

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA**



**ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA ACTUAL ACERCA DEL  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUMORES HIPOFISARIOS  
FUNCIONANTES PARA LA GENERACIÓN DE UNA EVENTUAL PROPUESTA  
DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA SOBRE EL MANEJO DE ESTAS  
ENFERMEDADES EN EL CONTEXTO MÉDICO COSTARRICENSE.**

**AUTORES:**

**STEFANY BRENES GUZMÁN.  
FRANKLIN GRANADOS GONZÁLEZ.**

**TUTOR:**

**DR. HERNÁN BOLAÑOS RODRÍGUEZ.**

**AÑO 2023.**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA  
EN MEDICINA Y CIRUGÍA.**

## I. Resumen

Tanto la acromegalia, el prolactinoma como la enfermedad de Cushing son ocasionadas con mayor frecuencia por un adenoma pituitario, además, se caracterizan por una hiperproducción hormonal (GH, PRL y ACTH, respectivamente). La evidencia indica que el diagnóstico de ellas a lo largo de la historia ocurre en etapas muy avanzadas de la enfermedad, conocer los avances en lo que respecta al diagnóstico y al tratamiento podrían ayudar a disminuir la brecha de subdiagnóstico de estas, así como una captación precoz. Los pilares en cuanto a diagnóstico incluyen pruebas de tamizaje como ACROSCORE, cortisol salival y valores basales de PRL. La confirmación de estas se realiza bajo la realización de pruebas bioquímicas específicas para cada una de las enfermedades. Los enfoques de tratamiento de estas se rigen bajo tres pilares (cirugía, tratamiento farmacológico y radioterapia) fundamentalmente y sin orden de prioridad, ya que esto depende de diversos factores. **Objetivo:** Analizar la evidencia científica actual acerca del diagnóstico y tratamiento de tumores hipofisarios funcionantes para la generación de una eventual propuesta de actualización de la guía sobre el manejo de estas enfermedades en el contexto médico costarricense. **Metodología:** El presente artículo consta de una revisión bibliográfica de alcance descriptivo y enfoque cualitativo. Los motores de búsqueda utilizaron incluyen: PubMed, Google scholar, SpringerLink, Elsevier y Scielo con una temporalidad que se ubica entre los años 2017 al 2023. Fueron utilizados descriptores como: diagnóstico de acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing; guía sobre acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing; tratamiento de acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing. 35 artículos científicos fueron incluidos en total en relación con los objetivos del trabajo. Asimismo, los artículos utilizados en el trabajo fueron clasificados según nivel de evidencia de Sackett, quedando de la siguiente manera: 1 (3 %) nivel II, 5 (14 %) nivel III, 29 (83 %) nivel V. **Resultados:** En las diferentes bibliografías consultadas se destaca realizar el diagnóstico de Acromegalia en el cual destaca la implementación del ACROSCORE como tamizaje eficaz para esta enfermedad, además de pruebas bioquímicas en las que se encuentran los niveles de IGF-1 séricos y la curva de supresión de GH con 75g de glucosa. En cuanto a tratamiento de primera línea, se encuentra la cirugía y, sobre las novedades del manejo farmacológico, el uso del pegvisomant. En el desarrollo de la investigación sobre

prolactinoma la evidencia fundamenta el uso de al menos 2 niveles séricos de PRL y correlacionarlo con estudios de imagen. El tratamiento de prolactinoma de primera línea se basa en el uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos independientemente de las características tumorales, la cirugía transesfenoidal se establece como segunda línea de tratamiento en la mayoría de los casos. En última instancia, en la enfermedad de Cushing el diagnóstico se debe realizar con un orden lógico que permita confirmar la presencia de hipercortisolismo, descubrir su causa endógena u exógena, así como su origen hipofisario o ectópico y, en caso de ser hipofisario, recurrir al uso de estudios de imagen para caracterizar de forma más precisa el tumor y elegir el abordaje adecuado. Respecto al tratamiento, la cirugía transesfenoidal es considerada la primera línea de abordaje en estos pacientes, el tratamiento médico se recomienda de segunda elección posterior a un abordaje quirúrgico sin buenos resultados. **Conclusiones:** Los avances científicos en la literatura actual demuestran que sí existen nuevas opciones en cuanto diagnóstico y tratamiento que en las guías actuales de estas enfermedades que no se encuentran establecidas de manera estandarizadas. En el presente trabajo se identifican de manera amplia las novedades presentes en lo que respecta al manejo de estas patologías.

## **II. Agradecimientos**

En primera instancia, a Dios por brindarnos la sabiduría y perseverancia a lo largo de toda la carrera la cual nos ha permitido llegar a este punto.

A nuestras familias, ya que sin su esfuerzo, dedicación y apoyo no podríamos haberlo realizado.

Al Dr. Hernán Bolaños, por brindarnos la oportunidad de ser uno de nuestros guías, por su paciencia y apoyo en todo el proceso de elaboración del presente trabajo.

### **III. Dedicatoria**

Stefany:

Dedico este trabajo a mis padres, parte fundamental a lo largo de toda la carrera universitaria, ya que sin su apoyo, esfuerzo, cariño y dedicación no hubiera sido posible culminar satisfactoriamente mis estudios.

A mi tío Juan Carlos y a mi primo Luis Eduardo, pues su apoyo fue parte importante para poder culminar la carrera.

Franklin:

Este proyecto va dedicado a mi familia, primordialmente a mis padres, quienes han sido el pilar fundamental de apoyo incondicional durante mi formación académica y a la Virgen María en quien tengo profunda fe.

## **IV. Tabla de contenido**

<b>I. Resumen</b>	II
<b>II. Agradecimientos</b>	IV
<b>III. Dedicatoria</b>	V
<b>IV. Tabla de contenido</b>	VI
<b>V. Lista de tablas</b>	IX
<b>VI. Lista de figuras</b>	X
<b>CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>1.1 Introducción</b>	2
<b>1.2. Planteamiento del problema</b>	4
<b>1.3. Objetivos</b>	6
<b>1.3.1. Objetivo general.</b>	6
<b>1.3.2. Objetivos específicos.</b>	6
<b>1.4. Justificación</b>	7
<b>1.5. Antecedentes</b>	10
<b>1.5.1 Antecedentes históricos.</b>	10
<b>1.5.2 Antecedentes internacionales.</b>	13
<b>1.5.3 Antecedentes nacionales,</b>	26
<b>CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO</b>	29
<b>2.1. Glándula hipófisis o pituitaria</b>	30
<b>2.2. Hormona adrenocorticotropa (ACTH)</b>	31
<b>2.3. Hormona prolactina (PRL)</b>	31
<b>2.4. Hormona de crecimiento (GH)</b>	32
<b>2.5. Factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I)</b>	33
<b>2.6. Adenomas hipofisarios</b>	33
<b>2.7. Acromegalia</b>	35
<b>2.7.1. Etiopatogenia.</b>	35
<b>2.7.2. Presentación clínica</b>	36
<b>2.7.3. Pronóstico y comorbilidades en pacientes con acromegalia.</b>	40
<b>2.7.3.1. Complicaciones cardiovasculares.</b>	40
<b>2.7.3.2. Complicaciones respiratorias.</b>	41
<b>2.7.3.3. Complicaciones metabólicas.</b>	41
<b>2.7.3.4. Complicaciones musculoesqueléticas.</b>	41
<b>2.7.3.5. Neoplasia.</b>	41
<b>2.7.4. Diagnóstico.</b>	42
<b>2.7.5. Tratamiento.</b>	45
<b>2.7.5.1. Abordaje quirúrgico.</b>	45
<b>2.7.5.2. Seguimiento post abordaje.</b>	46
<b>2.7.5.3. Abordaje médico.</b>	46
<b>2.8. Prolactinoma</b>	49

2.8.1. Etiopatogenia.	49
2.8.2. Presentación clínica.	49
2.8.3. Diagnóstico.	50
2.8.4. Tratamiento.	52
<b>2.9. Enfermedad de Cushing</b>	<b>55</b>
2.9.1. Etiopatogenia.	55
2.9.2. Presentación clínica.	56
2.9.3. Diagnóstico.	59
12.9.4. Cribado o pruebas de tamizaje.	60
12.9.5. Diagnóstico diferencial.	62
12.9.5.1 Otros estudios.	62
12.9.6. Estudios de imagen/localización.	63
12.9.6.1 Resonancia magnética.	63
12.9.6.2. Tomografía computarizada.	63
12.9.6.3. Muestreo de senos petrosos inferiores.	64
2.9.7. Tratamiento.	65
2.7.9.1. Ketoconazole.	66
<b>CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO</b>	<b>69</b>
3.1. Tipo de investigación	70
3.1.1. Alcance de la investigación.	70
3.1.2. Enfoque de la investigación.	70
3.2. Fuentes de información	71
3.3. Criterios de búsqueda de la información	71
3.4. Criterios de inclusión y exclusión	73
3.5. Análisis de la información	75
3.6. Clasificación de la información según niveles de evidencia	76
<b>CAPÍTULO IV - ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>77</b>
4.1. Nueva evidencia científica de métodos diagnósticos en pacientes con acromegalia, Prolactinoma y enfermedad de Cushing	78
4.1.1. Acromegalia	78
4.1.2. Prolactinoma.	83
4.1.3. Enfermedad de Cushing.	86
4.2. Nueva evidencia científica de tratamiento aplicado en pacientes con acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing	90
4.2.1 Acromegalia.	90
4.2.2. Prolactinoma.	95
4.2.3. Enfermedad de Cushing.	103

<b>4.3. Algoritmos basados en revisión científica actual para generación de eventual propuesta sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con acromegalia, prolactinomas y la enfermedad de Cushing</b>	106
<b>4.3.1. Diagnóstico de acromegalia.</b>	108
<b>4.3.2. Tratamiento de acromegalia.</b>	110
<b>4.3.3 Diagnóstico de prolactinoma.</b>	112
<b>4.3.4 Tratamiento de prolactinoma.</b>	114
<b>4.3.5. Diagnóstico de enfermedad de Cushing.</b>	116
<b>4.3.6. Diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing.</b>	118
<b>4.3.7. Diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing.</b>	120
<b>CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	121
<b>5.1. Conclusiones</b>	122
<b>5.2. Recomendaciones</b>	124
<b>CAPÍTULO VI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	126
<b>6. Referencias bibliográficas</b>	127
<b>CAPÍTULO VII - ANEXOS</b>	137
<b>Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia</b>	138

## V. Lista de tablas

<b>Tabla 1. Manifestaciones clínicas de acromegalia.</b>	37
<b>Tabla 2. Escala ACROSCORE.</b>	43
<b>Tabla 3. Causas no fisiológicas de hiperprolactinemia.</b>	51
<b>Tabla 4. Causas de hipercortisolismo no asociadas con Cushing.</b>	60
<b>Tabla 5. Criterios de búsqueda de la información.</b>	71
<b>Tabla 6. Criterios de inclusión en la selección de artículos.</b>	73
<b>Tabla 7. Criterios de exclusión en la selección de artículos.</b>	74
<b>Tabla 8. Cantidad de artículos según nivel de evidencia.</b>	76
<b>Tabla 9. Opciones de métodos diagnósticos en pacientes con acromegalia.</b>	82
<b>Tabla 10. Opciones diagnósticas de prolactina.</b>	85
<b>Tabla 11. Opciones diagnósticas para enfermedad de Cushing.</b>	88
<b>Tabla 12. Opciones de tratamiento para acromegalia.</b>	94
<b>Tabla 13. Opciones de tratamiento para prolactinoma.</b>	102
<b>Tabla 14. Opciones terapéuticas para enfermedad de Cushing.</b>	105

## VI. Lista de figuras

<b>Figura 1. Adenohipófisis, células, hormonas y sus funciones.</b>	31
<b>Figura 2. Formas de presentación de adenomas pituitarios.</b>	34
<b>Figura 3. Rasgos faciales toscos en pacientes con acromegalia.</b>	38
<b>Figura 4. Agrandamiento distal de extremidades en pacientes con acromegalia.</b>	39
<b>Figura 5. Comparativa de rasgos faciales entre el año 2012 - 2019 en un paciente con acromegalia</b>	39
<b>Figura 6. Resonancia magnética de adenoma pituitario en paciente con acromegalia</b>	44
<b>Figura 7. Representación gráfica de la cirugía transesfenoidal.</b>	45
<b>Figura 8. Modalidades terapéuticas para acromegalia.</b>	48
<b>Figura 9 Porcentaje de incidencia de manifestaciones clínicas en pacientes femenina</b>	50
<b>Figura 10. Facie "luna llena" en pacientes con acromegalia.</b>	58
<b>Figura 11. Pliegues cutáneos delgados / Piel fina.</b>	58
<b>Figura 12. Estrías púrpura &gt;1cm.</b>	58
<b>Figura 13. Muestreo de senos petrosos inferiores.</b>	64
<b>Figura 14. Análisis de la información.</b>	75
<b>Figura 15. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico de acromegalia.</b>	107
<b>Figura 16. Propuesta de algoritmo para el tratamiento de acromegalia.</b>	109
<b>Figura 17. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico de prolactinoma.</b>	111
<b>Figura 18. Propuesta de algoritmo para el tratamiento de prolactinoma.</b>	113
<b>Figura 19. Propuesta de algoritmo para el tamizaje de enfermedad de Cushing.</b>	115
<b>Figura 20. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico diferencial de enfermedad de Cushing.</b>	117
<b>Figura 21. Propuesta de algoritmo para el tratamiento de enfermedad de Cushing.</b>	119

# **CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

La glándula pituitaria o hipófisis reposa sobre el hueso esfenoides, concretamente sobre la Silla Turca. Esta glándula posee importantes relaciones anatómicas principalmente con los núcleos hipotalámicos, esto deja entrever la gran comunicación entre células endocrinas y células nerviosas, principalmente con su parte posterior<sup>1</sup>. Su origen embriológico es distinto, la hipófisis posterior es de origen neural como evaginación del hipotálamo ventral y el tercer ventrículo mientras que la porción anterior deriva de una evaginación ectodérmica de la orofaringe llamada bolsa de Rathke<sup>1</sup>.

La producción de hormonas de la hipófisis anterior está mediada por neuropéptidos liberados de la eminencia media y estas son: Prolactina (PRL), Hormona del Crecimiento (GH), Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) y Hormona Adrenocorticotropa (ACTH)<sup>2</sup>. En cuanto al lóbulo posterior se van a almacenar las hormonas oxitocina y vasopresina en las terminaciones axonales, en los cuerpos de Herring, dichas hormonas son sintetizadas en los núcleos hipotalámicos supraquiasmáticos para vasopresina y paraventriculares en el caso de la oxitocina<sup>3</sup>.

Existen diversas patologías hipofisarias, los adenomas hipofisarios son la causa más común de síndromes de hipersecreción e hiposecreción de hormonas, juntos ambos tipos de tumores hipofisarios representan el 15 % de todas las neoplasias intracraneales<sup>4</sup>. Este trabajo se enfocará en el abordaje particular de los adenomas hipofisarios funcionantes. Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas que surgen de uno de los cinco tipos de células de la pituitaria anterior. En el caso particular de los adenomas o tumores funcionantes de hipófisis, el crecimiento anormal de células secretoras de hormonas se va a caracterizar por una producción hormonal autónoma con una respuesta de retroalimentación disminuida a las vías inhibitoras fisiológicas, contrario a los adenomas<sup>4</sup>.

En el caso particular de este trabajo, se discutirá sobre las novedades en el tratamiento tanto médico como quirúrgico, así como nuevas técnicas diagnósticas de tres tipos de tumores funcionantes como es el caso de los producidos por una hipersecreción de los tipos celulares lactotropas causantes de los prolactinomas, somatótropas causantes de acromegalia por la hipersecreción de hormona del crecimiento (GH) y enfermedad de Cushing causado por tumores del tipo celular corticotropas<sup>4</sup>.

## **1.2. Planteamiento del problema**

El diagnóstico y tratamiento de tumores hipofisarios funcionantes, específicamente prolactinoma, acromegalia y enfermedad de Cushing, los cuales son los más frecuentes dentro de esta categoría, ha creado cierto grado de controversia a nivel mundial principalmente por los diferentes métodos existentes para su manejo. Como es común en áreas de la ciencia, sin excluir la medicina, año tras año, existen avances e investigaciones en relación con el comportamiento de enfermedades y sus respectivos manejos, donde autoridades competentes aprueban tratamientos ya sea en monoterapia o en combinaciones con evidencia actualizada para su uso en distintas patologías.

Costa Rica no está exenta de mostrar interés sobre el manejo de tumores hipofisarios funcionantes. Hace diecinueve años, se creó una propuesta de guía por parte de la Asociación Costarricense de Endocrinología, Diabetes y Nutrición para el manejo de dichas enfermedades; sin embargo, como se mencionó, las investigaciones evolucionan conforme pasan los años, es por ello que, a la fecha, se plantea la posibilidad de recolectar bibliografía actualizada con evidencia reciente sobre la existencia de nuevos tratamientos tanto farmacológicos como quirúrgicos para el manejo de acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing que beneficiará a médicos especializados en el área en estudio, aportando una base de investigación científica donde consultar diversas opciones de manejo actualizadas, así como también a pacientes que eventualmente podrían ser tratados con las distintas alternativas planteadas que más se ajusten a su caso.

Es de conocimiento que, en muchas ocasiones, para estas enfermedades, se llega a establecer un diagnóstico tardío en cantidades considerables. El establecer los métodos diagnósticos oportunos y con mayor especificidad, ya sea, haciendo énfasis por medio de la clínica sugestiva de los adenomas en cuestión, técnicas de imagen o serológicas para cada una de las patologías, contribuiría a disminuir esa brecha de subdiagnóstico, además de evitar complicaciones futuras en los pacientes al poder brindarles a partir de ahí, un manejo adecuado de manera temprana.

Debido a lo anteriormente planteado, se pretende realizar una investigación bibliográfica actualizada entre los años 2015 a 2021 en distintas bases de datos científicas, que permita visibilizar distintas y nuevas opciones de manejo para las enfermedades planteadas. Con lo mencionado anteriormente se plantea lo siguiente:

**¿Cuál es el abordaje médico actual en diagnóstico y tratamiento para el manejo de tumores hipofisarios funcionantes (acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing)?**

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo general.**

Analizar la evidencia científica actual acerca del diagnóstico y tratamiento de tumores hipofisarios funcionantes para la generación de una eventual propuesta de actualización de la guía sobre el manejo de estas enfermedades en el contexto médico costarricense.

