

# Abordaje endonasal endoscópico transesfenoidal en adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento. Resultados preliminares

Carlos Raúl Rangel Morales<sup>1</sup>, Jorge Arturo Santos-Franco<sup>1</sup>, Miguel Antonio Sandoval-Balanzario<sup>1</sup>, Rafael Saavedra-Andrade<sup>2</sup>, Francisco Velázquez-Chávez<sup>3</sup> y Julio César Dávila-Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional «La Raza», Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, D.F.; <sup>2</sup>Servicio de Neurocirugía y <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional «La Raza», México, D.F.

## Resumen

**Introducción:** Ha sido reportado que el abordaje endonasal endoscópico transesfenoidal (AEET) ofrece menor trauma y menor estancia hospitalaria en el manejo general de los adenomas de hipófisis (AH). Hasta ahora no hay series de AEET enfocadas en el manejo específico de la acromegalia. **Objetivo:** Evaluar la seguridad y la efectividad del AEET en acromegalia. **Pacientes y métodos:** Serie prospectiva de casos de pacientes con AH productores de hormona de crecimiento (GH) tratados mediante AEET, con seguimiento de un año. **Resultados:** De noviembre de 2006 a diciembre de 2007 se operaron 19 pacientes: 11 mujeres y 8 hombres acromegálicos. Se realizó resección total en 16 casos (84%) y subtotal en tres (16%). Un caso se complicó con fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) que cedió mediante drenaje espinal. La estancia hospitalaria media fue de 2.5 días. En total, 16 pacientes (84%) mejoraron clínicamente y en tres (16%) no hubo cambios. Dos pacientes tuvieron tumor residual (11%). Los valores postoperatorios de GH fueron < 2.0 ng/dl (radioimmunoassay [RIA]) en 17 casos (89%) y > 2.0 ng/dl en dos (11%). Los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) se normalizaron en 16 casos (84%) y continuaron elevados en tres (16%). Uno de los pacientes cursó con elevación de solamente IGF-1. Los pacientes con tumor residual y valores altos de GH e IGF-1 fueron enviados a radiocirugía. **Conclusiones:** El abordaje endonasal endoscópico transesfenoidal parece ser útil en pacientes con acromegalia, con índice alto de curación entre otros beneficios.

**PALABRAS CLAVE:** Acromegalia. Adenoma de hipófisis. Hormona de crecimiento. Abordaje endonasal endoscópico transesfenoidal.

## Abstract

**Background:** An endoscopic endonasal transsphenoidal approach is reported as less invasive, allowing an earlier discharge. Published series have never focused on its use in acromegalic patients. **Objective:** To assess the effectiveness of an endoscopic endonasal transsphenoidal approach in the management of growth hormone-secreting adenomas. **Patients and methods:** Nineteen consecutively operated patients were assessed with a prospective follow-up of one year. **Results:** Sex ratio was 0.7/1 and gross total removal was obtained in 16 cases (84%), subtotal in three (16%). The only complication was a cerebrospinal fluid leak requiring spinal drainage. The median in-hospital stay was 2.5 days. Sixteen patients experienced clinical improvement (84%) and no changes were observed in three (16%). Residual tumor was seen in two cases (11%). Growth hormone levels < 2 ng/dl were seen in 17 cases (89%) and only two patients (11%) had a level > 2 ng/dl. Insulin-like growth factor-1 levels were normalized in 16 cases (84%) and remained elevated in three patients (16%). One patient presented an isolated elevated level of insulin-like growth factor-1. Patients with residual tumor and elevated growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels underwent complementary radiosurgery. **Conclusions:** The endoscopic endonasal transsphenoidal approach seems to be useful in acromegaly, with a high rate of clinical and biochemical cure among other benefits.

**KEY WORDS:** Acromegaly. Pituitary adenoma. Growth hormone. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach.

### Correspondencia:

Carlos Raúl Rangel Morales  
Servicio de Neurocirugía  
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional «La Raza»  
Seris y Zaachila, s/n. Col. La Raza  
C.P. 02990, México, D.F.  
E-mail: gelran2004@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 23-08-2010

Fecha de aceptación: 27-08-2010

## Introducción

Los adenomas de hipófisis productores de GH constituyen alrededor del 20% de todas las neoplasias hipofisarias y su consecuencia, la acromegalia, se asocia a desórdenes metabólicos severos y alteraciones morfológicas tales como engrosamiento de los huesos de manos, pies y cara, apnea del sueño, hipertensión arterial y diabetes *mellitus*<sup>1-4</sup>. Tiende a acompañarse de una elevada morbimortalidad por sus complicaciones cardiovasculares, con disminución en la expectativa de vida de aproximadamente 10 años y con un alto costo socioeconómico<sup>5-8</sup>. El tratamiento debe disminuir esta morbimortalidad<sup>9-11</sup>. Se considera a la resección quirúrgica como el tratamiento de elección, sin embargo, la terapia hormonal y, sobre todo, la radiocirugía han alcanzado importancia como coadyuvantes de la cirugía y, en casos seleccionados, como tratamientos primarios<sup>12-17</sup>. El objetivo es la reducción y la normalización de los niveles de GH y, sobre todo, del IGF-1 ajustado a la edad, con lo que se consiguen revertir las consecuencias metabólicas y, por consiguiente, la mortalidad.

