinomas: is it increased by bromocriptine? J Clin Endocrinol Metab. 1984;58:1179-83.
9. Thomson JA, Gray CE, Teasdale GM. Relapse of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery for microprolactinoma: lessons from long-term follow-up. Neurosurgery. 2002;50:36-40.
10. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. J Neurosurg. 2002;97:307-14.
11. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery. 1997;40: 226-36.
12. 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;81:1711-9.
13. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, De Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. J Neurosurg. 2002;97:293-8.
14. Cho DY, Liau WR. Comparison of endonasal endoscopic surgery and sublabial microsurgery for prolactinomas. Surg Neurol. 2002;58:371-6
15. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C. Therapeutic controversy. Management of prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:996-1000.
16. Couldwell WT, Rovit RL, Weiss MH. Role of surgery in the treatment of microprolactinomas. Neurosurg Clin North Am. 2003;14:89-92.