#### **1.3.2. Objetivos específicos.**

1. Identificar los métodos diagnósticos utilizados actualmente en pacientes con acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing.
2. Identificar los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos empleados actualmente en pacientes con acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing.
3. Generar recomendaciones acerca de una eventual propuesta de actualización de las guías costarricenses sobre el abordaje de pacientes con acromegalia, prolactinomas y la enfermedad de Cushing.

#### **1.4. Justificación**

El presente documento pretende describir tanto las técnicas diagnósticas como los tratamientos aprobados en la actualidad para los tumores hipofisarios funcionantes, de manera tal que se puede contrastar no una, sino distintas opciones de manejo para dichas enfermedades.

Es de interés el tema a desarrollar, ya que existe un estudio previo; años atrás, se creó en Costa Rica una propuesta de guía para el manejo de tumores hipofisarios funcionantes por parte de Asociación Costarricense de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, esta data desde el año 2004, en la cual se utilizó bibliografía con diez años de antigüedad. Por ello, se considera oportuno realizar una nueva revisión bibliográfica, con el fin de evidenciar la existencia de nuevas opciones de tratamiento para el manejo de acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing.

Recopilar evidencia científica actualizada sobre el manejo de dichos tumores puede eventualmente ser de utilidad para médicos en el área acorde al tema, ya que podría ser tomada de base para la implementación en Costa Rica, aportando beneficios también, a la población que padece alguna de estas enfermedades y que podría ser tratada con las diferentes opciones planteadas en la investigación.

Desde el punto de vista teórico, se busca también evidenciar la importancia de la actualización e investigación, en cuanto al manejo de enfermedades que, a través de los años, se encuentran en estudio y, a su vez, van en evolución los distintos métodos aprobados por las entidades competentes para tratarlos.

Uno de los puntos primordiales respecto al manejo de estas patologías es establecer un diagnóstico temprano. Cada una de las enfermedades acarrea consigo diversas comorbilidades desencadenadas por los efectos sistémicos producto de la hipersecreción

hormonal que afectan la calidad de vida y morbimortalidad a largo plazo, en su gran mayoría prevenibles.

En el caso de los prolactinomas, los tumores hiperfuncionantes más comunes, en cuyas manifestaciones clínicas se pueden describir, tales como infertilidad y trastornos menstruales, hacen que sea particularmente diagnosticados en pacientes femeninas en edad fértil, caso contrario en pacientes masculinos o femeninos en menopausia, donde el diagnóstico es tardío y generalmente se presentan, según Auriemma et al.<sup>5</sup>, en un 92 % de los casos en forma de macroprolactinoma, lo que, en algunos casos, puede significar un reto en su tratamiento de allí la importancia de tener presentes herramientas diagnósticas clínicas.

Para estos pacientes, la nueva evidencia disponible respecto a su tratamiento confiere la posibilidad de abordaje con una nueva visión basada no solo en las características individuales del paciente, sino también respecto al entorno médico y económico en el que se desarrolla cada caso particular, brindando esto, a su vez, un mayor peso en la decisión del paciente y cómo desea proceder en su abordaje.

Los adenomas pituitarios de células corticotropas causantes de la enfermedad de Cushing presentan, a diferencia de los prolactinomas, complejos mecanismos fisiopatológicos que alteran el metabolismo sistémico, de tal manera que, como se mencionan Coulden et al.<sup>6</sup>, aumentan todas las tasas de mortalidad de estos pacientes, incluso hasta 10 años después de remisión clínica; se puede mencionar como ejemplo la persistencia en un 50 % de hipertensión arterial en estos pacientes, aun luego de la remisión clínica.

Los pacientes con enfermedad de Cushing presentan un aumento de mortalidad producto de enfermedades cardiovasculares secundarias a la sobreexposición de cortisol, como mencionan Coulden et al.<sup>6</sup>, estos pacientes desarrollan comorbilidades en su mayoría crónicas que reducen su expectativa de vida. Es por esto por lo que se destaca la necesidad de un diagnóstico oportuno, ya que, a pesar de tener unas tasas de remisión elevadas luego

de tratamiento, los daños secundarios a la cronicidad de la enfermedad son igualmente peligrosos.

El caso más alarmante de complicaciones y aumento de la morbimortalidad secundarios a sobreexposición de hormonas son las giran en torno a la acromegalia y la sobreproducción de hormona del crecimiento. Según datos aportados por Esposito et al.<sup>7</sup>, el 96 % de los pacientes diagnosticados con acromegalia ya presentaban una comorbilidad asociada, las 2 principales son las neoplasias, en un 61 %, y las cardiovasculares, en un 56,7 %. Los pacientes con acromegalia presentan un diagnóstico retardado, es decir, el tiempo en que se registra la primera comorbilidad y se realiza el diagnóstico varía entre 5 y 14 años, incrementando esto, según Esposito et al.<sup>7</sup>, la mortalidad asociada con el retraso en el diagnóstico.

La mayoría de los pacientes con acromegalia reciben un diagnóstico tardío de, en promedio, 10 años, asociando con esto una mayor cantidad de comorbilidades irreversibles que disminuyen considerablemente la calidad y expectativa de vida de estos pacientes. Desde el punto de vista teórico, esta nueva evidencia ha permitido desarrollar herramientas como el ACROSCORE que pretenden reducir esta brecha de tiempo entre la aparición de las primeras evidencias de acromegalia y un diagnóstico certero.

Al poder crear la base de un instrumento sobre tamizaje y diagnóstico de acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing de una manera simplificada y sistematizada, se puede garantizar que vaya a ser de ayuda para que colegas desde un primer nivel de atención puedan comprender conceptos que, en ocasiones, no están del todo claros de estas enfermedades y lograr iniciar un abordaje adecuado del paciente antes de ser referido a un siguiente nivel de atención o, incluso, hasta el momento en el que el paciente sea tratado por un médico especialista. De igual manera, presentar nueva evidencia científica respecto al manejo, ya sea médico o quirúrgico, permitirá mejorar y/o reafirmar la mejor ruta para un adecuado desenlace de las personas que sufren estas patologías, alcanzando así tasas mayores de

remisión, que logren mejorar la calidad de vida de estos y reduciendo la posibilidad de desarrollar comorbilidades asociadas o, en su defecto, poder controlarlas adecuadamente.

## **1.5. Antecedentes**

### **1.5.1 Antecedentes históricos.**

Casanueva et al.<sup>8</sup> realizaron una guía para el diagnóstico y manejo de los prolactinomas por parte de la Sociedad Pituitaria en el año 2006 en la ciudad de San Diego, California; donde, según la evidencia disponible en ese momento, se realizó la formulación de directrices respecto al manejo y tratamiento de prolactinomas. En esta guía se muestran diversos algoritmos para el manejo de los prolactinomas dentro de los que destacan el de tratamiento, consintiendo en la primera línea el tratamiento médico con agonistas de dopamina y en segunda línea de manejo tratamiento quirúrgico; como tercera opción, luego de esta, se presenta la radioterapia, si la cirugía no presentó una remisión.

La guía sobre manejo y tratamiento de prolactinoma realizada por los autores comentan que, en su mayoría, los prolactinomas presentan un carácter benigno; sin embargo, estos requieren estudio y seguimiento, se clasificaron de acuerdo con su tamaño. La clasificación según el tamaño de prolactinoma no influye en la mayoría de los casos en el tratamiento a elección, sino en la respuesta de la primera línea de tratamiento que son los agonistas de dopamina; colocando al tratamiento quirúrgico de segunda elección ante el fallo del tratamiento médico.

Según Melmet et al.<sup>9</sup>, era necesaria una guía de manejo sobre prolactinoma a partir de literatura basada en evidencia para generar recomendaciones adecuadas a la actualidad. Los autores clasifican las recomendaciones, según el alto grado de evidencia disponible en diversos estudios, también se muestran conceptos como la no relación de tamaño del prolactinoma y su nivel de PRL sérica y tratamientos de prolactinomas resistentes a tratamiento, así como evidencia para tratamiento de prolactinomas asintomáticos.

En la guía sobre prolactinoma presentada por los autores se hace hincapié en la importancia de la sospecha y diagnóstico del prolactinoma, ya que existen diversas variables, como, por ejemplo, el consumo de medicamentos que pueden dar un falso positivo. También se menciona que el tratamiento de primera línea es siempre el tratamiento médico y en presencia de un prolactinoma resistente se deben analizar dosis altas de tratamientos médicos, antes de optar por la vía quirúrgica.

Según Theodoros et al.<sup>10</sup>, los adenomas hipofisarios pueden o no secretar hormonas según su origen, la incidencia es de aproximadamente 16,7 %. Se ha trabajado en comprender la patología de esta enfermedad. Los métodos quirúrgicos para tratarlo han tenido avances utilizando la microcirugía y endoscopia para la resección tumoral que ha contribuido en disminuir la morbilidad del paciente. Este estudio nos indica que la morbilidad en pacientes con adenomas hipofisarios ha ido en disminución, gracias a los avances quirúrgicos que han implementado recientes por medio de la microcirugía y el uso de endoscopia.

En el documento presentado por Bruno<sup>11</sup> se describe a la enfermedad de Cushing como una patología que se caracteriza por niveles séricos elevados de cortisol, producto de la sobreproducción a través de las células corticotropas de la hipófisis, distinguiéndose así de causas no hipofisarias o ectópicas que en este caso sería en síndrome de Cushing. Esta patología presenta una alta afectación sistémica con características devastadoras más allá del efecto masa y trastornos neurológicos secundarios a la alteración de la anatomía. Se destaca la importancia de la sospecha clínica para un diagnóstico oportuno, se menciona entre los síntomas principales por los que consultan los pacientes con esta patología, la obesidad, la hipertensión, signos hiperandrogénicos y trastornos menstruales. Estos síntomas son bastante inespecíficos de manera individual, por lo que se recomienda una anamnesis detallada. En cuanto al abordaje, se establece la cirugía transesfenoidal como la primera línea de tratamiento; en segunda línea, se aconseja una segunda cirugía o tratamiento mediante radioterapia, el tratamiento médico con mayor aceptación es el ketoconazol, debido a su eficacia y disponibilidad

En esta revisión bibliográfica se hace hincapié en la importancia sobre la captación temprana de los pacientes con enfermedad de Cushing, se menciona que son los médicos de atención primaria los que van a tener el primer contacto con estos pacientes y de allí la necesidad de tener presente esta patología que, si bien, es poco frecuente, no es excepcional.

Cordido et al.<sup>12</sup> explican que la acromegalia es causada por un exceso en la producción de hormona del crecimiento con una amplia gama de manifestaciones clínicas que enfocan el diagnóstico. Generalmente, las manifestaciones clínicas y físicas son indicadores del desarrollo de la enfermedad de manera insidiosa y en muchos casos indicadores de un diagnóstico tardío que, en promedio, ronda los 10 años. En lo que respecta a las opciones diagnósticas, estas se pueden dividir en 2: el análisis bioquímico valorando en primera instancia los niveles séricos de IGF-1 en ayunas y en una postcarga de glucosa de 75g, cuando se produce una supresión adecuada se lleva al siguiente paso que es la realización de estudios por imagen. En el apartado del tratamiento, los autores establecen como primera línea la opción quirúrgica transesfenoidal; en segunda línea, se recomienda una segunda cirugía. El tratamiento médico puede indicarse como tratamiento primario en el caso de que el paciente presenta alguna contraindicación quirúrgica, como tratamiento complementario posterior a cirugía o como pretratamiento para mejorar las condiciones quirúrgicas y en tercera línea se menciona a la radioterapia. Los autores mencionan diversas comorbilidades que se deben mantener en cuenta para el seguimiento posterior incluso a la remisión de la enfermedad.

En esta guía práctica los autores mencionan de forma secuencial los criterios diagnósticos y cómo se establecen las líneas de tratamiento, según sea la evolución de la enfermedad. Se destaca la importancia del manejo de las comorbilidades asociadas con la exposición generalmente de décadas a niveles elevados de hormona del crecimiento, pues estos incluso después de la remisión terapéutica continúan alterando la morbimortalidad de estos pacientes. En el apartado de tratamiento médico se mencionan importantes características como mecanismos de acción y efectividad, también se mencionan estudios observacionales en el caso de nuevos medicamentos como el pegvisomant.

### **1.5.2 Antecedentes internacionales.**

De acuerdo con Juszczak et al.<sup>13</sup>, la exposición a niveles altos de glucocorticoides propicia la aparición de síndrome de Cushing, mientras que la enfermedad de Cushing es a causa de hipercortisolismo endógeno, generalmente producto de un adenoma corticotropo. La prueba de supresión nocturna con 1mg de dexametasona, cortisol salival nocturno y cortisol en orina de 24 horas, constituyen las pruebas de detección recomendadas para esta enfermedad. La ACTH es utilizada como parámetro para saber si es necesario estudios adicionales, si está elevada debe realizarse resonancia magnética. El estándar de oro es el muestreo bilateral del seno petroso para diferenciar el síndrome de Cushing hipofisario del ectópico dependiente de ACTH. El tratamiento de primera línea para la enfermedad de Cushing es la cirugía transesfenoidal; seguida de esta, se ubica la radioterapia y cuando estos anteriores no han surgido efecto deseado se utilizan los inhibidores de la esteroidogénesis.

En este estudio se mencionan los dos principales estudios a realizar ante la sospecha de diagnóstico de síndrome de Cushing, aunque estos no son confirmatorios, se apoya en resultados alteros de estos para continuar descartando la enfermedad y, luego, identificar el foco de secreción de cortisol endógeno, es decir, si se trata de enfermedad de Cushing o no. Se comenta también que la primera línea de tratamiento ante la presencia de enfermedad de Cushing es la cirugía transesfenoidal.

En el análisis realizado por Panigrahi et al.<sup>14</sup> se indica que el manejo de los prolactinomas es complejo, antes de 1980, el tratamiento por excelencia era el quirúrgico, en la actualidad, los pacientes pueden estar en control con agonistas de dopamina siempre y cuando no existan síntomas neurológicos, evitar la necesidad de medicación de por vida y rentabilidad a largo plazo, embarazo planeado, apoplejía, prolactinomas quísticos o falla en el tratamiento médico que lleven a una minuciosa evaluación quirúrgica. El estudio realizado hace hincapié en la necesidad de individualizar todos los casos y tener en cuenta el contexto personal y socioeconómico para la toma de decisión conjunta entre diversas especialidades

en beneficio del paciente. En este análisis se mencionan los criterios para definir un abordaje quirúrgico.

Thakkar et al.<sup>15</sup> afirman que los adenomas pituitarios representan el 15 % de todas las neoplasias intracraneales, en su variada clasificación, los adenomas funcionantes son los que presentan mayor mortalidad. La cirugía representa el pilar en el tratamiento de este tipo de tumor con excepción de los prolactinomas, en donde existe tratamiento médico. En esta primera parte, se hablará de los secretores de ACTH y gonadotropina, causantes de la enfermedad de Cushing. A pesar de los avances médicos, como nuevas técnicas en resonancia magnética, el diagnóstico de esta enfermedad continúa siendo un desafío. Recientemente, nuevas drogas como pasireotide y osilodrostat han sido aprobadas para el manejo de la enfermedad de Cushing.

Se destaca la importancia del correcto diagnóstico del síndrome de Cushing y su posterior clasificación; asimismo, se descarta la opción de realizar tamizajes a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o con síndrome metabólico en cambio se recomienda velar por el análisis clínico y una anamnesis adecuada y exhaustiva para su adecuada sospecha. Los nuevos tratamientos médicos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de hipercortisolismo resistente no son de primera elección debido a su alto costo, eficacia limitada y escape de la remisión, por lo que, aunque ya se haya realizado una cirugía previa, repetir la misma o buscar otra alternativa continúa siendo la mejor opción.

Gada et al.<sup>16</sup> comentan que los prolactinomas son los tumores funcionales de hipófisis más comunes y son los únicos que tienen tratamiento médico con excelentes resultados incluso en macroprolactinomas, donde se evidencia una disminución del efecto compresivo, en algunos casos, a las 6 semanas después de iniciado el tratamiento. La acromegalia conlleva al desarrollo de múltiples comorbilidades, el principal tratamiento para el tumor que desarrolla la acromegalia es la intervención quirúrgica seguido de la radioterapia y medicamentos como los análogos de somatostatina. Los tumores secretores de Tirotropina

(TSH) son raros y se presentan con hipertiroidismo. La terapia médica con agonistas de dopamina sigue siendo la primera línea para el manejo de los prolactinomas incluso aquellos con sintomatología de efecto masa, aunque exista resistencia al primer medicamento de línea de manejo puede continuar con segunda línea de medicamento sin necesidad de recurrir a un abordaje quirúrgico transesfenoidal. En cuanto a la acromegalia se destaca aun en día la prevalencia del abordaje quirúrgico como manejo de primera elección.

Fleseriu et al.<sup>17</sup> explican que analizaron guías y la información disponible para que la Sociedad Pituitaria, con el objetivo de evidenciar cómo los nuevos tratamientos y decisiones afectan al paciente con acromegalia, además, sobre el entendimiento más profundo del curso natural de la enfermedad. En un estudio de casos control en Corea, se evidenció que la acromegalia tiene mayor prevalencia en la población femenina. Se ahonda complicaciones de la enfermedad bioquímicamente activa como resistencia a la insulina, fracturas vertebrales y apnea obstructiva del sueño entre otras. En este análisis se muestran diferentes complicaciones sistémicas producto de la enfermedad bioquímicamente activa, esto puede ser importante para correlacionar el diversas complicaciones como enfermedades no asociadas entre sí con la acromegalia. Se muestran datos de manera objetiva, respecto a la prevalencia en mujeres de adenomas hipofisarios, así como una mejor tasa de resección total de tumores en población masculina, ya que la enfermedad es más insidiosa en mujeres y al momento de someterse a cirugía presentaban mayor edad.

Según Melmed<sup>18</sup>, el manejo de los adenomas pituitarios requiere un manejo interdisciplinario, especialmente los que producen diferentes hormonas. Los adenomas no secretores pueden permanecer sin diagnosticar por años hasta que los síntomas de los efectos compresivos se manifiestan, en el caso de los prolactinomas, raramente los niveles séricos de gonadotropina están aumentados, por lo que se manifiesta con una sobreestimulación de gónadas femeninas y masculinas, aumentando el volumen. Se enfatiza la importancia de sospecha ante síntomas tempranos de masa pituitaria entre los que destacan alteraciones en ciclos menstruales. Se presenta un análisis de 13 estudios realizados en 1018 pacientes posterior al abordaje quirúrgico de acromegalia y evidencian una tasa de control de hormona

del crecimiento del 73 %. En esta revisión se muestran parámetros para lograr un adecuado diagnóstico y la gran importancia de la clínica del paciente, y se presentan datos de estudios en los que se confirma el buen pronóstico que se tiene en el abordaje quirúrgico en el caso de acromegalia.