Desde la popularización del abordaje transnasoesfenoidal (ATNE)<sup>12,18-21</sup>, la resección de AH productores de GH ha llevado a la normalización rápida de los niveles hormonales en 55 a 91% de los casos en diversas series<sup>7,22-38</sup>. A pesar de ser una técnica buena, no está exenta de complicaciones, principalmente en lo que respecta a la integridad estructural y funcional de las fosas nasales<sup>19,20,39</sup>. Desde las publicaciones de Jho y Carrau<sup>40</sup>, y Jho, et al.,<sup>41</sup> además de los trabajos de otros autores, sabemos que el AEET para el manejo del AH es menos traumático, se acompaña de estancia hospitalaria corta y el volumen de resección puede ser similar al ATNE tradicional<sup>40-43</sup>.

El objetivo de este artículo es describir los resultados preliminares de nuestra experiencia en la resección de los AH productores de GH mediante AEET.

## Material y métodos

### Metodología y pacientes

Éste es un estudio prospectivo y descriptivo que incluye a pacientes con acromegalia condicionada por AH y que fueron operados mediante AEET en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades

del Centro Médico Nacional «La Raza» (México). Se pretende mantener este estudio hasta obtener más casos, sin embargo, presentamos resultados preliminares obtenidos durante un año. El objetivo es evaluar la efectividad (porcentaje de curación bioquímica y descompresión de la vía visual) y la seguridad (porcentaje de complicaciones) de la técnica quirúrgica en este tipo específico de lesiones, además de realizar las correcciones apropiadas al protocolo.

### Evaluación preoperatoria

Registramos variables demográficas y clínicas tales como sexo, edad y tiempo de evolución de los síntomas, evaluación neurooftalmológica mediante campimetría de Goldman para determinar el estado del campo visual en todos los pacientes.

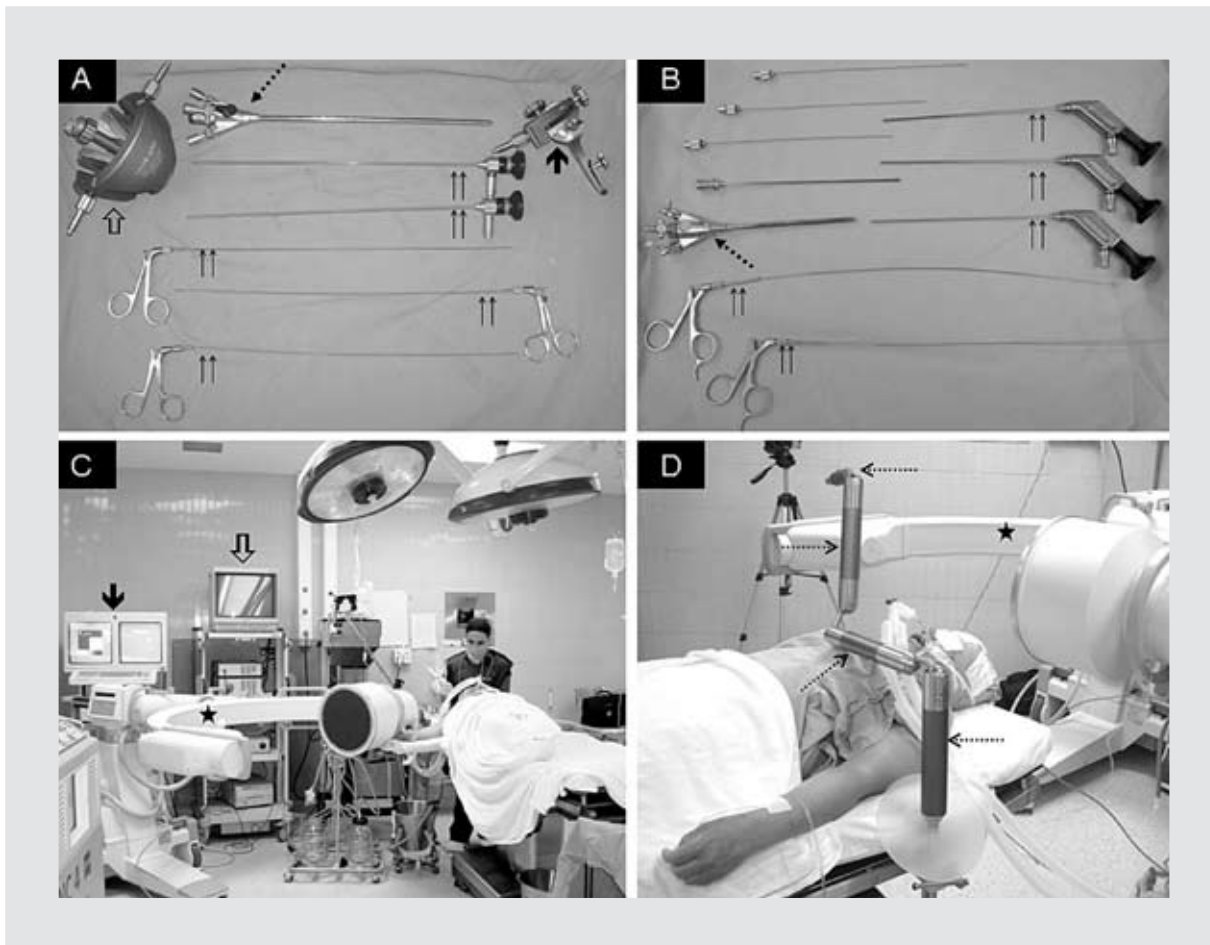
Los pacientes fueron evaluados mediante imagen de resonancia magnética (RM), en la que valoramos tamaño y extensión de los adenomas. En este sentido, determinamos las lesiones como micro o macroadenomas y en intraselares puras o con extensión extraselar (seno cavernoso, supraselar, paraselar, etc.).

A través del laboratorio se determinaron los niveles de GH y IGF-1 en todos los pacientes. Tomamos como criterio de curación los valores integrados de GH en 24 horas < 2.5 ng/l y los valores de IGF-1 igual o menores a lo esperado luego de su ajuste para edad y sexo. En la década de 1980, los niveles de GH por debajo de 10 mg/l se consideraban como criterio de mejoría, sin embargo, con el tiempo se fueron ajustando y considerando niveles menores a 2 mg/l por prueba de tolerancia a la glucosa como parámetro de normalización. Dimaraki Melmed, et al. recientemente describieron que resultados de GH < 1 ng/dl luego de la prueba de tolerancia a la glucosa y < 2.5 ng/dl por RIA se asocian con una expectativa de vida normal<sup>44</sup>.

Además, registramos los antecedentes terapéuticos farmacológicos o quirúrgicos.

### Manejo quirúrgico

Los pacientes fueron tratados mediante AEET guiado por fluoroscopia con la técnica descrita por Jho y Carrau<sup>40</sup>, y Jho, et al.<sup>41</sup>. El endoscopio utilizado es uno rígido con lentes de 0, 30 y 90 grados (Wolf, Knittlingen, Alemania y Esculap, Tuttlingen, Alemania)



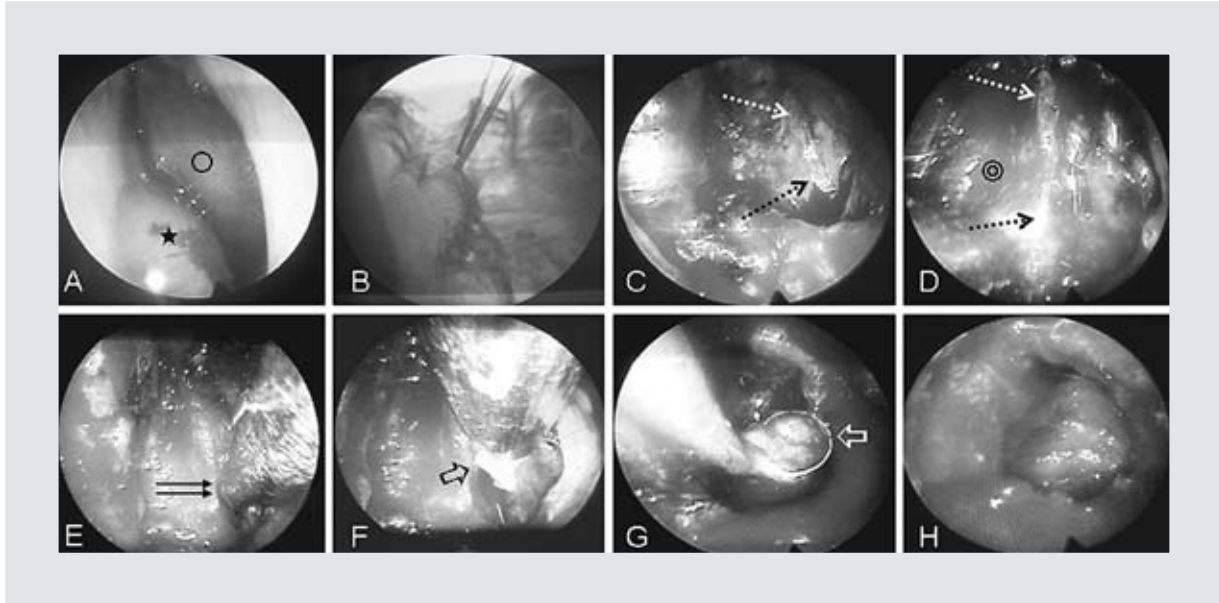
**Figura 1. A y B:** sistemas de endoscopia utilizados en nuestra institución, Aesculap (Tuttlingen Alemania) (A) y Wolf, (Knittlingen, Alemania) (B). Se pueden apreciar la camisa con entrada para el video, irrigación y succión (flechas punteadas), lentes de diversos ángulos (flechas dobles) y un juego de pinzas y unas tijeras (flechas triples). Estas últimas raramente son utilizadas en la cirugía de hipófisis. En la imagen A también se encuentran los sistemas de eje (Neuropilot, Aesculap, Tuttlingen, Alemania) (flecha hueca y flecha llena). En la cirugía de hipófisis se utiliza el sistema de eje señalado con la flecha llena. **C:** sala quirúrgica adecuada para la cirugía endoscópica de hipófisis, donde destacan el fluoroscopia (estrella) con sus monitores (flecha llena) y la consola con el sistema de vídeo y fuente de luz para el endoscopio. **D:** el sistema del endoscopio se fija en un brazo neumático articulado (Unitrac, Aesculap, Tuttlingen, Alemania) (flechas punteadas). La figura es solamente demostrativa, ya que debe instalarse estéril una vez que se colocan los campos sobre el paciente. En este panel se aprecia también el arco fluoroscópico (estrella).

sujeto en un sistema de eje (Neuropilot, Esculap, Tuttlingen, Alemania) y montado a su vez sobre un brazo neumático (Unitrac, Esculap, Tuttlingen, Alemania) (Fig. 1). Bajo asistencia del endoscopio se aborda a través de la nariz derecha hasta localizar el cornete superior y el *rostrum* esfenoidal (Fig. 2). Inmediatamente se electrocoagula la mucosa nasal y se luxa el cartílago del *septum*. Luego se retira el *rostrum* esfenoidal para exponer el seno esfenoidal del que se libera la mucosa para después morcelar el piso selar hasta acceder a la duramadre, la que se incide hasta acceder a la neoplasia. Luego se realiza la resección del tumor bajo visión endoscópica

(Fig. 2). Una vez finalizada la resección, se hace hemostasia con Gelfoam® y electrocoagulación bipolar. En cuatro (21%) pacientes se utilizó taponamiento de fosas nasales.