Tovar et al.<sup>19</sup> nos indica que la acromegalia es una enfermedad causada por la producción anormal de hormona del crecimiento en huesos que ya han tenido cierre epifisiario. El objetivo de este estudio es caracterizar diversos pacientes con dicho padecimiento en el Hospital San José de Bogotá, donde se encontró una mayor prevalencia en el sexo femenino y en un rango de edad entre 20 a 45 años. En dichos casos los signos más frecuentes fueron cambios en el aspecto físico, el método diagnóstico más utilizado fue por medio de imagen y, en promedio, hubo un retraso de 8 años de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico, lo que empeora el pronóstico de la enfermedad.

El diagnóstico de tumores hipofisarios somatotropos funcionantes causantes de acromegalia tienen lamentablemente un diagnóstico tardío en promedio de unos 8 años enfocándose en los cambios físicos y cefalea los principales motivos de consulta de los pacientes. Los autores también plantean, en su caso, la necesidad de un registro nacional de acromegalia donde se generen datos epidemiológicos y factores pronósticos y dar seguimiento a las comorbilidades desarrolladas por estos pacientes para efectos pronósticos

Chanson et al.<sup>20</sup> nos indican que los prolactinomas en hombres son más grandes, más agresivos y menos susceptibles al tratamiento farmacológico, mismo tratamiento que ha sido considerado pivote, pero la neurocirugía ha ganado terreno y las nuevas técnicas pueden ser ideales para los tumores agresivo o que no responden a tratamiento médico, el cual ha estado implicado en diversos efectos secundarios. En las mujeres los prolactinomas suelen ser más pequeños y presentan manifestaciones más tempranamente como amenorrea u oligomenorrea. En este artículo se muestran las diferencias epidemiológicas del transcurso de un prolactinoma funcionante, se destaca en el caso de la población femenina las alteraciones menstruales y reproductivas también se habla de vigilancia de estos pacientes en

el caso que sean eugonadales sintomáticos con microadenomas y estos pueden ser puestos en seguimiento continuo de valores de PRL.

Almonte<sup>21</sup> comenta que los adenomas hipofisarios son benignos en su mayoría y su mortalidad se atribuye a las alteraciones hormonales o al efecto de masa. Este estudio caracteriza a 120 pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de Perú ingresados al servicio de neurocirugía, dentro de los cuales se muestra un predominio por el sexo femenino en la incidencia de tumores hipofisarios de los cuales en la población estudiada se encontró que los de tipo funcionante representan un 97,5 % del total. En este trabajo se abordan los casos de pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico para el tratamiento de adenomas hipofisarios y nos da un amplio panorama de las principales complicación, tasa de éxito, así como la importancia de clínica y química presentada por estos pacientes antes de someterse al procedimiento.

Tang et al.<sup>22</sup> nos presentan un estudio en el cual se somete a células de prolactinoma a análisis genéticos en los que encuentran diferentes tipos de células predominantes, unas más sensibles a cargegolina y otras a bromocriptina; también se muestran cómo son los mecanismos de destrucción de células tumorales con el uso de cada medicamento. El tratamiento médico de los prolactinomas se basa en los agonistas dopaminérgicos como bromocriptina y cabergoline, mismos que tienen diferencias en su sensibilidad según el tipo de células del que se conforma el tumor. La finalidad de este estudio es determinar, con base en el tipo de células presentes del tumor, el mejor tratamiento médico.

Lin et al.<sup>23</sup> muestran que la cabergolina es un agonista dopaminérgico que se usa en primera línea para el tratamiento de prolactinomas, estudios recientes revelan un nuevo mecanismo de acción que puede ser útil para el manejo de otras neoplasias como lo son el cáncer de mama y páncreas. En el documento se presentan nuevas evidencias sobre el mecanismo de acción de la cabergolina en la eliminación de masas tumorales.

Según Colao et al.<sup>24</sup>, la acromegalia consiste en una liberación anómala de hormona del crecimiento (GH), una sobreexposición a esta hormona trae consigo una serie de manifestaciones sistémicas y deformaciones físicas. La incidencia ha aumentado y se cree que es debido a una mayor consciencia diagnóstica. Su tratamiento primario consiste en cirugía y radioterapia en donde existe un consenso de la reducción de los niveles de GH por debajo de 1,0 ug/L, la reducción de tamaño del tumor y la mejora de los signos y síntomas clínicos. Se han desarrollado técnicas novedosas en radioterapia; aunque también puede ser considerado el tratamiento médico, incluso el combinado en pacientes con contraindicaciones quirúrgicas o persistencia postquirúrgica. En este artículo se toman en cuenta nuevas evidencias científicas para explicar los mecanismo fisiopatológicos de la formación de tumores hipofisarios somatotropos, así como la propuesta de algoritmos para el manejo de la acromegalia tomando en cuenta nuevas evidencias científicas. Existen avances en el tratamiento médico combinado de la acromegalia el cual podría ser una mejor opción contra el progreso de la enfermedad.

Coopmans et al.<sup>25</sup> analizan los nuevos avances en el tratamiento médico combinado de la acromegalia el cual podría ser una mejor opción contra el progreso de la enfermedad. Se tiene información de diversos estudios en los que se comparan diferentes grupos de medicamentos vs. monoterapias, demostrando una buena eficacia en los tratamientos combinados sin embargo recalando que se debe individualizar cada caso, ya que algunos efectos adversos pueden ser una contraindicación y se deba optar por monoterapia. Los autores analizan información para incursionar en terapias médicas combinadas con nuevos medicamentos, no solo en el contexto de persistencia postquirúrgica, también en aquellos pacientes que presentan alguna contraindicación para realizar una cirugía y estén en tratamiento médico con monoterapia, los cuales podrían verse beneficiados con tratamientos médicos combinados.

Según Hinojosa et al.<sup>26</sup>, si el síndrome de Cushing no es tratado adecuadamente, se asocia con mayor morbimortalidad, además, reconocen que con frecuencia se debe recurrir al manejo médico antes de pensar realizar una cirugía como parte del tratamiento. Los autores

detallan una revisión de tres opciones médicas con su seguridad y eficacia de uso actual y futuro para tratar el síndrome de Cushing, como nuevos inhibidores de las enzimas esteroidogénicas, fármacos que inhiben las vías fisiopatológicas de la enfermedad de Cushing y antagonistas de los receptores de glucocorticoides que bloquean la acción del cortisol. Se resalta la importancia de hacer de conocimiento que la enfermedad de Cushing aumenta la morbimortalidad si no es tratada con tiempo. Esta enfermedad presenta amplia recurrencia después del tratamiento quirúrgico, por lo que el tratamiento médico juega un mayor papel debido a que es fundamental evitar elevaciones abruptas en los niveles de cortisol. Además, el estudio nos aporta información sobre 3 nuevos grupos de medicamentos que pueden funcionar como cotratamiento pre y postquirúrgico ante persistencia o en pacientes no candidatos a cirugía.

Bernabeu et al.<sup>27</sup> mencionan que, con la participación de cuatro expertos en relación con la acromegalia, se generaron aseveraciones y recomendaciones sobre la parte clínica de la enfermedad, las cuales posteriormente junto a otro grupo de 30 expertos adicionales llegaron a un consenso en temas de instrumentos individualización del tratamiento: marcadores predictivos de respuesta, técnicas de imagen, perfiles clínicos y comorbilidades en la individualización del tratamiento, papel del paciente en la toma de decisiones terapéuticas y acceso al tratamiento (accesibilidad y equidad).

Se reunieron un grupo de expertos cuyo objetivo fue definir y crear un consenso entre los aspectos relevantes para el manejo de la acromegalia. Entre los consensos que se dieron, incluyeron: individualización del tratamiento, comorbilidades, papel del paciente para tomar decisiones con relación a su tratamiento y sobre la accesibilidad al tratamiento. Estos puntos serán claves para tener en cuenta a la hora de desarrollar una posible propuesta en el manejo de la acromegalia.

Martín et al.<sup>28</sup> describen los adenomas hipofisarios como tumores benignos de mayor frecuencia localizados en la silla turca que se producen a partir de células secretoras de hormonas de la adenohipófisis. Su clasificación puede darse por distintos criterios, siendo la

clasificación clínica-funcional, la mayormente utilizada. Para el diagnóstico de estos tumores, se puede utilizar tanto técnicas de imagen, como la resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada y también técnicas analíticas de determinación de los perfiles hormonales. La elección de tratamientos como primera opción terapéutica y la aplicación de estos de forma individual o combinada, dependerá de las características y clínica del paciente, así como de las características del tumor.

El artículo anterior nos brinda una amplia generalización sobre los adenomas hipofisarios, indicando que representan el tumor en hipófisis más frecuente. Nos contribuye en nuestro tema para diferenciarlos principalmente por su clínica y funcionalidad, siendo esta última mencionada, el enfoque de nuestra investigación. Indica, además, que para su diagnóstico se utilizan tanto técnicas de imagen como análisis hormonales. La opción de tratamiento ideal dependerá del tipo y características del tumor, así como las manifestaciones clínicas del paciente, estas incluyen manejo quirúrgico por vía transesfenoidal y también opciones farmacológicas.

Enríquez et al.<sup>29</sup> describen la acromegalia como una enfermedad progresiva y crónica debido a un adenoma hipofisario de células somatotropas, que produce un aumento de secreción de la hormona de crecimiento y, a su vez, de los niveles del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1). Esta hipersecreción hormonal desata manifestaciones físicas, endocrinas, metabólicas y neuropsiquiátricas, que, en conjunto, afectan la calidad de vida de las personas que la padecen. Los autores asocian, además, la enfermedad, con un aumento en la mortalidad de 1,2-3 veces más que la población general y puede disminuir la esperanza de vida en al menos 10 años.

La acromegalia es una enfermedad que se produce por un adenoma hipofisario de células somatotropas, esto conlleva a la producción aumentada de hormona de crecimiento (GH) y, por ende, aumento del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. Se habla de que esta enfermedad aumenta la mortalidad y reduce la esperanza de vida de quien la padece; sus manifestaciones clínicas pueden ser amplias, desde endocrinas, metabólicas y

neuropsiquiátricas. Se debe dar seguimiento a estos pacientes, ya que el pronóstico y la respuesta de tratamientos puede variar en cada persona.

Según Molitch<sup>30</sup>, 50 % de los adenomas pituitarios son microadenomas <10mm que dentro de sus tratamientos se encuentra la cirugía transesfenoidal, terapia médica y radioterapia en algunas ocasiones. Los prolactinomas (32-66 %) pueden manifestarse con amenorrea, pérdida de la libido, galactorrea e infertilidad en las mujeres y pérdida de la libido, disfunción eréctil e infertilidad en los hombres, para estos adenomas la terapia con los agonistas dopaminérgicos cabergolina y bromocriptina suelen ser adecuados. El autor menciona la acromegalia (8-16 %) manifestándose con agrandamiento de los labios, la lengua, la nariz, las manos y los pies, además, que se suele diagnosticar por niveles elevados del factor de crecimiento similar a la insulina 1 y los niveles de la hormona del crecimiento, el tratamiento necesita terapia médica con análogos de somatostatina, cabergolina y pegvisomant. Por último, se hace mención de tumores secretores de ACTH (2 - 6 %) se relacionan con obesidad, hipertensión, diabetes y otras enfermedades. Se sugiere la medición de nivel de cortisol salival a altas horas de la noche como la prueba de detección, y como tratamiento indica la resección del adenoma y terapias médicas que incluyen ketoconazol, mifepristona y pasireotida. Esta anterior revisión aporta información de suma relevancia para el desarrollo del presente trabajo, pues menciona la incidencia porcentual de los tumores hipofisarios, además, evidencia de técnicas diagnósticas y manejo médico prometedor en la actualidad y a futuro que puede ser utilizado en las diversas patologías que comprende la revisión.

Teixeira et al.<sup>31</sup> realizaron un estudio retrospectivo con 142 pacientes para valorar predictores de remisión y recurrencia tras la retirada de los agonistas dopaminérgicos, el cual consideran el principal tratamiento para los prolactinomas. Dividieron a los pacientes según hubieran intentado retirar o no la medicación y, a su vez, los que sí intentaron retirar la terapia según su remisión o recaída. El 35,2 % de los evaluados intentó retirar el tratamiento; los pacientes con niveles iniciales más bajos de PRL sérica fueron aquellos con microadenomas y aquellos con una duración de tratamiento más prolongada son los que en su mayoría

intentaron discontinuarlo. Detectaron que, en el grupo de retiro, la tasa de remisión fue del 72 % y, además, que los macroprolactinomas recaen con más frecuencia que los microprolactinomas, por lo que concluyeron que la terapia con DA puede suspenderse con una alta tasa de remisión.

Según el estudio, para los prolactinomas, el principal tratamiento son los agonistas de dopamina. A pesar de que no existen estudios certeros establecidos para retirar este fármaco o los diferentes factores que pueden influir en la recaída de la enfermedad, se identificó que los macroprolactinomas tienen una posibilidad de recaída aún mayor, por el contrario, aquellos con microadenomas y tratamiento más prolongado, presentaban una probabilidad más alta de interrupción en su tratamiento. Los autores concluyeron que una interrupción de este tratamiento está asociada con una alta tasa de remisión.

De acuerdo con Martínez et al.<sup>32</sup>, el mayor detalle que ofrece el desarrollo tecnológico en imágenes médicas ha permitido un mayor descubrimiento de hallazgos incidentales, haciendo énfasis en las masas tumorales o “incidentalomas” hipofisarios, debido al riesgo que conllevan, como infarto hipofisario, alteración visual y disfunción endocrina. Es por esto por lo que deciden realizar una revisión sobre aspectos relacionados con la epidemiología, diagnóstico, terapia y abordaje, en casos donde los tumores hipofisarios se descubren de manera incidental.

Los incidentalomas hipofisarios son considerados de riesgo, debido a que pueden provocar infarto hipofisario, alteraciones del campo visual, además de mal funcionamiento endocrino. Las diferentes técnicas de imágenes médicas han contribuido a descubrir este tipo de tumores, incluso de manera “incidental”, esta revisión colabora a orientar sobre una mejor toma de decisiones para el abordaje tanto en diagnóstico y terapia de un paciente que se descubre una masa tumoral de manera incidental.

Por su parte, Tritos et al.<sup>33</sup> describen la enfermedad de Cushing como un hipercortisolismo patológico resultado de un exceso de Corticotropina (ACTH) secretada por

corticotrofos hipofisarios tumorales. Representan 70-75 % de todos los pacientes con síndrome de Cushing endógeno. Los autores indican que, desde la descripción realizada por Harvey Cushing, hace 100 años para ese entonces, sí ha existido un progreso en el diagnóstico y manejo del síndrome; sin embargo, a la fecha, la etiología y patogenia sigue siendo incierta. El diagnóstico puede ser un complicado reto para el médico, pero en la revisión detallarán un análisis del diagnóstico y tratamiento reciente para la enfermedad de Cushing. A pesar de que realizar el diagnóstico certero de la enfermedad de Cushing resulte un tanto retador, debido a que no está del todo claro su etiología, la investigación y el análisis de herramientas u opciones para realizarlo resulta relevante para llegar a tener cada vez más datos que impulsen y permitan a futuro llegar a un posible método universal que facilite identificar esta enfermedad, de igual manera, las investigaciones en relación con el tratamiento de la misma.

Carrera et al.<sup>34</sup> en su revisión detallan los tumores funcionantes de la hipófisis más frecuentes: tumores secretores de GH causantes de acromegalia, tumores productores de PRL y los tumores productores de ACTH causantes de enfermedad de Cushing. La sintomatología de los adenomas funcionantes es debida a la hipersecreción de hormona de la adenohipófisis. El diagnóstico se basa en pruebas hormonales y radiológicas, mientras que el manejo se constituye entre terapia quirúrgica, farmacológica y radioterapia según el caso. Esta revisión contribuye a este trabajo, ya que detalla los tumores hipofisarios funcionantes que se presentan con más frecuencia, mismos en los que se desarrolla la presente revisión los cuales son los secretores de hormona de crecimiento, productores de PRL y productores de hormona corticotropa. Sus manifestaciones clínicas se deben al efecto de masa producido y al hipopituitarismo desarrollado. Los niveles hormonales e imágenes radiológicas son la base para el diagnóstico, además, el tratamiento quirúrgico, médico y radioterapia son las opciones para tratarlos.

Echeverría et al.<sup>35</sup> en su estudio descriptivo transversal de 112 pacientes atendidos en consulta externa del servicio de endocrinología periodo 2013-2015, determinaron que los adenomas funcionantes (73 %) más frecuentes son los productores de PRL (40 %) y hormona de crecimiento (30,4 %), además, el déficit visual y galactorrea fueron los síntomas que se

presentaron con mayor frecuencia, además predominó 7/1000 pacientes del sexo femenino en un rango de edad 20-39 años. Con esto demostraron su relación con literatura previa en relación con la frecuencia, edad y presentación. Este estudio brinda mayor respaldo en datos relacionados con las formas de presentación en cuanto a edad y frecuencia, ya que siete de cada mil pacientes en edades entre los 20-39 años representó la incidencia de los casos en el Hospital Universitario de Guayaquil entre el 2013-2015, un 73 % de los casos representan adenomas funcionantes, siendo más frecuentes los secretores de PRL con un 40 % y luego los secretores de hormona de crecimiento con un 30,4 %.

Dinnen et al.<sup>36</sup> detallan en su revisión que la acromegalia es causada en la mayoría de los casos por un adenoma hipofisario, debido a ser una enfermedad que se caracteriza por ser insidiosa su diagnóstico suele retrasarse, dando lugar a complicaciones sistémicas que aumentan la morbilidad prematura. La prueba recomendada cuando existe la sospecha clínica es la medición de IGF-1, mientras que el estándar de oro es la prueba de tolerancia oral a la glucosa con medición de GH. Los autores indican que con frecuencia se requiere tratamiento combinado para mejorar los síntomas y disminuir el efecto de masa provocado por el tumor, incluyen la cirugía, las terapias médicas (como los agonistas de la dopamina, los agonistas del receptor de somatostatina y el antagonista del receptor de GH pegvisomant) y la radioterapia. Asimismo, detallan los avances en cuanto a diagnóstico y manejo apoyados en publicaciones de la Endocrine Society. La revisión anterior aporta gran valor en relación con los avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la acromegalia, basan sus estudios en publicaciones realizadas además por la Endocrine Society recientes, mencionando las pruebas iniciales, así como el estándar de oro para su detección.