### Seguimiento postoperatorio

Aunque el seguimiento fue de 1, 3 y 12 meses, en este estudio destacamos solamente los elementos clínicos obtenidos de la evaluación al año, tiempo de seguimiento que muchos autores consideran como mínimo para la evaluación de la acromegalia. Valoramos básicamente tres aspectos:



**Figura 2.** A: Imágenes endoscópicas durante la cirugía endonasal. Uno de los primeros pasos es la identificación de los cornetes superior (círculo) y medio (estrella) cubiertos por la mucosa nasal. B: La imagen obtenida por fluoroscopia muestra la adecuada posición sobre el rostrum esfenoidal. C y D: Luego de luxar el septum esfenoidal, se puede observar claramente el rostrum esfenoidal, del que se retira la mucosa que lo cubre. La identificación de la línea media en el rostrum esfenoidal (flechas punteadas) es fundamental para evitar paso inadvertido hacia el piso medio craneal y evitar la lesión del seno cavernoso y sus componentes. E y F: El ostium esfenoidal y su pared adyacente (diana en D) son otras marcas anatómicas útiles para el adecuado acceso hacia el seno esfenoidal (flechas dobles en E), del que se retira la mucosa (flecha hueca en F). G: Luego de cortar el piso de la silla turca y la durotomía, se inicia la resección del tumor mediante disectores y cucharillas (flecha hueca). H: Una vez realizada la resección, se verifica la hemostasia y se rellena el seno esfenoidal con esponja hemostática o tejido adiposo.

- Clínico: campimetría visual; síntomas tales como fatiga, debilidad muscular etc.; signos tales como la medición de las partes acras y de la tensión arterial.
- Laboratorio mediante determinación plasmática de los niveles de GH e IGF-1. Se determinó como remisión bioquímica, de acuerdo con Melmed, et al., a niveles de GH basal de < 2.5 ng/dl y niveles normales de IGF-1 ajustado a la edad<sup>7,9</sup>.
- Imagen de RM obtenida al mes del tratamiento.

## Resultados

Durante el periodo de selección se operaron 1,200 pacientes en el Servicio de Neurocirugía del Centro Médico Nacional «La Raza»; de ellos, 100 (8%) fueron portadores de AH, de los cuales 10 fueron intervenidos mediante abordaje transcraneal, 40 mediante ATNE y 50 a través de AEET. De los últimos casos, 19 fueron acromegálicos: 11 mujeres (58%) y 8 hombres (42%). La edad media fue de 52 años (R: 34-69). En la tabla 1 de detallan los datos epidemiológicos.

## Evaluación preoperatoria

Siete casos (37%) debutaron clínicamente un año antes de la cirugía, siete (37%) entre 1-5 años y cinco pacientes (26%) con una evolución mayor a cinco años (Tabla 1). A este último grupo pertenece un paciente con una evolución de 18 años. Se determinó déficit campimétrico en cinco pacientes (26%), tres de ellos (16%) con un año de evolución, uno (5%) con tres años y uno (5%) con más de cinco años.

La resonancia magnética mostró un tumor exclusivamente intraselar en 16 pacientes (84%), mientras que dos casos (11%) presentaron extensión supraselar y en uno (5%) se observó extensión hacia el seno cavernoso derecho.

Cuatro pacientes (21%) no tuvieron ningún tratamiento previo, mientras que en 14 (74%) se había implementado alguna terapia farmacológica (octreotida en cinco casos y cabergolina en nueve) (Tabla 1), sin resultados satisfactorios. Un paciente fue tratado mediante ATNE dos años antes con resección parcial de la lesión sin mejoría clínica ni hormonal.

**Tabla 1. Datos epidemiológicos, clínicos, de imagen y de laboratorio. Se incluyen los valores pre y postoperatorios de IGF-1 (ng/ml) y GH (ng/ml)**

Paciente	Edad	Sexo	Evolución	Manejo previo (tiempo)	RM	IGF-1		GH	
						pre	post	pre	post
1	36	F	12 a	Octreotida, 1 a	I	831	154	4.33	1.71
2	50	F	12 a	Octreotida, 1 m	I	1,100	200	8.8	1.30
3	58	M	8 a	Cabergolida, 2 a	I	477	206	12	0.43
4	58	F	1 a		I	470	218	8.49	1.44
5	42	F	2 a		S	300	250	11.5	1.2
6	46	M	4 a	Cabergolida, 1 a	I	250	200	12.5	0.75
7	44	M	1 a	Cabergolida, 6 m	I	606	208	11.9	0.55
8	52	M	4 m		I	743	221	7.22	0.64
9	62	F	3 a	Cabergolida, 2 a	I	450	212	11	2.0
10	66	F	1 a		I	559	729	8	11.7
11	60	M	4 a	Cabergolida, 3 a	I	350	120	16.4	1.5
12	57	F	3 a	Cabergolida, 2 a	I	738	154	13.7	0.48
13	49	F	5 a	Cabergolida, 3 a	SC	802	840	18	12
14	69	F	9 a	Octreotida, 3 a	I	750	203	8.0	0.40
15	34	M	5 a		S	900	350	21.9	0.85
16	53	M	8 a	Octreotida y CX	I	921	980	14	7.0
17	35	M	1 a	Octreotida, 7 m	I	600	297	96.6	0.80
18	68	F	18 a	Cabergolida, 3 a	I	284	150	14	0.55
19	53	F	1 a	Cabergolida, 1 a	I	572	117	11	0.70

RM: resonancia magnética; a: años; m: meses; CX: cirugía; I: intraselar; S: supraselar; SC: seno cavernoso.

### **Manejo quirúrgico, complicaciones y evolución postoperatoria inmediata**

El tiempo quirúrgico promedio fue de 55 minutos (R: 40-180 minutos) y el sangrado promedio fue de 100 cc (R: 50-500 cc). A cuatro pacientes (21%) se les colocó taponamiento nasal, que se mantuvo durante 24 horas. No se presentaron complicaciones transoperatorias.

Dentro de las complicaciones postoperatorias registramos un caso de efusión transnasal de LCR, que se resolvió con la colocación de un catéter lumbar subaracnoideo que se mantuvo durante 24 horas. No se presentaron casos de diabetes insípida ni otra complicación.

El promedio de estancia hospitalaria postoperatoria fue de 2.5 (R: 2-4 días).

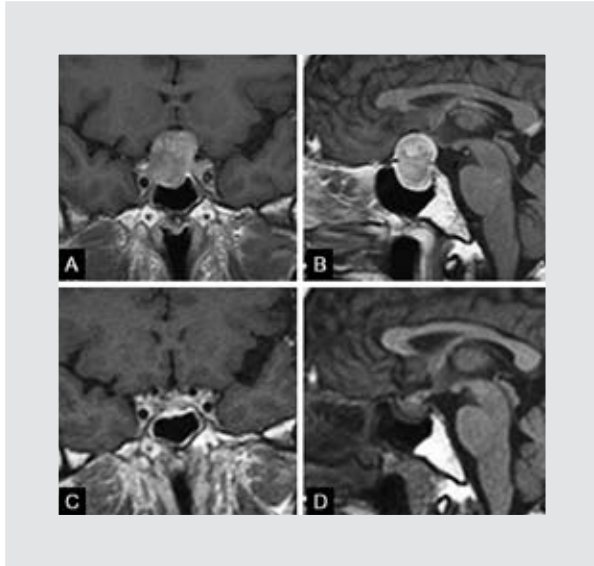
### **Seguimiento**

#### **Clínica**

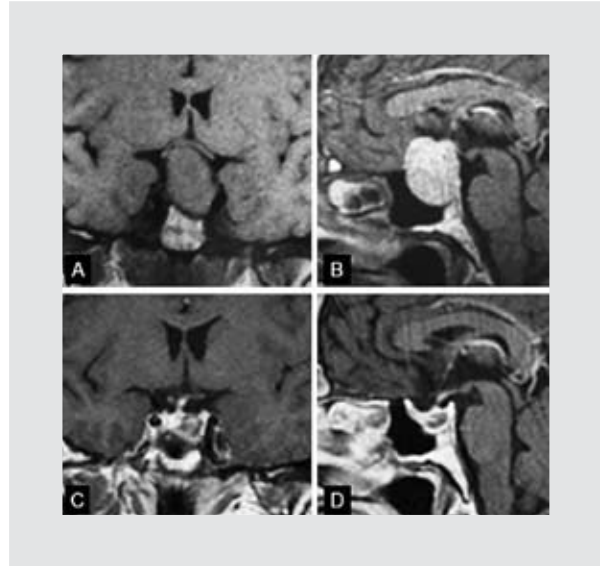
Dieciséis pacientes (84%) experimentaron mejoría clínica con disminución de la fatiga, el volumen acral, el edema de miembros inferiores y la hipertensión arterial. Tres pacientes (16%) no experimentaron cambios clínicos generales, sin embargo, ninguno de ellos mostró deterioro de su estado previo.

Hubo mejoría de los síntomas visuales en cuatro (21%) de los cinco pacientes (26%) que debutaron con defecto campimétrico. El único paciente que no presentó cambios fue el que permaneció con más de cinco años de síntomas antes de su tratamiento quirúrgico.





**Figura 3.** Imagen por resonancia magnética pre (A y B) y posquirúrgicas (C y D) de un paciente portador de un adenoma productor de GH que experimentó curación bioquímica. Es evidente la exéresis de la lesión con presencia de la glándula normal.



**Figura 4.** Imagen por resonancia magnética pre (A y B) y posquirúrgicas (C y D) de un paciente acromegálico que experimentó curación bioquímica. Se observan los cambios postoperatorios y material de hemostasia.

## Imagen

En la resonancia magnética de control al mes del procedimiento quirúrgico se observó ausencia de neoplasia en 17 casos (Figs. 3 y 4), mientras que se apreció neoplasia residual en dos pacientes (Fig. 5), uno de los cuales era portador de un macroadenoma del que quedó la extensión hacia el seno cavernoso derecho.

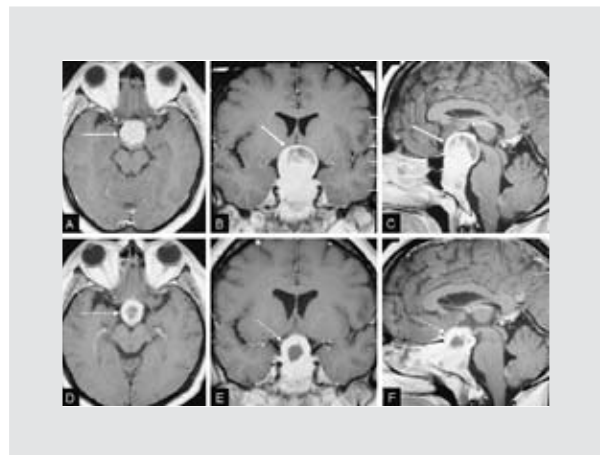
## Hormonas (Tabla 1)

El valor postoperatorio de GH fue  $< 2.5$  ng/dl en 16 casos (84%), mientras que fue  $> 2.5$  ng/dl en tres (16%). Los niveles de IGF-1 alcanzaron la normalidad en 16 casos (84%), mientras que se mantuvieron altos en tres (16%). Uno de los pacientes del grupo de GH  $< 2.5$  ng/dl cursó con IGF-1 elevado (980). Los dos pacientes que presentaron residual en la RM (11%) fueron los que mantuvieron valores altos de las dos hormonas.