Roelfsema et al.<sup>37</sup> hacen mención del diagnóstico tardío en el que suele realizarse la acromegalia, que a pesar de que se puede curar en aproximadamente la mitad de los pacientes con la enfermedad mediante cirugía experta y otro restante puede acudir de manera efectiva con análogos de somatostatina; ya sea con la nueva generación de fármacos dopaminérgicos o con Pegvisomant, un agente bloqueador del receptor GH, muchos a este punto han desarrollado comorbilidades, como hipertensión, cardiopatías, artrosis, apnea del sueño y

diabetes mellitus. Los autores acuden a informes recientes que demuestran que el riesgo de mortalidad puede normalizarse. Sin embargo, se debe intervenir el trato de las comorbilidades. La revisión anterior hace referencia a tener presente el diagnóstico tardío en el que suele hacerse la acromegalia, que, a pesar de que existan opciones tanto quirúrgicas y médicas como análogos de somatostatina, ya sea con la nueva generación de fármacos dopaminérgicos o con pegvisomant, hay que tener en cuenta que si se ha desarrollado comorbilidades se deben tratar para disminuir la tasa de mortalidad.

En su revisión Pereira et al.<sup>38</sup> describen la presentación de la acromegalia, así como métodos diagnósticos y métodos terapéuticos ajustados a las realidades actuales tanto modalidad quirúrgica como farmacológica. Hacen hincapié en que continúa siendo una enfermedad subdiagnosticada que en conjunto con las comorbilidades que se pueden desarrollar contribuyen al aumento de la mortalidad que provoca la misma. La acromegalia es una enfermedad subdiagnosticada. A pesar de tener baja prevalencia, su tasa de mortalidad es alta, debido a causas a nivel cardiovascular y cerebrovascular principalmente. En el artículo aporta gran valor al presentar métodos diagnósticos y de tratamiento tanto médico como quirúrgico o radioterapia reciente ajustados a la realidad actual.

Pita <sup>39</sup> realizó un metaanálisis de todos los estudios publicados sobre el tratamiento de la acromegalia, cuyo objetivo consiste en investigar si el tratamiento prequirúrgico con análogos de somatostatina mejora el resultado quirúrgico de la acromegalia. El autor utilizó una revisión sistemática de todos los estudios de tratamiento prequirúrgico de acromegalia con análogos de somatostatina hasta diciembre de 2011. Se revisaron las bases de datos electrónicas Medline, Embase, Cochrane y Google Scholar. Se concluyó que el tratamiento prequirúrgico de adenomas hipofisarios productores de GH con análogos de somatostatina brinda una mejoría significativa en la resolución quirúrgica, analizando, además, la importancia del tratamiento prequirúrgico en centros sin resultados quirúrgicos óptimos. Este metaanálisis demuestra que el uso de tratamiento farmacológico contribuye de manera significativa al manejo de la acromegalia, incluso, antes de recibir terapia quirúrgica y en casos donde la cirugía no ha demostrado resultados alentadores.

### **1.5.3 Antecedentes nacionales,**

González-Houdelath<sup>40</sup> nos indican que, debido al exceso de producción de hormona de crecimiento, se produce la acromegalia. Esta se asocia con comorbilidades, entre ellas, a nivel cardiovascular, pulmonar o neoplasias. El estándar de oro para su diagnóstico es la curva de supresión de hormona de crecimiento con glucosa. El tratamiento será de manera individual y puede incluir cirugía, manejo médico. En este artículo se nos resalta la importancia de considerar las comorbilidades asociadas con la sobre producción de hormona del crecimiento y no solo el efecto masa que se puede presentar. Correlacionando las comorbilidades, se puede llegar a la sospecha con la sobreproducción no solo valorando los efectos compresivos y la fenotípica clásica del paciente.

Mora<sup>41</sup> realizó un estudio observacional retrospectivo en relación con la acromegalia, basado en registros médicos de pacientes valorados con el ACROSCORE en la consulta externa de Endocrinología de los tres hospitales nacionales desde enero 2016 a julio 2017, en el cual, busca valorar la frecuencia de valores altos de IGF1 en pacientes de la consulta externa a los cuales se les ha aplicado el ACROSCORE e investigar la relación entre los valores de IGF1 y las categorías de riesgo de acromegalia según esta escala, así como caracterizar a los pacientes diagnosticados con la enfermedad durante el periodo de estudio. La considera una enfermedad poco frecuente, de inicio insidioso, por lo que dificulta su diagnóstico temprano y disminuye las probabilidades de curación. Se identificaron 10 pacientes con acromegalia, localizados entre los grupos de moderado y alto riesgo. De ellos, dos fueron diagnosticados a partir del tamizaje después de la evaluación con el ACROSCORE, pero sin la sospecha clínica de acromegalia. Resalta que en consulta de Endocrinología se podría llegar a encontrar hasta 1 caso de acromegalia oculta por cada 80 personas valoradas con el ACROSCORE. Además, con su estudio recomienda el tamizaje universal con el ACROSCORE y también valoración del IGF1 en situaciones de moderado y alto riesgo en la consulta de Endocrinología.

La acromegalia es una enfermedad subdiagnosticada, lo cual dificulta su manejo y curación. El anterior estudio brinda información relevante sobre la importancia de la aplicación de escala ACROSCORE, como tamizaje, para identificación de casos, también la frecuencia de valores altos de IGF-1, categoría de riesgo y caracterización de los pacientes al aplicarla. Se recopiló información biométrica, epidemiológica, antecedentes personales, comorbilidades y valores de laboratorio en pacientes de consulta externa de tres hospitales. Encontró diez pacientes con acromegalia y dos de ellos diagnosticados con tamizaje después de la aplicación del ACROSCORE. Hasta un caso por cada 80 personas de consulta externa, podrían tener diagnóstico de acromegalia oculta al aplicar el ACROSCORE, esto es un indicador de un buen parámetro de tamizaje, que se puede implementar para esta enfermedad.

Herra et al.<sup>42</sup> describen la acromegalia como una enfermedad que se desarrolla por la hiperproducción de hormona de crecimiento que generalmente es consecuencia de un adenoma hipofisario. Entre las manifestaciones clínicas se puede encontrar visceromegalia, cambios en el tejido blando, sudoración excesiva, efectos de masa por el tumor, trastornos cardiovasculares, metabólicos, respiratorios, manifestaciones en huesos y articulaciones o secuelas endocrinas. Los autores detallan que la medición del factor de crecimiento insulínico tipo 1 y un test de tolerancia oral a la glucosa son valores clave para el diagnóstico, además que la intervención a realizar se basa en diversos factores, se debe individualizar el tratamiento y abordar multidisciplinariamente para la elección adecuada en cada caso.

La acromegalia es desarrollada por un exceso en la producción de hormona de crecimiento. Visceromegalia, efectos de masa, alteraciones cardiovasculares, metabólicas, respiratorias, entre otras, se encuentran dentro de la clínica que pueden desarrollar estos pacientes. El medir el factor de crecimiento insulínico y test de tolerancia oral a la glucosa, constituyen medidas diagnósticas para la enfermedad. A pesar de existir medidas quirúrgicas, farmacológicas o radioterapia para la acromegalia, la toma de decisión de cuál es el manejo óptimo será individualizada en cada paciente.

Hao<sup>43</sup> en la Guía para el diagnóstico y tratamiento de tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes (productores de PRL (prolactinomas), GH (acromegalia) y ACTH (síndrome de Cushing)), elaborada por la Asociación Costarricense de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, describen ampliamente causas, diagnósticos y diversos tratamientos para cada una de las enfermedades en cuestión, para esta última enfocándose principalmente en el manejo médico. La guía mencionada para el diagnóstico y tratamiento de tumores hipofisarios funcionantes nos deja ver que desde años atrás ha existido interés a nivel nacional en desarrollar el tema y, a su vez, crear una guía que incluya toda la información relevante para abordar estas patologías, mencionando algunas de las terapias y métodos diagnósticos que aún pueden utilizarse en la actualidad. La enfermedad de Cushing, que es el síndrome de Cushing pituitario dependiente, implica un escenario con mejor pronóstico, mientras de causas independientes de producción de ACTH o producción ectópica de CRH implican una alta probabilidad de malignidad como causa etiológica. Los autores recalcan que el tratamiento de primera línea es el abordaje quirúrgico y usualmente otras técnicas como la radioterapia en segunda instancia, aunque cada caso debe ser individualizado.

## **CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO**

## 2.1. Glándula hipófisis o pituitaria

La glándula hipófisis es una estructura que reposa en la base del cráneo, sobre una depresión del hueso esfenoides llamada Silla Turca; esta se divide en 2 lóbulos: hipófisis anterior o adenohipófisis e hipófisis posterior o neurohipófisis. Posee importantes relaciones anatómicas con el hipotálamo como una estrecha comunicación vascular del hipotálamo con el lóbulo anterior y neurales con el lóbulo posterior<sup>3</sup>. Las hormonas liberadas por la neurohipófisis son sintetizadas en el núcleo paraventricular y supraóptico del hipotálamo, en los cuerpos celulares de las neuronas magnocelulares, estas hormonas viajan por el axoplasma de estas neuronas hasta llegar a las terminales nerviosas del lóbulo posterior; estas hormonas son Vasopresina (ADH) y Oxitocina<sup>3</sup>.

Según Barret et al.<sup>3</sup>, la hipófisis anterior se encuentran cinco tipos de células secretoras:

- Somatotropas que secretan hormona del crecimiento (GH).
- Lactotropas que secretan PRL.
- Corticotropas que secretan la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).
- Tirotropas que secretan hormona estimulante de la tiroides (TSH).
- Gonadotropas que secretan Hormona Folículo Estimulante (FSH) y Luteinizante (LH).

Todas estas células van a iniciar su síntesis y liberación de cada hormona correspondiente secundaria a mensajeros químicos liberados del hipotálamo a la hipófisis llamadas hormonas hipofisiotrópicas. Estas hormonas hipofisiotrópicas se liberan de terminaciones neuronales arcuatas y de otras hipotalámicas<sup>3</sup>.

**Figura 1. Adenohipófisis, células, hormonas y sus funciones.**

Célula	Hormona	Química	Acciones fisiológicas
Somatótropas	Hormona del crecimiento (GH; somatotropina)	Cadena sencilla de 191 aminoácidos	Estimula el crecimiento corporal; estimula la secreción de IGF-1; estimula la lipólisis; inhibe las acciones de la insulina en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos
Corticótropas	Hormona adrenocorticotropa (ACTH; corticotropina)	Cadena sencilla de 39 aminoácidos	Estimula la generación de glucocorticoides y andrógenos por la corteza suprarrenal; mantiene el tamaño de las zonas fasciculada y reticulada de la corteza
Tirotropas	Hormona estimulante del tiroides (TSH; tirotropina)	Glucoproteína formada por dos subunidades, $\alpha$ (89 aminoácidos) y $\beta$ (112 aminoácidos)	Estimula la producción de hormonas tiroideas por las células foliculares del tiroides; mantiene el tamaño de las células foliculares
Gonadótropas	Hormona estimulante del folículo (FSH)	Glucoproteína formada por dos subunidades, $\alpha$ (89 aminoácidos) y $\beta$ (112 aminoácidos)	Estimula el desarrollo de los folículos ováricos; regula la espermatogenia testicular
	Hormona luteinizante (LH)	Glucoproteína formada por dos subunidades, $\alpha$ (89 aminoácidos) y $\beta$ (115 aminoácidos)	Induce la ovulación y la formación del cuerpo amarillo en el ovario; estimula la producción de estrógenos y progesterona por el ovario; estimula la producción testicular de testosterona
Lactótropas Mamótropas	Prolactina (PRL)	Cadena única de 198 aminoácidos	Estimula la secreción y producción de leche

IGF, factor de crecimiento seudoinsulínico.

Fuente: Imagen tomada de la bibliografía <sup>44</sup>.

## 2.2. Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

La ACTH es una hormona producida por la hipófisis anterior, consta de 39 aminoácidos, se encarga de inducir la esteroidogénesis y mantener la función de células suprarrenales. La hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa es la principal encargada de la síntesis y liberación de esta<sup>4</sup>. La secreción de ACTH depende de un ritmo circadiano, su pico es a las 6 horas, mientras que a las 12 media noche es mínimo. Dentro de los factores que pueden variar o aumentar su concentración, se encuentra el estrés físico y psicológico, ejercicio y ciertas enfermedades<sup>4</sup>.

## 2.3. Hormona prolactina (PRL)

Es una hormona producida en la adenohipófisis, sintetizada específicamente en las células lactotropas, en estas puede formarse un tumor secretor de PRL. Esta hormona se

encarga de inhibir la función reproductora tanto en hombres como mujeres, al disminuir la secreción de hormona liberadora de gonadotropina y gonadotropina hipofisarias además de la esteroidogénesis gonadal. También estimula la producción de leche y sincrónicamente disminuye la función reproductiva y la libido. La secreción de PRL es pulsátil durante la fase de sueño REM, sus valores séricos normales son de 10 a 25  $\mu\text{g/L}$  en la mujer y de 10 a 20  $\mu\text{g/L}$  en el hombre, su pico (30  $\mu\text{g/L}$ ) es entre las cuatro y seis horas<sup>4</sup>.

El mecanismo por el cual se regula es principalmente inhibitorio, se suprime la liberación de la hormona mediante los receptores D2 de Dopamina. Esta vía se activa cuando hay una hipersecreción de PRL que ocurre espontáneamente, frecuentemente a causa de tumores en base de cráneo<sup>4</sup>.

#### **2.4. Hormona de crecimiento (GH)**

Es una hormona secretada por células somatotrofas en la adenohipófisis, es una secreción pulsátil, está dada por la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y por la grelina, ambos estimulan la liberación de GH y el último también estimula GHRH. Por otra parte, la somatostatina se encarga de la inhibición hormonal, además el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF - 1) también se encarga de su inhibición por retroalimentación. Por lo tanto, esta hormona puede actuar de forma directa en las células susceptibles a ella, o de forma indirecta mediante IGF - 1. Un exceso de glucocorticoides puede provocar inhibición de la hormona de crecimiento y los estrógenos, por el contrario, la estimulan. Su secreción es nocturna predominantemente al inicio del sueño, en la adultez es alrededor de un 15 % de los niveles en la pubertad, ya que presenta una disminución conforme aumenta la edad<sup>4</sup>. La GH interviene en varios procesos, entre ellos funciones anabolizantes, lipolíticas y diabetogénicas, está involucrada en el aumento de la masa corporal magra. Es fundamental en el sistema esquelético para un crecimiento simétrico y llegar a obtener una talla adecuada en la adultez<sup>45</sup>.

Las concentraciones plasmáticas normales de la hormona de crecimiento rondan entre 1.6-3ng/ml en adultos, mientras que para niños o adolescentes es de aproximadamente 6ng/ml. Sin embargo, en estados de inanición prolongada pueden aumentar a 50ng/ml<sup>46</sup>.

## **2.5. Factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I)**

El IGF 1 es un factor de crecimiento y diferenciación que produce efectos fisiológicos de la hormona de crecimiento de forma indirecta. El hígado es el principal órgano en producir Factor de crecimiento similar a la insulina 1, siendo la GH el determinante para su síntesis. Los niveles de IGF1 son mayores en la pubertad con un pico a los 16 años, conforme aumenta la edad y debido al envejecimiento estos valores disminuyen hasta en un 80 %. Niveles excesivamente altos podrían generar acromegalia y es proporcional a niveles altos de GH<sup>4</sup>.

## **2.6. Adenomas hipofisarios**

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas de origen epitelial ubicadas en la hipófisis anterior. Existen diferentes clasificaciones para referirse a estos, entre ellos según el tamaño, célula de origen o actividad endocrina<sup>32</sup>. Según el tamaño en la cual se presenta la masa será clasificado en<sup>32</sup>:

- Microadenomas: hace referencia a aquellos tumores cuyo diámetro es <10mm.
- Macroadenomas: todos aquellos tumores cuyo diámetro es ≥10mm.

De acuerdo con Martínez<sup>32</sup>, su actividad endocrina puede clasificarse en tumores hipofisarios no funcionantes y tumores hipofisarios funcionantes, para el desarrollo del trabajo éstos últimos son los de relevancia en la investigación, entre los cuales se encuentra:

- Prolactinomas.

- Somatotropinoma, en relación con la hormona de crecimiento (GH) y de relevancia en el desarrollo de Acromegalia.
- Corticotropinoma involucrada la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en relación con la enfermedad de Cushing.

La morbimortalidad de los adenomas hipofisarios funcionantes es mayor, debido a los efectos de masa que produce y a los síndromes de hipersecreción, por lo que un diagnóstico precoz y con alta eficacia es fundamental para reducir riesgos o complicaciones en la salud de pacientes que los padecen<sup>14</sup>.

**Figura 2. Formas de presentación de adenomas pituitarios.**

<b>FORMAS DE PRESENTACION DE ADENOMAS PITUITARIOS</b>				
	<b>ADENOMAS FUNCIONANTES</b>			
	<b>PRL</b>	<b>GH</b>	<b>ACTH</b>	<b>NFAP</b>
<b>FORMAS DE PRESENTACION</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>GALACTORREA</b>	29%	0%	0%	0%
<b>CEFALEA</b>	13%	12%	17%	19%
<b>TRASTORNOS MENSTRUALES</b>	18%	8%	17%	2%
<b>CRECIMIENTO ACRAL</b>	0%	32%	0%	0%
<b>DISMINUCION LIBIDO SEXUAL</b>	4%	0%	0%	5%
<b>DEFICIT VISUAL</b>	19%	16%	17%	40%
<b>HIPOPITUITARISMO</b>	5%	0%	0%	14%
<b>TRASTORNOS NEUROLÓGICOS</b>	6%	2%	33%	19%
<b>OTROS</b>	5%	30%	17%	2%

\*NFAP: Adenoma Pituitario No Funcionante.

Fuente: Imagen tomada de la bibliografía<sup>35</sup>.