## Necesidad de nueva estrategia terapéutica

Fue reoperado un paciente (5%) que mostró residual en la RM y hormonas elevadas. La GH y IGF-1 se normalizaron tras la cirugía. Dos pacientes fueron tratados mediante radioterapia a una dosis de 20-40 gy

en 25 sesiones (Fig. 5). Uno de ellos con residual intracavernoso y el otro fue un paciente que, a pesar de no presentar evidencia de lesión residual en la RM y de que su GH era normal, persistió con IGF-1 alto. Es conveniente agregar que dicho paciente recibió octreotida durante el preoperatorio. Los resultados de la radioterapia aún están en fase de evaluación.



**Figura 5.** Imagen por resonancia magnética pre (A-C) y posquirúrgicas (D-F) de un paciente portador de un adenoma productor de GH (flecha en A-C). En este caso hubo mejoría de los síntomas visuales, sin embargo, la exéresis fue parcial (flechas punteadas en C y D) y, por ende, ausencia de curación bioquímica. El paciente fue enviado a protocolo radioquirúrgico.

**Tabla 2. Resultados en algunas series grandes de cirugía transfenoidal primaria para tratamiento de AH productores de GH**

Autor (año)	n	Curación	Micro	Macro	Criterio de curación
Ross, Wilson <sup>28</sup> (1988)	153	56%	nd	nd	GH < 5 mg/l
Losa, et al. <sup>29</sup> (1989)	29	55%	nd	nd	GH < 1 mg/l e IGF-1 normal
Fahlbusch, et al. <sup>26</sup> (1992)	222	57%	72	49	GH/TGO < 2 mg/l y GH: < 5 mg/l
Tindall, et al. <sup>30</sup> (1993)	91	82%	nd	nd	GH < 5 mg/l y/o IGF-1 normal
Davis, et al. <sup>31</sup> (1993)	174	52%	nd	nd	GH ≤ 2 mg/l (basal o GH/TGO)
Sheaves, et al. <sup>32</sup> (1996)	100	42%	61	23	GH ≤ 2.5 mg/l
Abosch, et al. <sup>22</sup> (1998)	254	76%	75	71	GH < 5 mg/l
Freda, et al. <sup>33</sup> (1998)	115	61%	88	53	GH/TGO < 2 mg/l o IGF-1 normal
Swearingen, et al. <sup>34</sup> (1998)	162	57%	91	48	GH aleatoria < 2.5 mg/l
Gittoes, et al. <sup>35</sup> (1999)	160	64%	86	52	GH < 2.5 mg/l o GH/TGO 1 mg/l
Ahmed, et al. <sup>36</sup> (1999)	139	67%	91	45	GH media < 2.5 mg/l
Laws, et al. <sup>37</sup> (2000)	117	67%	87	50	GH ≤ 2.5 mg/l, GH ≤ 1 mg/l e IGF-1 normal
Kreutzer, et al. <sup>38</sup> (2001)	57	70%	nd	nd	IGF-1 normal
Beauregard, et al. <sup>7</sup> (2003)	103	52%	82	60	GH basal ≤ 2.5 mg/l, GH/TGO ≤ 1 mg/l e IGF-1 normal
Nomikos, et al. <sup>8</sup> (2005)	506	57%	75	50	GH basal ≤ 2.5 mg/l, GH/TGO ≤ 1 mg/l e IGF-1 normal

n: número de pacientes; Micro: microadenoma; Macro: macroadenoma; nd: no descrito; GH: hormona de crecimiento; GH/TGO: hormona de crecimiento luego de prueba de tolerancia a glucosa oral; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina.

## Discusión

Se ha determinado que la resección quirúrgica es el manejo de elección para los AH productores de GH<sup>9,28-38,45</sup>. No existe hasta el momento, a nuestro conocimiento, algún artículo prospectivo cuyo enfoque específico sea la experiencia con el AEET en el tratamiento de la acromegalia, es por esto que para analizar la remisión y la recidiva destacaremos los resultados de diversos grupos con el ATNE, que es considerado en la actualidad como el tratamiento de elección. Los objetivos principales son la exéresis completa y la preservación o restauración de la función hipofisiaria<sup>9</sup>. Todos los esfuerzos deben tener como finalidad la disminución de los niveles séricos de GH y por ende mejorar la calidad de vida del acromegálico (disminución de la presión arterial sistémica, la diabetes secundaria, la cardiopatía y la debilidad muscular), lo que muchas veces no es posible<sup>8,45</sup>.

En la tabla 2 se describen algunos resultados del ATNE. Queda claro que los resultados de los primeros estudios se han visto sesgados, ya que los criterios de curación han cambiado en los últimos años gracias al

desarrollo de las nuevas técnicas de medición de GH (ensayos inmunoradiométricos o quemolumincentes sobre el radioinmunoensayo). Inicialmente se tomó como parámetro a los niveles séricos aleatorios de GH < 5 µg/l y luego < 2.5 µg/l, posteriormente se utilizó la prueba de supresión con dosis de carga de glucosa con resultados que tomaron en cuenta primero valores iguales o menores a 2 ng/dl y actualmente < 1 ng/dl<sup>4,9</sup>. Los valores integrados en 24 horas de niveles de GH < 2.5 µg/l también pueden excluir acromegalia. Otro criterio utilizado es la determinación de los niveles plasmáticos de IGF-1 ajustado según la edad<sup>46</sup>. En nuestro estudio utilizamos como criterio los valores integrados de GH en 24 horas < 2.5 ng/dl y los valores de IGF-1 ajustado según la edad.

Se ha sugerido también que, a pesar de niveles normales de IGF-1, un patrón de supresión anormal de GH se puede asociar a incremento de recurrencia<sup>23,46</sup>. A pesar de que los niveles hormonales se pueden restaurar a pocas semanas de la cirugía, es fundamental el seguimiento prolongado de los pacientes. Hay autores que indican que debe ser de por lo menos un año, mientras que otros indican dos y hasta cinco años<sup>9</sup>.

Este estudio reporta la evolución de hasta un año, sin embargo, es un resultado preliminar que debe ser evaluado por periodos más prolongados.

La cirugía en microadenomas tiene una evolución más favorable en comparación a los macroadenomas, particularmente aquellos con extensión extraselar. Es por eso que en microadenomas se puede alcanzar un porcentaje de remisión que va de 75 a 95%<sup>4,27-38</sup>, mientras que los macroadenomas con gran extensión supraselar puedan llegar a valores de remisión tan bajos como 0% en algunas series<sup>4,28-38</sup>. Aunque nuestra serie es aún pequeña y no es un estudio comparativo, se puede observar que la técnica endonasal endoscópica permite una curación cercana al 94%. De nuestros tres casos con macroadenomas, uno requirió radiocirugía por extensión al seno cavernoso (Fig. 5) y otro, un nuevo procedimiento quirúrgico. Uno de los pacientes con macroadenoma y el reoperado se mantuvieron bajo criterios de curación hasta el primer año de seguimiento.

Fhalbush, et al. relacionan directamente al grado de invasión tumoral en la vecindad del tumor con el grado de recurrencia<sup>26</sup>. Dichos autores han demostrado que alrededor del 80% de los casos presentan invasión dural y que cerca del 67% de los tumores no invasivos remiten, mientras que el porcentaje de remisión en los invasores es de apenas el 24%.

No se ha logrado determinar un nivel preoperatorio de GH que sea un buen predictor de recurrencia, sin embargo, se han sugerido valores preoperatorios > 10 ng/dl<sup>46</sup>.

Las ventajas del AEET sobre el ATNE radican en la corta estancia hospitalaria y en la disminución de las complicaciones, ya resaltadas por Jho, et al. y Cappabianca, et al. mediante el análisis de diversos tipos de AH<sup>40-42</sup>, sin embargo, como se mencionó anteriormente, hasta el momento no existe una serie de AEET para el manejo de la acromegalia. Para el ATNE se reporta permanencia hospitalaria media de alrededor de siete días<sup>8,27-38,43</sup>, mientras que en nuestro estudio esta permanencia fue de 2.5 días. Esta diferencia redundó en disminución de costos. En lo que respecta a las complicaciones del ATNE en el manejo de la acromegalia, se han reportado fístulas de LCR (8%), diabetes insípida transitoria (13%), diabetes insípida prolongada (1%) e hipopituitarismo (9%)<sup>27</sup>. En nuestro estudio solamente observamos un caso de fístula de LCR, la cual se resolvió mediante la inserción transitoria de un catéter espinal subaracnoideo.

Se ha definido que el tratamiento farmacológico y/o la radioterapia en el manejo de tumores hiperproductores de GH se deben reservar para pacientes con

hipersecreción persistente de GH/IGF-1 después de la cirugía, o en quienes la cirugía se contraindica<sup>45,46</sup>. En nuestra serie reportamos dos casos a los que se dio tratamiento radioquirúrgico: uno con tumor residual hacia el seno cavernoso y otro con IGF-1 elevada sin evidencia radiográfica de residual. Aún estamos pendientes de su evolución.

En esta pequeña serie los cuatro casos que no recibieron terapia médica preoperatoria tuvieron normalidad en GH e IGF-1, además de mejoría clínica con disminución de los síntomas. La terapia médica preoperatoria con octreotida en esta serie no resultó efectiva, sin embargo, tal y como sugieren, Bush, et al., se requiere un estudio diseñado para evaluar dicha efectividad<sup>47</sup>. En lo que respecta a los niveles discordantes de GH e IGF-1 que se presentaron en el 35% de los pacientes de nuestra serie, concordante con lo descrito por Alexopolou, et al.<sup>48</sup>, definimos que en pacientes con niveles plasmáticos normales de GH y elevados de IGF-1 se requiere un nuevo manejo, ya sea médico, quirúrgico y/o radioquirúrgico.

Nuestro estudio cuenta con sesgos: no cuenta con grupos control de ATNE y el número de individuos enrolados es pequeño aún por tratarse de un resultado preliminar. Estos sesgos se pueden explicar por lo poco frecuente de la enfermedad y el carácter preliminar del estudio, sin embargo, cabe destacar que en la literatura mundial no existe ninguna serie grande de acromegalia tratada mediante AEET. Una limitante de nuestra serie fue la falta de la determinación de GH luego de supresión con dosis de carga de glucosa.