## **2.7. Acromegalia**

La acromegalia hace referencia a una enfermedad crónica poco frecuente, de evolución lenta, debido a una hipersecreción de GH, esto, por ende, conlleva a un exceso de producción de Factor de crecimiento similar a la insulina 1. La causa etiológica que se presenta con mayor frecuencia es debido a un adenoma hipofisario secretor de hormona de crecimiento; sin embargo, en ocasiones, menos frecuentes puede deberse a un tumor hipotalámico secretor de GHRH o secreción ectópica de GH o GHRH<sup>36</sup>.

La incidencia al año de acromegalia indica una prevalencia de 60 casos por millón y para una incidencia de 3 a 4 pacientes por millón. La edad media en la que se suele diagnosticar la enfermedad va desde los 40,5 a 47 años. La mortalidad en estos pacientes es hasta del 30 %, en muchos de los casos asociadas con enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y neoplasias<sup>47</sup>.

En Costa Rica para el año 2004, existía registro de 80 pacientes en control por Endocrinología a causa de la enfermedad distribuidos en distintos hospitales de la región. Sin embargo, no se lleva un control estadístico exacto acerca de la epidemiología en el país<sup>40</sup>.

### **2.7.1. Etiopatogenia.**

Cuando se libera la hormona de crecimiento y se une a su receptor, activa una cascada de señalización JAK2 por medio de la cual realiza la síntesis de proteínas como la IGF1 que se encarga de realizar síntesis proteica y proliferación celular<sup>40</sup>.

Más del 90 % de los adenomas hipofisarios presentados en pacientes con acromegalia, son tumores monoclonales benignos. Alrededor de un 25 % de los tumores productores de GH, pueden ser adenomas dimorfos, pudiendo secretar también PRL. Además, puede haber disregulación de transducción de señales, entre ellos mutaciones de genes presentes en síndromes familiares, como el complejo Carney, donde existe mutación del gen PRKAR1A,

el síndrome de McCune-Albright presente la mutación de  $G\alpha$  y la neoplasia endocrina múltiple 1 donde se produce una inactivación del gen supresor de tumores MENIN<sup>39</sup>.

### **2.7.2. Presentación clínica**

La clínica con la que cursa la acromegalia puede depender de diversos factores, entre ellas se encuentran: concentraciones de GH y IGF - 1, edad del paciente, según el tamaño del tumor y además de que fase ya sea temprano o tardío se haya establecido el diagnóstico. Existen, además, complicaciones asociadas como: visceromegalia, sudoración excesiva y crecimiento mandibular<sup>42</sup>.

Estos pacientes presentan además características muy propias de la enfermedad como lo son: dismorfia facial, rasgos toscos, nariz agrandada, prominencia de arcos ciliares, labios engrosados, ensanchamiento y edema de dedos, manos y pies. Es importante realizar un adecuado examen físico en casos de sospecha, ya que en muchas ocasiones la aparición de las manifestaciones es lenta<sup>24</sup>.

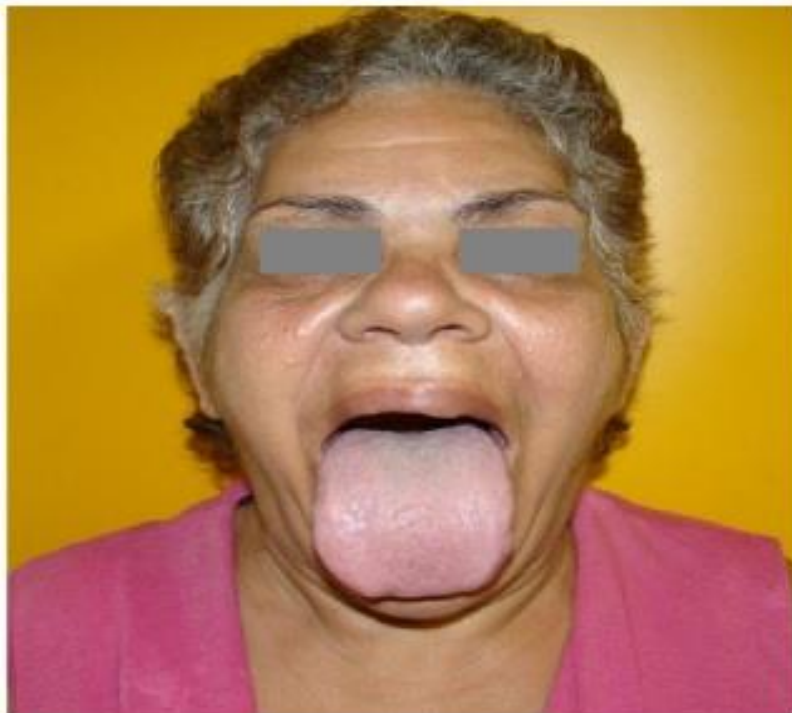
**Tabla 1. Manifestaciones clínicas de acromegalia.**

<b>Sistema</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
<b>Cardiovascular</b>	Hipertrofia de ventrículos. Insuficiencia cardíaca congestiva. Enfermedad coronaria. Arritmias. Hipertensión arterial. Cardiomegalia.
<b>Respiratorio</b> (por macroglosia)	Defecto mandibular. Obstrucción de vía aérea superior. Trastornos del sueño. Apnea del sueño. Disfunción respiratoria.
<b>Huesos y articulaciones.</b>	Aumento de grosor en el cartílago articular. Artralgias y artritis. Síndrome de túnel carpal. Osteopenia.
<b>Endocrinológico.</b>	Bocio. Galactorrea. Hipercalciuria. Disfunción sexual.

	Disminución de la libido. Irregularidades del ciclo menstrual.
<b>Metabólico</b>	Intolerancia a carbohidratos. Diabetes Mellitus. Resistencia a la insulina.
<b>Efectos de masa</b>	Cefalea. Defectos en campo visual. Hiperprolactinemia.

Fuente: Elaboración propia basada en la bibliografía<sup>42</sup>.

**Figura 3. Rasgos faciales toscos en pacientes con acromegalia.**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>48</sup>.

**Figura 4. Agrandamiento distal de extremidades en pacientes con acromegalia.**



Fuente: Imágenes tomadas de la referencia<sup>49</sup>.

**Figura 5. Comparativa de rasgos faciales entre el año 2012 y 2019 en un paciente con acromegalia.**



Fuente: Imagen tomada de la bibliografía<sup>40</sup>.

### **2.7.3. Pronóstico y comorbilidades en pacientes con acromegalia.**

La morbimortalidad en pacientes que sufren de acromegalia es mayor entre 2-2,5 veces, esto, a su vez, se relaciona en gran medida a la presencia de comorbilidades que le ocasiona esta enfermedad a los individuos que la padecen como el desarrollo de diabetes, hipertensión, enfermedades cardio y cerebrovascular y el riesgo incrementado de padecer ciertos tipos de cáncer. Por lo que lograr un control bioquímico de la enfermedad es fundamental para tratar de disminuir este riesgo<sup>39</sup>.

La elevada expresión de IGF-1 y GH puede manifestarse en gran cantidad de órganos, debido a que el diagnóstico de la enfermedad suele ser tardío, los pacientes suelen estar expuestos a niveles altos de hormona de crecimiento por inclusive hasta 10 años, el desarrollo de comorbilidades a nivel cardiovascular y musculoesqueléticas suelen ser doble aumentando el riesgo de mortalidad, esto podría cambiar al realizar la captación de estos pacientes en una etapa precoz<sup>17</sup>.

Otro aspecto a destacar es la disminución en la calidad de vida de la población que padece de acromegalia, el notar cambios muy evidentes en el aspecto físico, malestares neuropáticos, cefaleas o disminución en la calidad del sueño, debido a los problemas respiratorios que pueden desarrollar, además del tiempo esperado por su diagnóstico afecta la calidad de estos pacientes pudiendo ocasionar incluso cuadros de depresión, por lo que brindar apoyo psicosocial es relevante<sup>17</sup>.

#### **2.7.3.1. Complicaciones cardiovasculares.**

Más de la mitad de los pacientes con acromegalia desarrollan enfermedad cardiovascular. Dentro de la literatura se ha llegado a describir hasta un 60 % de los pacientes con esta enfermedad desarrolla hipertensión arterial de predominio diastólico, iniciando inclusive en etapa precoz. Otra de las patologías cardiovasculares que se suele desarrollar desde un 20 hasta un 60 % de los casos es la miocardiopatía principalmente por hipertrofia

biventricular que puede estar relacionada con arritmias y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo<sup>29</sup>.

### **2.7.3.2. Complicaciones respiratorias.**

Aproximadamente un 60-80 % de pacientes con acromegalia han desarrollado apnea del sueño al momento en el que se realiza el diagnóstico, se indaga en esta complicación principalmente en pacientes que roncan o presentan fatiga y/o cefalea principalmente en horas de la mañana<sup>24</sup>. Los cambios anatómicos que sufren las personas con esta enfermedad como macroglosia, crecimiento mandibular o maxilar, engrosamiento de estructuras como úvula o paladar son unas de las características que contribuyen en el desarrollo de la apnea<sup>24</sup>.

### **2.7.3.3. Complicaciones metabólicas.**

Esta población suele desarrollar resistencia a la insulina a nivel periférico y hepático producto del exceso de Hormona de crecimiento por lo tanto es común que pacientes con acromegalia desarrollen Diabetes Mellitus tipo 2 hasta en un 50 % de los casos e incluso intolerancia a carbohidratos. Además, hasta un 80 % pueden presentar hiperlipidemia, hasta se ha evidenciado la presencia de esteatosis hepática y fibrosis<sup>41</sup>.

### **2.7.3.4. Complicaciones musculoesqueléticas.**

Debido a la hipertrofia de cartílago, laxitud de tendones y destrucción articular los pacientes que padecen de acromegalia desarrollan las comorbilidades osteoarticulares, realizar un diagnóstico temprano podría ayudar a frenar la progresión de esta complicación; sin embargo, hasta un 77 % de los pacientes pueden continuar manifestando alguna sintomatología asociada. Otra afectación que suelen desarrollar en esta área es el síndrome de túnel carpal, ya que la neuropatía periférica suele aparecer en esta población<sup>39</sup>.

### **2.7.3.5. Neoplasia.**

Los valores altos de hormona de crecimiento y de IGF-1 promueven proliferación celular que puede llevar a carcinogénesis. Se ha logrado evidenciar que la presencia de un pólipo colónico en un primer control por colonoscopia en pacientes con acromegalia no controlada incrementa el riesgo de neoplasia de colon en una segunda revisión colónica. Además, está descrito la incidencia de nódulos tiroides en población con esta enfermedad<sup>17</sup>.

#### **2.7.4. Diagnóstico.**

En primera instancia, para realizar el diagnóstico de acromegalia, debe existir la sospecha mediante la clínica que presenta el paciente, una vez que esta existe, se debe realizar pruebas de tamizaje complementarias que puedan demostrar la hipersecreción de GH y, por ende, aumento de IGF 1, entre estas se encuentran: ACROSCORE, medición de GH y IGF 1, curva de supresión de GH con glucosa<sup>40</sup>.

1. Escala ACROSCORE: fue desarrollada en el año 2015 en Italia, donde para su desarrollo se tomaron en cuenta signos y síntomas de aparición temprana de la enfermedad y cada ítem tiene asignado una puntuación. Esto permite establecer el riesgo, sea bajo, moderado o alto que posee un paciente de padecer acromegalia<sup>41</sup>. Al realizar la suma de suma de cada ítem, se puede obtener hasta 14 puntos, de los cuales una puntuación de 0 excluye el diagnóstico, de 1-5 puntos comprende un área gris, es decir, no hay certeza, y  $\geq 5$  puntos, no se puede excluir el diagnóstico de acromegalia<sup>50</sup>. La efectividad de la escala se ha comprobado, ya que se ha demostrado que el tiempo en el que se ha realizado el diagnóstico se acortó de 15 años a 5-8 años, es decir es un método de diagnóstico precoz. Sin embargo, para aplicarla siempre debe existir la sospecha<sup>40</sup>.

**Tabla 2. Escala ACROSCORE.**

<b>Variable</b>	<b>Puntaje</b>
<b>Diabetes Mellitus 2</b>	1
<b>Hiperhidrosis</b>	2
<b>Hiperplasia tiroidea</b>	3
<b>Síndrome de túnel carpal</b>	1
<b>Diastasis dental</b>	4
<b>Poliposis colorrectal</b>	3

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia<sup>50</sup>

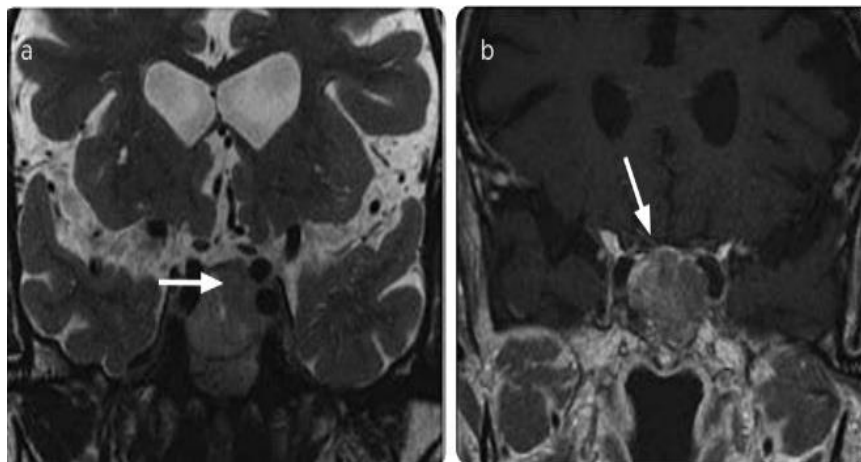
2. Medición de GH y IGF 1: realizar solamente una medición aislada de GH no es considerado útil, esto teniendo en cuenta que la secreción de esta hormona es pulsátil, por lo tanto, debe estar asociada la muestra a la medición conjunta de IGF 1 que presenta menor variabilidad. Se puede realizar la medición única de IGF 1 siempre teniendo en cuenta ciertos factores como la edad y el género del paciente, ya que disminuye con los años y es menor en mujeres. El diagnóstico se puede confirmar con secreción aumentada de GH y IGF 1 elevado, por el contrario, se descarta la enfermedad cuando los niveles de GH son  $<0.4\text{ng/dl}$  y valores de IGF 1 normales<sup>29</sup>.

3. Curva de supresión de GH con glucosa: considerado el “estándar de oro” para el diagnóstico de Acromegalia. El paciente debe estar con 8 horas de ayuno debe administrar 75gramos de glucosa y se realizan las mediciones de GH y glucosa basal en 30, 90 y 120 minutos luego de la administración<sup>40</sup>. Luego de realizar la sobrecarga oral de glucosa, el valor de supresión de GH  $<0.4\text{ng/dl}$  descarta la acromegalia; esto utilizando como consenso métodos ultrasensibles de determinación de GH<sup>12</sup>.

En cuanto al diagnóstico de localización y extensión, según Pereira et al.<sup>38</sup>, la importancia radica en que permite identificar y tener un panorama más amplio del adenoma.

1. Resonancia magnética: prueba de elección, permite identificar el tamaño del tumor, extensión y relación entre estructuras cercanas y en caso de no poder realizarse se puede recurrir a Tomografía axial computarizada<sup>38</sup>.
2. Campimetría y perimetría: utilizado principalmente en macroadenomas, funciona para identificar si existe daño en quiasma óptico<sup>38</sup>.
3. Colonoscopia: realizar un año después de haber establecido el diagnóstico definitivo debido al riesgo de desarrollar cáncer de colon<sup>38</sup>.
4. Ecografía de hígado y vías biliares: cuando se considera manejar al paciente con octreótido, debido al riesgo de litiasis biliar<sup>38</sup>.

**Figura 6. Resonancia magnética de adenoma pituitario en paciente con acromegalia.**



- a) Corte coronal: lesión expansiva que ocupa y expande la silla turca con relación a ambos senos cavernosos. b) Corte coronal con medio de contraste (realza).

Fuente: Imagen extraída de la referencia<sup>47</sup>.

### 2.7.5. Tratamiento.

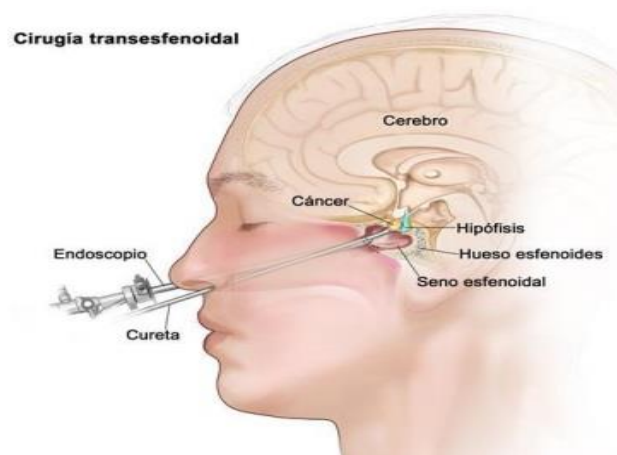
Existen diversas opciones de tratamiento para la acromegalia; sin embargo, el enfoque de estos busca el control de síntomas, controlar el crecimiento del tumor conservando la función hipofisaria, además se enfoca en disminuir las concentraciones de GH y IGF 1 y disminuir la morbilidad asociada con la enfermedad<sup>29</sup>.

#### 2.7.5.1. Abordaje quirúrgico.

La primera línea de tratamiento se considera es la cirugía transesfenoidal, principalmente cuando se trata de microadenomas, ya que un porcentaje considerable, siendo alrededor de un 70 % de los pacientes logra un adecuado control bioquímico logrando valores de IGF 1 normales y GH <0.4ng/dl. Sin embargo, para los macroadenomas la tasa de éxito es del 50 % y aproximadamente un 10 % de ellos pueden reincidir<sup>29</sup>.

Se debe tener precaución y valorar el riesgo beneficio en pacientes con características que puedan dificultar o contraindicar la cirugía, como pacientes con fenotipos que puedan presentar una intubación difícil, que desarrollan apnea del sueño, insuficiencia cardíaca de alto gasto y personas con diabetes o hipertensión descontrolada<sup>16</sup>.

**Figura 7. Representación gráfica de la cirugía transesfenoidal.**



Fuente: Imagen extraída de la referencia<sup>28</sup>.

### **2.7.5.2. Seguimiento post abordaje.**

Doce semanas se considera un tiempo prudente para la evaluación post cirugía para la normalización del eje somatotrópico; sin embargo, puede considerarse hasta 1 año posterior. Para indicar que un paciente se encuentra en estado de remisión, se debe realizar en este tiempo mencionado, una curva de tolerancia a la glucosa con medición GH que se ubique en  $<0,4\text{ng/mL}$  y, además, una IGF-I normal para edad y sexo. Cuando se establece un paciente en estado de remisión, se deben mantener vigilancia realizando estos mismos exámenes durante 5 años<sup>38</sup>.