En conclusión, nuestra institución es pionera en México en el uso del abordaje endonasal endoscópico en AH. A pesar de la muestra pequeña de esta serie preliminar, podemos mencionar que el abordaje endonasal endoscópico es útil en el manejo de pacientes con acromegalia, con índices de curación altos, complicaciones muy bajas, adecuado control de volumen tumoral, sangrado y tiempo quirúrgico bajos, con una corta estancia hospitalaria y escaso discomfort postoperatorio.

Es necesario incrementar el número de pacientes y realizar un estudio comparativo, por lo menos mediante un cohorte histórico de ATNE.

## Bibliografía

1. Vance ML, Laws ER Jr. Role of medical therapy in the management of acromegaly. *Neurosurgery*. 2005;56:877-85.
2. Vance ML. Treatment of patients with a pituitary adenoma: one clinician's experience. *Neurosurg Focus*. 2004;16(4):Article 1.



3. Ben-Shlomo A. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:101-22.
4. Avramadis A, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Kita M. Sustained clinical inactivity and stabilization of GH/IGF-1 levels in an acromegalic patient after discontinuation of somatostatin analogue treatment. *Endocrine Journal.* 2008;55:351-7.
5. Sakay H, Tsuchiya K, Nakayama F, et al. Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal surgery. *Endocr J.* 2008;55(5):853-9.
6. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223:327-35.
7. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly. *Clinical Endocrinology.* 2003;58:86-91.
8. Nomikos O, Buchfelder M, Fahlbush R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol.* 2005;152:379-87.
9. Giustina A, Barkan A, Casanueva F, et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:526-9.
10. Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9:33-9.
11. Luque-Ramírez M, Paramo C, Varela da Costa C, García-Mayor RV. Cost of management of invasive growth hormone-secreting macroadenoma. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:541-5.
12. Laws ER. Surgery for acromegaly: Evolution of the techniques and outcomes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9:67-70.
13. Ezzat S. Pharmacological approach to the treatment of acromegaly. *Neurosurg Focus.* 2004;16:Article 3.
14. Landolt AM, Lomax N, Scheib SG, Girard J. Gamma Knife surgery after fractionated radiotherapy for acromegaly. *J Neurosurg.* 2006;105:31-6.
15. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanò T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg.* 2006;104:899-906.
16. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg.* 2007;106:833-8.
17. Witt TC. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Focus.* 2003;14(5):Article 10.
18. Guiot A. Transsphenoidal approach in surgical treatment of pituitary adenomas: General principles and indications in nonfunctioning adenoma. En: *Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors.* Kohler PO, Ross GT (Eds), Excerpta Medica Amsterdam. 1973:159-78.
19. Hardy J. Trans-sphenoidal approach to the pituitary gland, En: *Neurosurgery Vol 1.* Wilkins RH, Rengachary SS (Eds). New York: McGraw-Hill; 1985. p. 889-98.
20. Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg.* 1969;16:185-217.
21. Laws ER Jr. Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg.* 2007;107:458.
22. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3411-8.
23. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of 'abnormal' nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:495-500.
24. Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T. Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 2001;95:285-91.
25. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery.* 2001;48:1239-45.
26. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:669-92.
27. Abbassioun K, Amirjamshidi M, Mehrzain A, et al. A prospective analysis of 151 cases of patients with acromegaly operated by one neurosurgeon: a follow-up of more than 23 years. *Surg Neuro.* 2006;66:26-31.
28. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg.* 1988;68:854-67.
29. Losa M, Oeckler R, Schopohl J, Müller OA, Alba-López J, Von Werder K. Evaluation of selective transsphenoidal adenectomy by endocrinological testing and somatostatin-C measurement in acromegaly. *J Neurosurgery.* 1989;70:561-7.
30. Tindall GT, Oyesiku NM, Watts NB, Clark RV, Christy JH, Adams DA. Transsphenoidal adenectomy for growth hormone-secreting pituitary adenomas in acromegaly: outcome analysis and determinants of failure. *J Neurosurg.* 1993;78:205-15.
31. Davis DH. Results of surgical treatment for growth hormone secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 1993;79:70-5.
32. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clinical Endocrinology.* 1996;45:407-13.
33. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg.* 1998;89:353-8.
34. Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3419-26.
35. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly – the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM.* 1999;92:741-5.
36. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JA. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:561-7.
37. Laws ER, Vance ML, Thapar K. Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Hormone Res.* 2000;53(Suppl 3):71-5.
38. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management of GH secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4072-7.
39. Black PM, Zervas NT, Candia G. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 1987;20:920-4.
40. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg.* 1997;87:44-51.
41. Jho HD, Carrau RL, Ko Y. Endoscopic pituitary surgery, En: *Neurosurgical Operative Atlas Vol 5.* Wilkins RH, Rengachary SS (Eds). American Association of Neurological Surgeons Park Ridge. 1996:112.
42. Cappabianca P, Alfieri A, Colao A, Ferone D, Lombardi G, De Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: an additional reason in support of surgery in the management of pituitary lesions. *Skull Base Surg.* 1999;9:109-17.
43. Charalampaki P, Reisch R, Ayad A, et al. Endoscopic endonasal pituitary surgery: surgical and outcome analysis of 50 cases. *J Clin Neurosci.* 2007;14:410-5.
44. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1509-17.
45. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;25:3:17.
46. Santoro A, Minniti G, Ruggeri A, Esposito V, Jaffrain-Rea ML, Delfini R. Biochemical remission and recurrence rate of secreting pituitary adenomas after transsphenoidal adenectomy: long-term endocrinologic follow-up results. *Surg Neurol.* 2007;68:513-8.
47. Bush ZM, Vance ML. Management of acromegaly: Is there a role for primary medical therapy? *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9:83-94.
48. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly; *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1324-30.