En caso de que el paciente, por el contrario, siga bioquímicamente activo, es decir, si luego de doce semanas de haber realizado la intervención quirúrgica persiste con IGF-I elevada o en la curva de tolerancia a la glucosa con GH, esta no disminuye adecuadamente, debe analizarse individualmente si es apropiado una segunda intervención o considerar el tratamiento médico o radioterapia. 10-15 % de los casos persisten con alteraciones bioquímicas, como IGF-I con poca elevación o GH  $<0.4\text{ng/dl}$ , aquí puede no ser necesario tratamiento, siempre y cuando el paciente no muestre datos clínicos de la enfermedad<sup>38</sup>.

### **2.7.5.3. Abordaje médico.**

El tratamiento médico corresponde a una segunda línea de manejo para acromegalia, se indica en situaciones donde la cirugía no pudo realizarse o no se obtuvo la eficacia deseada. Existen tres líneas farmacológicas efectivas: análogos de somatostatina o ligandos del receptor de somatostatina (SRL), agonistas dopaminérgicos (D2DR) y el antagonista del receptor de GH<sup>29</sup>.

Ligandos del SRL, estos fármacos pueden ser considerados de primera línea en condiciones donde el tratamiento quirúrgico no se puede utilizar, también en casos donde el adenoma es de gran tamaño y las posibilidades de cura con cirugía no son altas. Entre ellos se encuentra el octreótido de manera subcutánea, tres veces al día y lanreótido de liberación

lenta y autogel ambos tienen una igual eficacia para controlar los síntomas y los marcadores de cromegalia han demostrado cierto grado de reducción en el tamaño tumoral. Aproximadamente un 70 % de los casos han presentado una disminución del 20 % del volumen tumoral estudiado por resonancia magnética. Pasireótido (LAR) es otro de los medicamentos utilizados, alrededor de 70-80 % de pacientes mostraron disminución en el volumen del tumor luego de seis meses<sup>29</sup>. Según Cordido et al.<sup>12</sup>, se debe dar un seguimiento luego de la administración de estos fármacos para identificar si la terapia está siendo efectiva, para ello, se utilizan los criterios de control:

- GH sérica, luego de sobrecarga oral de glucosa <0.4ng/dl utilizando método ultrasensible.
- IGF I sérico normal para la edad y sexo.
- En caso de considerarlo necesario, se puede verificar la ausencia del tumor por medio de resonancia magnética; sin embargo, no es indispensable.

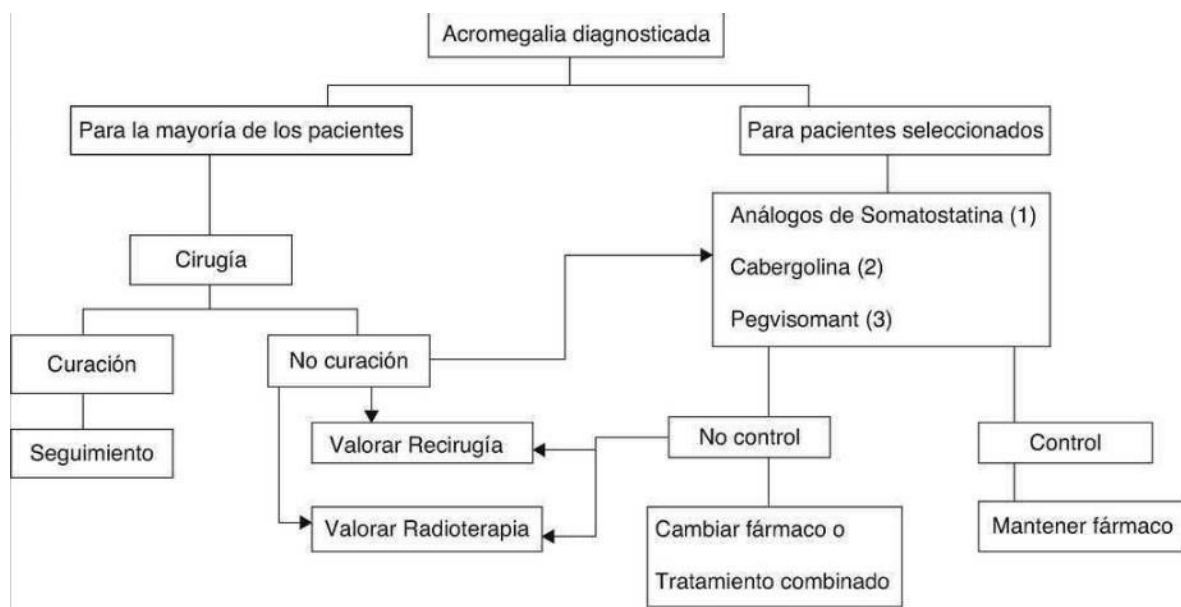
Los agonistas dopaminérgicos se han utilizado tanto en monoterapia como en terapia combinada, aproximadamente 15 % de los casos tratados han logrado un control bioquímico donde el fármaco que ha presentado mejor respuesta es la cabergolina<sup>29</sup>.

En cuanto al pegvisomant análogo de la GH, un 70 % de los pacientes tratados con esta terapia han mostrado disminución de las manifestaciones clínicas que presenta la enfermedad, este medicamento a diferencia de los anteriores no produce efecto en el tamaño del adenoma, sino que actúa en tejidos periféricos, por ende, la disminución de la sintomatología. No es posible utilizarlo como marcador de la evolución de la enfermedad, ya que los niveles de GH siguen aumentando<sup>29</sup>.

Existe la opción de tratamiento médico combinado, el poder administrar conjuntamente fármacos para la enfermedad puede contribuir a disminuir efectos adversos, la dosis total de un medicamento y cumplir adecuadamente las indicaciones. Pegvisomat más AASS demostró llevar a valores normales la IGF 1 en aproximadamente 95 % de los pacientes, además de adecuar el metabolismo de glucosa y el tamaño del adenoma. Un estudio indicó que adicionar 10mg/día de pegvisomant a la cabergolina llevó a valores normales la IGF 1 en un 68 % de los casos y al retirar la cabergolina, el porcentaje de efectividad bajó a un 26 %<sup>39</sup>.

La radioterapia es el tratamiento de tercera línea, en casos donde la cirugía no se puede realizar, ya sea por contraindicación o porque no se evidenció una tasa de éxito satisfactoria o porque el tratamiento médico no tuvo resultados adecuados. Entre las técnicas preferidas se encuentra la radioterapia estereotáctica, ya que produce menos hipopituitarismo, de elección mientras el tumor no esté tan cercano al quiasma óptico<sup>24</sup>.

**Figura 8. Modalidades terapéuticas para acromegalia.**



Fuente: Imagen extraída de la referencia<sup>12</sup>.

## **2.8. Prolactinoma**

Los prolactinomas son tumores de adenohipófisis, constituyen los tumores más frecuentes de la hipófisis, un 60 % de ellos corresponden a prolactinomas. Se pueden clasificar según su tamaño<sup>4</sup>, como se muestra enseguida:

- Microprolactinomas: aquellos tumores cuyo diámetro es  $<10\text{mm}$  o  $1\text{cm}$ <sup>34</sup>.
- Macroprolactinomas: todo tumor cuyo diámetro sea  $\geq 10\text{mm}$  o  $1\text{cm}$ , su prevalencia es mayor en el sexo masculino<sup>34</sup>.

### **2.8.1. Etiopatogenia.**

En su mayoría, estos tumores son esporádicos, aunque alrededor de 30 % podría estar relacionado con síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1<sup>34</sup>. Diferentes trastornos genéticos de tipo oncogénico se han relacionado a la tumorigénesis de adenomas hipofisarios como anomalías, como lo son mutaciones del gen RAS que tiene tres tipos funcionales: HRAS, KRAS<sup>51</sup>.

### **2.8.2. Presentación clínica.**

Existe una supresión de gonadotropina, debido a la elevación de PRL, esto conlleva a diversas manifestaciones clínicas, en el caso de las mujeres suelen presentar amenorrea, oligomenorrea, infertilidad, los varones manifiestan disminución del deseo sexual, impotencia, oligospermia y azoospermia, ambos sexos presentan disminución en la densidad ósea. Además, 50 % de las mujeres presentan galactorrea, mientras que para los hombres este porcentaje es de 35 %<sup>18</sup>.

En mujeres postmenopáusicas, el diagnóstico de un prolactinoma suele ser tardío, principalmente a causa de síntomas compresivos de una masa hipofisaria como lo son

cefaleas y alteraciones del campo visual, así como manifestaciones atípicas incluidas la alteración de la audición, hemiparesia, demencia y epilepsia de nueva aparición. En esta población también se caracteriza la aparición de prolactinomas grandes e invasivos, contrario a lo que ocurre en mujeres jóvenes, donde es infrecuente un prolactinoma gigante<sup>52</sup>.

**Figura 9. Porcentaje de incidencia de manifestaciones clínicas en pacientes femeninas.**

Manifestación	n	%
Infertilidad	25	55,6
Galactorrea	19	42,2
Oligomenorrea	16	35,6
Otros trastornos del ciclo menstrual	12	26,7
Cefalea	5	11,1
Amenorrea	4	9,0
Pérdida recurrente del embarazo	4	9,0
Mastalgia	4	9,0
Alteraciones de la libido	3	6,6
Trastornos visuales	1	2,0

\*Algunas pacientes tenían más de una manifestación

Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>53</sup>.

### 2.8.3. Diagnóstico.

Parte de los métodos diagnósticos de prolactinomas se basan en descartar causas secundarias que cursan con niveles elevados de PRL, entre ellas causas fisiológicas como el embarazo y la lactancia, farmacológicas entre otras<sup>34</sup>.

**Tabla 3. Causas no fisiológicas de hiperprolactinemia.**

<p><b>Enfermedad pituitaria.</b>  Prolactinoma  Acromegalia (con producción simultánea de prolactina)</p>
<p><b>Enfermedad del tallo hipotalámico y pituitario</b>  Tumor: craneofaringioma, quiste de la hendidura de Rathke, de células germinales, etc.  Inflamación, Enfermedad granulomatosa (hipofisitis, sarcoidosis, etc.)  Enfermedad vascular (hemorragia, infarto)</p>
<p><b>Medicamentos</b>  Antagonista de la dopamina (metoclopramida, etc.)  Fármaco antipsicótico, antidepresivo (clorpromazina, haloperidol, etc.)  Fármaco antihipertensivo (reserpina, verapamilo, etc.)  bloqueador H2 (cimetidina, etc.)  Estrógenos</p>
<p><b>Hipotiroidismo primario</b></p>
<p><b>Macroprolactinemia</b></p>
<p><b>Otros</b>  Insuficiencia renal crónica  Hiperprolactinemia neurogénica: (lesiones de la pared torácica: trauma, quemaduras, eczema)  Tumor ectópico productor de prolactina  hiperprolactinemia idiopática</p>

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia<sup>54</sup>.

Se debe medir los niveles séricos de la PRL, interpretando como hiperprolactinemia valores en mujeres mayores a los a 25 µg/l y >20 µg/l en hombres. Para la muestra, se debe primero realizar la punción y 20 minutos, luego extraer la sangre, esto debido que, al ser una hormona de estrés, puede incrementar sus niveles. Están en la mayoría de los casos en relación con el tamaño del tumor, se puede hablar de macroprolactinomas cuando los niveles séricos de PRL son >250 µg/l. En algunos casos, puede existir un falso negativo en la prueba

cuando los niveles son muy altos creando el efecto de gancho; sin embargo, esto se puede corregir al diluir la muestra<sup>34</sup>. De acuerdo con Vilar<sup>48</sup>:

Además de la determinación de PRL, deben obtenerse los niveles de TSH, T4 libre y creatinina para descartar causas secundarias de hiperprolactinemia. Además, la acromegalia debe investigarse midiendo el IGF-1 en todos los pacientes con macroadenoma, incluso cuando no hay manifestaciones de esta enfermedad. Finalmente, la medición de  $\beta$ -hCG es obligatoria en cualquier mujer en edad fértil con amenorrea.

Después de excluir otras causas de PRL elevada, se necesita un estudio de imagen para valorar el tamaño del tumor, siendo la resonancia magnética con gadolinio en la región selar, el *gold standar* para el diagnóstico definitivo<sup>55</sup>.

#### **2.8.4. Tratamiento.**

El principal tratamiento para este tipo de tumor es médico, específicamente con agonistas de dopamina, un estudio reciente indica que el uso de bromocriptina se desaconseja debido a su uso diario con dosis inicial de 1,25mg día, en contraparte la Cabergolina se administra de 0,5 a 1mg, 1 vez por semana, reduciendo los niveles de PRL alrededor de un 80 %<sup>4</sup>.

Una de las posibles indicaciones de la bromocriptina son pacientes de han tenido un beneficio en el control de su enfermedad, por lo que no requieren un cambio de tratamiento así como pacientes que planeen embarazo, ya que este medicamento posee una mejor seguridad o pacientes con valvulopatías por el riesgo de engrosamiento<sup>20</sup>.

En el caso de mujeres con microadenomas, amenorrea y premenopáusicas que no deseen tener hijos pueden someterse únicamente a tratamiento anticonceptivo hormonal en vez de agonistas de dopamina. De igual manera, aquellos pacientes sintomáticos eugonadales

con microadenomas no requerirán tratamiento médico, pero sí una vigilancia constante de niveles de PRL<sup>20</sup>. Pacientes en tratamiento por más de dos años con agonistas dopaminérgicos que cumplan con:

1) No tienen hiperprolactinemia<sup>20</sup>.

2) No hay tumor visible en una resonancia magnética<sup>20</sup>.

Pueden prescindir del tratamiento médico; sin embargo, cada caso se debe valorar cuidadosamente. La tasa de remisión suele ser mayor en pacientes que al momento del diagnóstico tuvieron menores niveles de PRL comparado con pacientes con prolactinemias superiores al diagnóstico<sup>31</sup>.

Hay evidencia que sugiere que dosis de cabergolina superiores a 7mg semanales no demostraron beneficio en la disminución de niveles de PRL, generalmente se ha encontrado que las dosis terapéuticas de cabergolina se ubican entre 2-7mg, el reajuste puede realizarse midiendo los niveles de PRL cada 3 meses<sup>56</sup>. Como efecto secundario la cabergolina produce riesgo de regurgitación valvular por mecanismos activadores de mitogénesis, proliferación fibroblástica y engrosamiento valvular; sin embargo, esto se ha relacionado principalmente en pacientes con Parkinson, los cuales manejan dosis superiores a las del tratamiento de prolactinomas<sup>56</sup>.

No existe un consenso para establecer un control con nueva resonancia magnética, luego de haberse iniciado el tratamiento médico; no obstante, The Endocrine Society menciona la recomendación de realizar un nuevo estudio de imagen, en el caso de microprolactinomas, un año después de haber iniciado el tratamiento médico y de 3 a 6 meses en el caso de macroprolactinomas<sup>57</sup>.

Una vez alcanzados los niveles deseados de PRL o cerca de la meta, luego del tratamiento, estos se deben monitorear cada 3 o 6 meses durante el primer año, luego cada 6

a 12 meses. En el caso de un macroadenoma, una vez alcanzada la reducción máxima de tamaño a través de monitorización por resonancia magnética estos ya no son necesarios y se puede monitorear únicamente con niveles de PRL<sup>30</sup>.

El tratamiento quirúrgico está posicionado en segunda línea de abordaje, aunque las indicaciones quirúrgicas siguen en aumento y mejora de técnicas quirúrgicas. Dentro de estas indicaciones, según Panigrahi et al.<sup>14</sup>, tenemos:

- Resistencia o bajo desempeño en el uso de agonistas de dopamina.
- Paciente que se rehúsa a tratamiento a largo plazo.
- Apoplejía pituitaria.
- Prolactinoma cístico.
- Resistencia a radioterapia o agonistas dopaminérgicos al tratamiento adyuvante para reducción de tamaño del tumor.
- Efecto masa, por ejemplo, complicaciones visuales.
- Tumores que erosionan el hueso esfenoidal.
- Prevención de crecimiento tumoral durante embarazo en pacientes con deseos de paridad.
- El diagnóstico de prolactinoma es incierto y se requiere una muestra de tejido.

## **2.9. Enfermedad de Cushing**

El síndrome de Cushing es una entidad que se caracteriza por la exposición crónica de glucocorticoides, cuando la producción de esta hormona es secundaria a tumores hipofisarios de células corticotropas principalmente adenomas y rara vez carcinomas, se denominará enfermedad de Cushing. La enfermedad de Cushing comprende el 70 % de los síndromes de Cushing endógenos<sup>13</sup>. Según Echeverría et al.<sup>35</sup>, la enfermedad de Cushing:

Se presenta 4-5 veces con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, durante la tercera o cuarta década y está asociada con un incremento de morbilidad, mortalidad y disminución de la calidad de vida (23). El inicio de la sintomatología es gradualmente progresiva e insidiosa alrededor de 2 a 10 años antes del diagnóstico.

### **2.9.1. Etiopatogenia.**

La patogénesis de los adenomas corticotropos sigue siendo desconocida, aunque nueva evidencia sugiere que un tercio tiene una mutación que causa la activación del gen USP8, correspondiente a una enzima que incrementa la expresión de receptores EGF en células corticotropas<sup>13</sup>. La mutación de DKC1 se ha asociado con disfunción y disminución de la expresión de p27, que es un supresor de tumores; de igual manera, este tipo de tumores presentan niveles reducidos de Brg1 (proteína que regula la expresión de genes)<sup>10</sup>. Además, la expresión alterada de miARN, como mencionan Theodoros, et al.<sup>10</sup>:

También puede desempeñar un papel en el desarrollo de estos adenomas. La disminución de la expresión de miRNA como miR145, miR21, miR15a y miR16, y el aumento de la expresión de miR122 y mi493 representan un mecanismo potencial por el cual estos adenomas pueden formarse. Los adenomas corticotróficos se presentan típicamente con la enfermedad de Cushing o síntomas sugestivos de hipercortisolismo.

En condiciones normales, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la vasopresina estimulan la liberación de ACTH en la hipófisis anterior, la cual, a su vez, estimula la liberación de cortisol en la glándula suprarrenal. En un 90 % de los casos la causa de la enfermedad de Cushing es un microadenoma y un 10 % macroadenoma<sup>34</sup>.

### **2.9.2. Presentación clínica.**

La presentación clínica es muy inespecífica, es importante relacionar el conjunto de síntomas, aunque también existe una presentación indolente y no tan florida, Melmed<sup>18</sup> indica lo siguiente:

Las características cushingoides típicas incluyen pleórica facies de luna con piel fina, estrías púrpuras y moretones con facilidad. Obesidad central, hipertensión, intolerancia a los carbohidratos o diabetes, y, especialmente en mujeres más jóvenes, trastornos menstruales y se observan osteoporosis, al igual que los músculos proximales, debilidad y debilidad, acné, hirsutismo, depresión, psicosis y susceptibilidad a la infección.

Nishioka et al.<sup>58</sup> explican que las manifestaciones clínicas y comorbilidades desarrolladas en esta enfermedad son variables, haciendo la diferencia de que en el sexo femenino suelen ser más evidentes, entre ellas describen:

**Obesidad:** Frecuentemente la manifestación inicial a nivel físico de pacientes con síndrome de Cushing suele ser la distribución de grasa centrípeta, además suele acumularse grasa a nivel de la cara produciendo una facie de “luna llena”, también a nivel dorsocervical y supraclavicular. Una vez normalizados los niveles de cortisol, suele resolver esta distribución característica de grasa en estos pacientes<sup>58</sup>.

**Causados por pérdida proteica:** Es importante hacer relación de las características o signos que puedan desarrollar los pacientes, pues una forma de diferenciar la obesidad

simple con la que desarrollan pacientes con enfermedad es por la aparición de estrías violáceas anchas, adelgazamiento de la piel lo cual provoca que con traumas menores las personas corran el riesgo de desarrollar hematomas, úlceras y como consecuencia grave infecciones. También presentan pérdida de masa muscular lo que conlleva a debilidad, atrofia y en ocasiones hasta dificultad para deambular<sup>58</sup>.

Hiperglicemia: El exceso de cortisol produce resistencia a la insulina desarrollando este síntoma, por esto aproximadamente un 50 % de los pacientes suelen desarrollar diabetes mellitus<sup>58</sup>.

Dislipidemia: Hasta 50 % de los pacientes desarrollan trastornos lipídicos, siendo un factor determinante en la morbi-mortalidad cardiovascular de estos pacientes<sup>58</sup>.

Enfermedad cardiovascular: Las comorbilidades mencionadas que constituyen el síndrome metabólico, sumado con la hipertensión arterial constituyen el principal riesgo en pacientes con enfermedad de Cushing para desarrollar complicación a nivel cardiovascular, siendo esta la causa número uno de muerte en pacientes con enfermedad de Cushing<sup>58</sup>.

Infecciones oportunistas: Niveles muy altos de cortisol incrementan el riesgo de infecciones graves, inclusive fúngicas, siendo esta complicación otra de las principales causas de mortalidad en pacientes con esta enfermedad<sup>58</sup>.

Todas estas manifestaciones clínicas influyen negativamente en la calidad de vida de los personas que desarrollan enfermedad de Cushing, ya que no solo ocasionan afectación física, sino que, además, puede provocar trastornos psicológicos, aún mucho más en ocasiones donde el diagnóstico se realiza de forma tardía, pues no se trata la causante principal que es el hipercortisolismo resultando difícil el manejo adecuado de las comorbilidades<sup>58</sup>.

**Figura 10. Facie "luna llena" en pacientes con acromegalia.**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>11</sup>.

**Figura 11. Pliegues cutáneos delgados / Piel fina.**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>11</sup>.

**Figura 12. Estrías púrpura >1cm.**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>11</sup>.

### **2.9.3. Diagnóstico.**

Antes de empezar a realizar estudios bioquímicos a un paciente, siempre debe existir la sospecha clínica, por lo que resulta adecuado seguir una forma sistemática y ordenada para establecer el diagnóstico y así evitar realizar estudios no necesarios<sup>59</sup>:

1. Descartar la presencia de hipercortisolismo exógeno.
2. Confirmar el cuadro de hipercortisolismo endógeno.
3. Identificar si es una presentación ACTH dependiente o independiente.
4. Realizar estudios de localización de la fuente de exceso de ACTH o cortisol.

Siempre va a resultar importante antes de realizar cualquier tipo de examen adicional bioquímico para el diagnóstico, descartar hipercortisolismo por otras causas no relacionadas a Cushing, principalmente el Pseudo Cushing, que existe en casos en donde un individuo presenta manifestaciones clínicas que también se encuentran en un verdadero síndrome de Cushing y, además, se puede evidenciar algunas alteraciones bioquímicas de hipercortisolismo; sin embargo, este suele ser leve y afectar de manera transitoria que resuelve cuando se trata la causa predisponente<sup>13</sup>.

Distintas situaciones fisiológicas y no neoplásicas pueden estar asociadas con el aumento de cortisol en el organismo desarrollando así el estado funcional hipercortisolémico o bien Pseudo Cushing. En la tabla 4, se mencionan varias causas que generan esta situación<sup>58</sup>:

**Tabla 4. Causas de hipercortisolismo no asociadas con Cushing.**

Depresión y otras enfermedades neuropsiquiátricas.
Alcoholismo o Abstinencia al alcohol
Estrés
Enfermedad renal crónica
Obesidad mórbida
Diabetes Mellitus mal controlada
Resistencia a glucocorticoides
Embarazo

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia<sup>58</sup>.

#### **12.9.4. Cribado o pruebas de tamizaje.**

Ante la sospecha de síndrome de Cushing, se deben realizar pruebas de tamizaje para evaluar la presencia de hipercortisolismo patológico, dentro de la primera línea de tamizaje se utilizan pruebas como: cortisoluria de 24 horas, cortisol salival nocturno y prueba de supresión 1mg dexametasona<sup>59,60</sup>.

- 1. Cortisoluria de 24 horas:** Esta prueba requiere de al menos dos mediciones distintas y se realiza por medio de una recolección de orina de 24 horas que permite medir los

niveles de cortisol libres filtrados por el sistema renal y excretados en un periodo de 24 horas. Los valores de rango normal pueden variar según el laboratorio, sin embargo, niveles de cortisoluria  $>170-158\text{nmol/L}/24\text{horas}$  es una prueba positiva. La prueba puede tener error principalmente por el proceso de recolección de orina, debe mantenerse en refrigeración ya que no se va a procesar de inmediato, además, para disminuir el riesgo de error se debe indicar a los pacientes que eviten la ingesta excesiva de líquidos y también el uso de glucocorticoides en el tiempo en que se recolecta la muestra<sup>60</sup>.

- 2. Cortisol salival:** es ideal realizar dos muestras de este test, preferiblemente seguidas para lograr una mejor sensibilidad y especificidad. Debido a que en condiciones normales el cortisol suele tener su pico máximo entre 7:00 p.m. a 9:00 p.m. y luego disminuye, siendo a medianoche su nivel más bajo, la muestra se toma entre las 11:00 p.m. y 12:00 a.m., para realizarla el paciente mastica un hisopo de algodón por 2-3 minutos y se debe mantener en el tubo plástico entre  $2-8^{\circ}\text{C}$  para ser analizado en horas de la mañana<sup>60</sup>.

Es un test sencillo de realizar y, a su vez, cuenta con alta sensibilidad y especificidad, para su interpretación se habla que valores  $< 3\text{nmol/L}$  es un test negativo, descarta síndrome de Cushing, mientras que, para que el test resulte positivo, sus valores deben de ser  $>5,5\text{nmol/L}$ <sup>59</sup>.

- 3. Test de supresión con 1mg de dexametasona:** generalmente se realiza de forma ambulatoria, se brinda la indicación al paciente de tomarse 1mg de dexametasona a las 11:00 p.m. del día anterior, máximo 12:00 a.m., para, posteriormente, tomar la muestra de sangre en la mañana siguiente a las 8:0am. El test es negativo y excluye el diagnóstico cuando los valores son  $<1.8\text{mcg/dl}$ , el test es positivo y sugiere hipercortisolismo cuando se encuentra  $>5\text{mcg/dl}$ , mientras que si se ubica entre  $1.8 - 5\text{mcg/dl}$  se debe revalorar. Importante verificar antes de la indicación del test, que el paciente que esté en control con uso de anticonceptivos debe suspenderlos al menos

cuatro semanas antes de realizar la prueba y en caso de consumo de ciertos fármacos como fenitoína y rifampicina aumentan el aclaramiento de dexametasona, por lo que se podría obtener falsos positivos y considerar la prueba en plasma; sin embargo, no suele estar siempre disponible<sup>59</sup>.

### **12.9.5. Diagnóstico diferencial.**

Una vez establecido la existencia de hipercortisolismo, se debe diferenciar sobre secreción endógena (enfermedad de Cushing) o secreción ectópica; para ello, se puede realizar combinación de estudios bioquímicos y/o recurrir a pruebas de imagen<sup>13</sup>.

**Niveles plasmáticos de ACTH:** la medición de ACTH en plasma permite diferenciar cuando se trata de síndrome de Cushing dependiente de ACTH o cuando por lo contrario es independiente de ACTH. Cuando los valores de esta prueba se encuentran <10ng/L indica SC independiente de ACTH, mientras que si los valores se encuentran > 20ng/L se habla de SC dependiente de ACTH<sup>13</sup>.

**Prueba de supresión de dosis alta de dexametasona (HDDST):** consiste en brindar una dosis única de 8mg de dexametasona a las 11:00 p.m., para, posteriormente, tomar una muestra sanguínea la mañana siguiente a las 8:00 a.m. Cuando el origen es hipofisario, se va a determinar una supresión del cortisol de al menos 50 % del valor basal, mientras que, cuando se trate de un origen ectópico, no va a mostrar supresión en los niveles de cortisol<sup>58</sup>.

#### **12.9.5.1 Otros estudios.**

**Test de supresión CRH/dexametasona:** para realizar el test se debe administrar 0,5mg de dexametasona cada 6 horas en 8 dosis, y 2 horas posteriores 1mg/kg Intravenoso de CRH. 15 minutos después de la última administración si el valor es >1,4 µg / dL confirma el síndrome de Cushing. Este test no es una opción en Costa Rica, debido a que no se cuenta con la disponibilidad de CRH<sup>13,60</sup>.

**Test de supresión con dexametasona a dosis bajas:** se debe brindar 0,5mg cada 6 horas durante 48 horas, iniciando a 9:00 a.m. del primer día y la medición de los niveles de cortisol sérico se realizan a las 9:00 a.m. del tercer día. Cuando los valores son < 50nmol/L, se descarta el síndrome de Cushing, mientras que, si es > 50nmol/L, confirma el diagnóstico<sup>60</sup>.

**Prueba CRH:** evalúa directamente las reservas de ACTH hipofisarias. En pacientes que presenten enfermedad de Cushing >50 % de ACTH y hasta un 20 % de cortisol, mientras que aquellos individuos con síndrome de ACTH de origen ectópico no van a mostrar respuesta alguna<sup>58</sup>.

### **12.9.6. Estudios de imagen/localización.**

#### **12.9.6.1 Resonancia magnética.**

Dentro de los avances más recientes y que presentan mayor relevancia en el diagnóstico de enfermedad de Cushing, destaca la resonancia magnética, ya que, debido a su alta resolución y secuencias, permite identificar tumores corticotrofos incluso diminutos, pudiendo llegar a una sensibilidad y especificidad de 80 % y 100 %, respectivamente. Una de las propuestas actuales es que cuando se descubra un tumor por medio de la RM >6mm con respaldo de pruebas bioquímicas se establezca el diagnóstico definitivo de enfermedad de Cushing y en los casos que no se logre realizar de esta manera entonces recurrir al muestreo de senos petrosos inferior bilateral<sup>58</sup>.

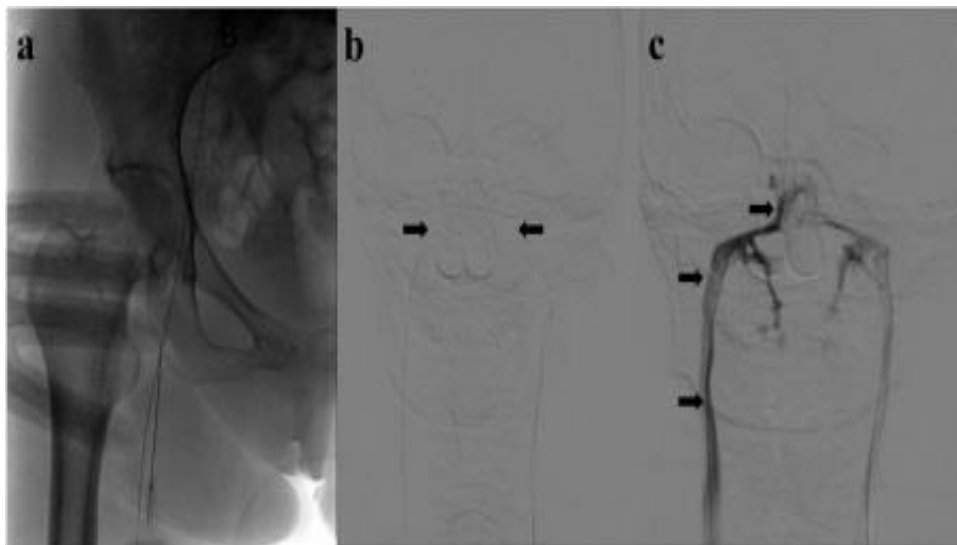
#### **12.9.6.2. Tomografía computarizada.**

Principalmente para pacientes con origen ectópico puede resultar desafiante determinar la fuente y teniendo en cuenta que el sitio más frecuente de lesión es a nivel de tórax específicamente en pulmón, se recomienda iniciar con una TC de tórax para estos pacientes<sup>13</sup>.

### 12.9.6.3. Muestreo de senos petrosos inferiores.

Es considerado el *gold standar* para realizar la diferenciación entre un origen hipofisario o ectópico de ACTH. Se realiza una medición simultánea en el seno petroso inferior bilateral cateterizado antes y después de la administración de CRH. Es indicativo de enfermedad de Cushing una proporción basal de ACTH central a periférica  $>2:1$  o una proporción de CRH estimulada  $>3:1$ . Al ser un método invasivo, debe realizarse solamente en centros médicos que cuenten con el personal capacitado para esta intervención, además, la recomendación es considerarse solamente en pacientes con SC dependiente de ACTH definitivo con resultados bioquímicos no concluyentes y/o resonancia magnética hipofisaria negativa<sup>58</sup>.

**Figura 13. Muestreo de senos petrosos inferiores.**



- a) Punción de Vena femoral derecha. b) Cateteres posicionados dentro de senos petrosos. c) Venografía del seno petroso inferior con medio de contraste.

Fuente: Imagen extraída de la referencia<sup>61</sup>.

### **2.9.7. Tratamiento.**

La cirugía es el tratamiento de elección, debido a su eficacia del 80 % en microadenomas y 50 % ante macroadenomas y la recurrencia a 10 años es de 25 %, la radioterapia es la segunda línea de tratamiento luego de aquellas intervenciones quirúrgicas sin éxito, esta tiene un efecto de 80 % en la reducción de cortisol libre en orina luego de 2 años; mientras tanto el paciente requiere tratamiento médico<sup>34</sup>.

La cirugía transesfenoidal es la técnica utilizada para este tipo de tumor, usualmente se practica una adenomectomía, rara vez una hemi o completa hipofisectomía. Es frecuente después de una cirugía exitosa presentar niveles séricos bajos de cortisol, esto debido a que las células corticotropas remanentes normales están inhibidas secundario a un hipercortisolismo, por lo que se debe hacer terapia de glucocorticoides hasta la compensación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal<sup>15</sup>. Una segunda cirugía transesfenoidal puede ser practicada siempre que el adenoma sea visible por medio de resonancia magnética y sea accesible a la resección, pero la tasa de remisión es considerablemente más baja que la primera intervención<sup>15</sup>.

La radioterapia puede ser usada también de primera elección en situaciones donde el tumor es difícil de resecar como en una invasión del seno cavernoso. Existen 2 técnicas, la radioterapia convencional fraccionada (CRT) y la estereotáctica (SRT), ambas tienen efectividad similar pero una recurrencia mayor en el caso de SRT. La evidencia reciente desaconseja el uso de tratamiento médico en tiempo pre radioterapia ya que reduce la efectividad<sup>15</sup>.

El tratamiento médico se limita solo a pacientes con síntomas severos como debilidad muscular, infecciones recurrentes o hipokalemia. Se tiene a los inhibidores de la síntesis de cortisol como ketoconazole, metyrapone, mitotane y etomidate<sup>33</sup>.

### **2.7.9.1. Ketoconazole.**

El ketoconazol no ha demostrado disminución en el tamaño tumoral descrito en la literatura; sin embargo, si en el control de manifestaciones clínicas y el desarrollo de comorbilidades, entre ellas destaca un control en el peso corporal, presión arterial, metabolismo de glucosa y ciclos menstruales e hirsutismo. El ketoconazol se toma en dosis de 200-600mg 3 veces por día y es importante hacer evaluación de las pruebas de función hepática constantemente<sup>33, 62</sup>.

El tratamiento médico se utiliza de forma complementaria generalmente en conjunto con radiación hasta que se produzcan los beneficios de la radioterapia<sup>63</sup>. Entre otras indicaciones para la terapia médica se ubican aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía, enfermedad de Cushing persistente o recurrente, pretratamiento antes de cirugía para reducir el riesgo de sangrado y complicaciones de hipercortisolismo grave como psicosis o tendencia a sufrir infecciones oportunistas<sup>64</sup>.

En los Estados Unidos únicamente la pasitereotina, la pasireotina LAR (larga duración) y mifepristona están aprobadas por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Cushing<sup>64</sup>.

### **2.7.9.2. Osilodrostat.**

Es un potente inhibidor de la aldosterona sintetasa, reduce los niveles de cortisol al inhibir su producción basal y mediada por ACTH en algunas células tumorales<sup>64</sup>. El osilodrostat es considerado el mejor tratamiento médico a largo plazo debido a su gran seguridad, pocos efectos adversos por su administración a dosis bajas o medias y una de las mejores opciones para buena adherencia a medicamentos, ya que se administra vía oral dos veces al día<sup>62</sup>.

Es recomendable en pacientes que no presenten hipopotasemia grave, puesto que existe tendencia a la misma, de igual forma, al ser un potente inhibidor de la síntesis de cortisol se debe tener un control clínico temprano y frecuente ante la posibilidad de insuficiencia suprarrenal<sup>62</sup>.

### **2.8.7.3. Pasireotide.**

Es un análogo de la somatostatina y presenta una alta afinidad por SSTR5, inhibiendo la secreción de ACTH. Se ha demostrado el control de niveles de cortisol 12 meses después del inicio del medicamento en un 50 % de los pacientes en los cuales también se evidenció la mejoría clínica en cuanto a circunferencia abdominal, presión arterial y disminución de peso; esta mejoría continuó aun hasta los 24 meses posterior al inicio del medicamento. El pasireotide subcutáneo es el primer fármaco aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de enfermedad de Cushing, indicado para pacientes que han tenido una cirugía transesfenoidal sin éxito o quienes no son candidatos para esta.

El perfil de seguridad de la pasireotida fue similar al de los análogos de las somatostatinas convencionales, excepto por una mayor frecuencia de hiperglucemia con la pasireotida causada por la disminución de la secreción de incretina e insulina.<sup>9,10</sup> agonista, o con insulinas<sup>64</sup>.

Un estudio multicéntrico de 2017 muestra que la combinación de pasireotide y cabergolina evidenció el control de la enfermedad en alrededor del 40 % en la población de estudio comparado con monoterapia de cabergolina. La combinación de pasireotide, cabergolina y un tercer medicamento, todos a bajas dosis, podría significar una reducción de los efectos adversos del tratamiento médico<sup>64</sup>. Los efectos adversos atribuibles al pasireotide y pasireotide de LAR son los mismos, descritos como diarrea, bradicardia sinusal, náuseas y el más importante es el desarrollo de hipoglucemia en un 80 %, asociado con la disminución

en la liberación de insulina que puede ser compensado con el uso de metformina o insulina subcutánea<sup>63</sup>.

La temozolomide es un alquelante oral que tiene una respuesta del 60 % en tumores agresivos. El mifepristone es un antagonista glucocorticoide tipo 2 aprobado recientemente por la FDA para uso en pacientes con hiperkalemia que no son candidatos a cirugía, 30g a 1200mg por día mejoran la glucemia en un 60 %<sup>63</sup>.

## **CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1. Tipo de investigación**

Como lo menciona Parreño<sup>65</sup>, existen distintos criterios para determinar el tipo de estudio, describe el básico como la recolección de información, dentro de esta menciona la técnica de revisión bibliográfica, la cual, mediante diferentes textos y libros, permite desarrollar una exhaustiva investigación desde los que datan de años más recientes a los menos recientes y así se permita realizar una comparación a lo largo de la evolución. Por lo anterior mencionado, se deduce la presente investigación de tipo básico con técnica de revisión bibliográfica, debido a que, por medio de la recolección de distinta literatura científica basada en libros, artículos académicos y tesis, se lleva a cabo la investigación.

#### **3.1.1. Alcance de la investigación.**

En los estudios descriptivos se recolecta información sobre conceptos como propiedades químicas, metabolismo de hormonas y drogas, que tienen como finalidad responder a dinámica de dichos elementos en cuanto a prevalencia e incidencia de una población determinada. Por lo tanto, el presente documento se desarrolla bajo un alcance descriptivo, ya que, si bien, el tema ha sido abordado por diversos autores, se pretende simplificar la investigación con la información más actualizada en cuanto al manejo y diagnóstico de población meta de este estudio<sup>65, 66</sup>.

#### **3.1.2. Enfoque de la investigación.**

Según Hernández et al.<sup>66</sup>, el enfoque cualitativo se puede llevar a cabo mediante la recolección de datos que permitan demostrar las distintas perspectivas o puntos de vista de los autores y conforme se recopila datos verbales, en texto, o audiovisuales, se analizan para así poder describir el objetivo de estudio. Debido a que el presente trabajo se basa en la recolección de revisiones bibliográficas científicas realizadas por expertos tanto a nivel nacional como internacional, que permitan con base en eso realizar un análisis de resultados, se establece el cualitativo como el enfoque de esta investigación.

### 3.2. Fuentes de información

La revisión bibliográfica se basó en la consulta de artículos científicos y antecedentes sobre diagnóstico y tratamiento de tumores hipofisarios (acromegalia, prolactinoma y Cushing) en diversas bases de datos indexadas como lo son: PubMed, Google scholar, SpringerLink, Elsevier y Scielo, que, más adelante, permitan el análisis de la información recolectada para contrastar y posteriormente obtener resultados.

### 3.3. Criterios de búsqueda de la información

**Tabla 5. Criterios de búsqueda de la información.**

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Identificar los métodos diagnósticos utilizados actualmente en pacientes con acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing.	-Diagnóstico de acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing. -Guía sobre acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing.	- Scielo - ElSevier - Pubmed - Google Scholar -SpringerLink	2017 - 2023	Español/ inglés
Identificar los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos empleados actualmente en pacientes con acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing.	-Tratamiento de acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing. -Guía sobre acromegalia,	- Scielo - ElSevier - Pubmed - Google Scholar -SpringerLink	2017 - 2023	Español/ inglés

	prolactinoma y enfermedad de Cushing.			
Generar recomendaciones acerca de una eventual propuesta de actualización de las guías costarricenses sobre el abordaje de pacientes con acromegalia, Prolactinoma y enfermedad de Cushing.	-Guías para el tratamiento de acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing.	- Scielo	2017 - 2023	Español/ inglés

Fuente: Elaboración propia, 2023.

### 3.4. Criterios de inclusión y exclusión

En la siguiente tabla se muestran los criterios de inclusión y utilización en la presente información.

**Tabla 6. Criterios de inclusión en la selección de artículos.**

<b>Criterios de inclusión</b>
Tumores hipofisarios funcionantes: Acromegalia, Prolactinoma y enfermedad de Cushing.
Hiperproducción de Hormonas producidas por la adenohipófisis: hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL) y hormona adrenocorticotropa (ACTH).
Referencias bibliográficas internacionales ubicadas en el periodo de publicación que comprende los años 2017 al 2023.
Referencias bibliográficas nacionales ubicadas en el periodo de publicación que comprende los años 2004 a 2023.
Diagnóstico por medio de técnicas serológicas, de imagen y clínica sugestiva de las enfermedades.
Solo se estudiará población adulta, por definición mayores de 18 años.
Se trabajará con población multiétnica, incluyendo información proveniente de países latinoamericanos como: Ecuador, Costa Rica, Perú del sudeste asiático como India, así como de Estados Unidos de América y europeos pertenecientes a la Unión Europea y Reino Unido.
Identificar tratamiento médico y quirúrgico de primera, segunda y tercera línea.

Fuente: Elaboración propia, 2023.

En la siguiente tabla se muestran los criterios de exclusión utilización en la presente información.

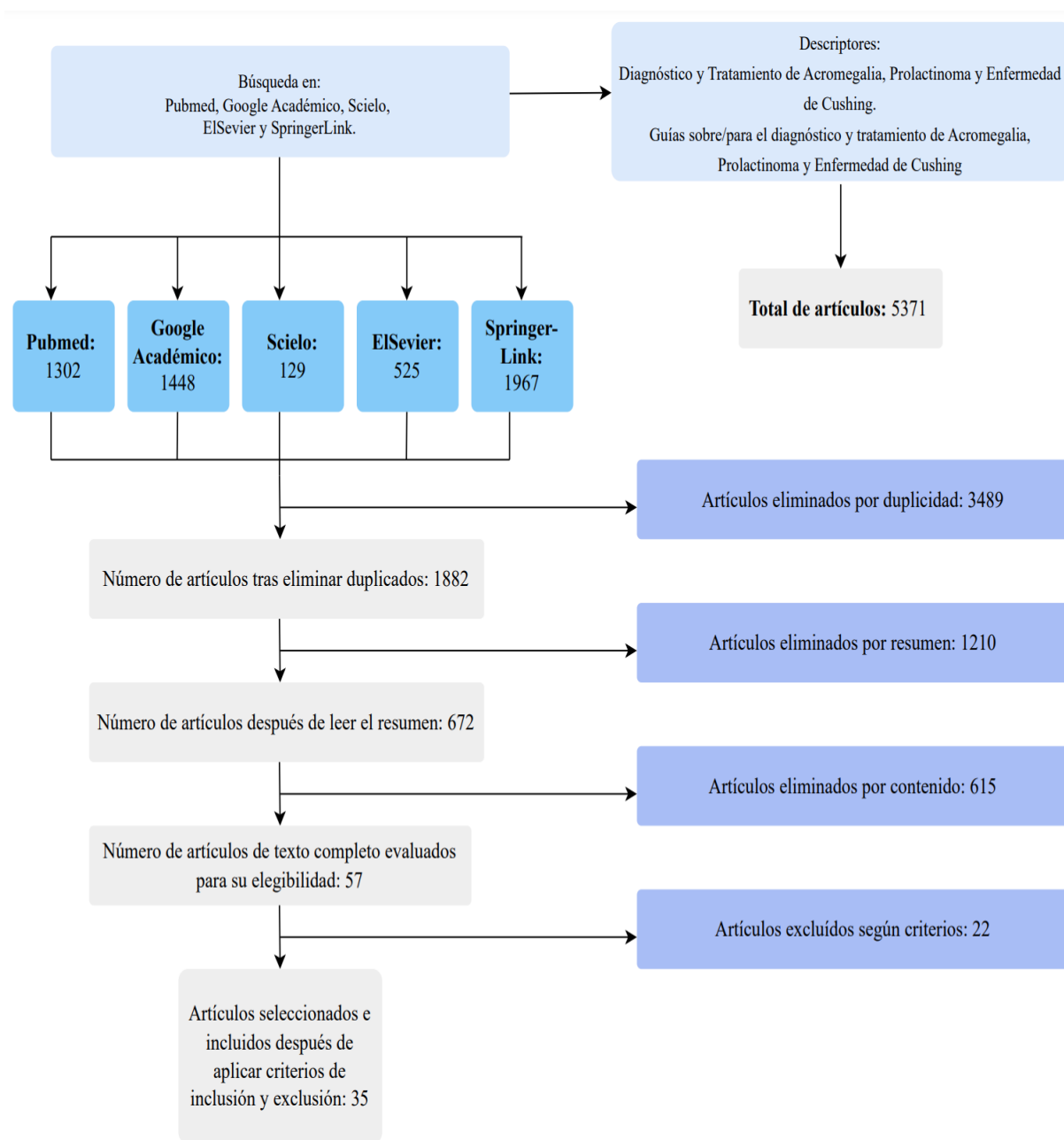
**Tabla 7. Criterios de exclusión en la selección de artículos.**

<b>Criterios de exclusión</b>
Tumores hipofisarios no funcionantes.
No estará bajo estudio la neurohipófisis.
Revisiones bibliográficas en relación con el tema de investigación con fecha de publicación con más de 6 años de publicación para la elaboración del capítulo IV.
Describir técnicas quirúrgicas.
No se describirá mecanismos de acción de los fármacos mencionados.
No estará bajo estudio los mecanismos fisiopatológicos en relación con las complicaciones o manifestaciones clínicas que puedan desarrollar los pacientes con acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing.
No se estudiarán causas de hiperproducción de ACTH, hiperprolactinemia, hipercortisolemia distintas a tumor hipofisario.

Fuente: Elaboración propia, 2023.

### 3.5. Análisis de la información

Figura 14. Análisis de la información.



Fuente: Elaboración propia, 2023.

### 3.6. Clasificación de la información según niveles de evidencia

**Tabla 8. Cantidad de artículos según nivel de evidencia.**

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
2	Revisión sistemática de cohortes	1	1	3 %
3	Revisión sistemática de casos y controles	4	5	14 %
	Reporte de casos y controles	1		
5	Revisión bibliográfica	29	29	83 %
<b>Total:</b>		35	35	100 %

Fuente: Elaboración propia, 2023

## **CAPÍTULO IV - ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Existe variedad de tumores Hipofisarios Funcionantes; sin embargo, los más frecuentes son tres, prolactinomas, somatotropinoma causantes de acromegalia y los Corticotropinoma (ACTH) causantes de enfermedad de Cushing, estos son en su mayoría de carácter benigno, pero esto no significa que sean inocuos, ya que durante el desarrollo de su enfermedad suelen presentarse efectos adversos de carácter sistémico y/o local por lo que es importante su detección y manejo de manera oportuna.

En este capítulo, se brindará un análisis de 35 artículos utilizados para elaborar los resultados de la presente investigación. Avances en el diagnóstico y tratamiento de los Tumores Hipofisarios abordados, serán planteados, para así generar una propuesta de actualización a la Guía Costarricense creada en 2004, sobre Acromegalia, Prolactinoma y enfermedad de Cushing.

#### **4.1. Nueva evidencia científica de métodos diagnósticos en pacientes con acromegalia, Prolactinoma y enfermedad de Cushing**

##### **4.1.1. Acromegalia**

González-Houdelath<sup>40</sup> en su investigación menciona la utilización de la escala ACROSCORE como una herramienta que permite realizar un diagnóstico más temprano en pacientes con desarrollo de la acromegalia, destacando su efectividad, debido a que se ha logrado identificar una disminución en el tiempo de captación de estos pacientes de 15 a 5-8 años aproximadamente, sin pasar por alto que para recurrir a la aplicación de la misma, el personal que la realice debe antes sospechar por medio de las manifestaciones clínicas que un individuo podría padecer de la enfermedad, siendo esta una limitante.

Por su parte, Camerini et al.<sup>67</sup> describe la escala de ACROSCORE como una herramienta que puede ser utilizada por profesionales de salud partiendo desde un médico general hasta un especialista, para conocer el riesgo de un paciente de padecer acromegalia, cuyo objetivo es identificar signos o síntomas comunes en los pacientes en una etapa temprana de la enfermedad.

Ambos autores mencionados anteriormente coinciden con que la escala ACROSCORE es una herramienta útil que puede ser utilizada como método de tamizaje para la enfermedad de acromegalia, ya que permite al personal de salud interesado, estratificar el riesgo de un paciente de padecer la enfermedad partiendo desde etapas iniciales, teniendo como limitante que el médico que aplique la misma, debe tener presente la sospecha clínica.

Fleseriu et al.<sup>17</sup> indican en su revisión que, para realizar diagnóstico de acromegalia, debe existir sospecha clínica mediante signos y síntomas que presentan estos pacientes. Generalmente, el diagnóstico se realiza mediante la realización de pruebas bioquímicas, en las cuales se encuentran la medición de IGF-1 sérico, la cual para sugerir acromegalia sus niveles deben encontrarse elevados para la edad y sexo, además, de GH elevados, por el contrario, descarta la enfermedad cuando los valores de IGF-1 se encuentran en rangos normales para sexo y edad y los valores de GH sean menores a 0,4 ng/mL. Además, menciona que en casos donde la IGF-1 se encuentre elevada o levemente, es ideal realizar la confirmación el diagnóstico realizando la curva de supresión de GH con glucosa que demuestre la ausencia de supresión de la GH, posterior a la administración de los 75g de glucosa.

Según Colao et al.<sup>24</sup>, ante la sospecha de acromegalia, se debe establecer el diagnóstico de la enfermedad mediante análisis bioquímicos, entre ellos concentración sérica elevada tanto de IGF-1 como de GH que no suprimen al realizar la curva de supresión de GH con 75g de glucosa. Utilizando como primera línea la IGF-1, ya que se requiere solo de una muestra en cualquier momento del día, posteriormente, la medición de GH cuya recomendación es no utilizarla individualmente para el diagnóstico. Además, agregan que en

casos en los que la medición de IGF-1 muestren un resultado elevado o no concluyente, se recurra a confirmar el diagnóstico mediante la curva de supresión de GH con glucosa, demostrando que los posterior a la administración de glucosa los niveles de GH se encuentre elevados en pacientes con acromegalia.

González-Houdelath<sup>40</sup> menciona que, una vez establecida la sospecha clínica y haber aplicado la escala de ACROSCORE para establecer el diagnóstico definitivo, se debe realizar las mediciones séricas de IGF-1, GH y la curva de supresión de HC con glucosa. Siendo la primera opción la medición de IGF-1 y ante resultados normales para sexo y edad se puede excluir el diagnóstico de acromegalia. El autor indica que la medición de GH no es recomendable como único método diagnóstico y que, además, la curva de supresión de GH con carga de glucosa es considerado el estándar de oro

Los autores mencionados anteriormente coinciden que, ante la sospecha clínica de acromegalia en algún paciente, se debe hacer la confirmación del diagnóstico mediante la realización de pruebas bioquímicas que incluyen medición de IGF-1 y GH; posteriormente, en los casos que estas pruebas salgan con valores aumentados, lo recomendable es realizar una prueba confirmatoria utilizando la curva de supresión de GH con glucosa.

Herra et al.<sup>42</sup> explican que, posterior a haber realizado un diagnóstico bioquímico de la enfermedad de acromegalia, es recomendable realizar un estudio de localización que permita visualizar características del tumor como la presencia, el tamaño, extensión y apariencia de este. Siendo la resonancia magnética, ya sea utilizando o no el medio de contraste, el método de elección; sin embargo, hacen la salvedad de que en los casos donde no se cuente con la disponibilidad de la resonancia magnética o esté contraindicada se puede recurrir a la Tomografía computarizada.

Por si parte, Fleseriu et al.<sup>17</sup> mencionan en su revisión la utilidad de la resonancia magnética para la detección del tumor, ya que aproximadamente un 70 % de los tumores en acromegalia son macroadenomas para el momento en el que se realiza el diagnóstico. Gracias

a los avances y técnicas de la actualidad, se evita pasar por desapercibido incluso los microadenomas.

Asimismo, Acosta et al.<sup>47</sup> hacen mención en su revisión de tema que, para caracterizar adecuadamente los adenomas hipofisarios, la técnica de elección es el uso de la resonancia magnética con el uso de medio de contraste, ya que tiene la posibilidad de identificar adenomas de un diámetro de hasta 2mm.

Los tres artículos coinciden en que, una vez realizado el diagnóstico, la resonancia magnética es un buen instrumento que permite la localización del tumor, así como para identificar características propias de utilidad de este.

**Tabla 9. Opciones de métodos diagnósticos en pacientes con acromegalia.**

<b>Opciones diagnósticas</b>	<b>Características</b>	<b>Autores</b>
<b>ACROSCORE</b>	Herramienta tamizaje para la detección precoz de pacientes con acromegalia.	González-Houdelath. <sup>40</sup> Camerini et al. <sup>67</sup>
<b>IGF-1</b>	Se debe realizar la prueba bioquímica, la cual niveles elevados para la edad y/o sexo sugiere la presencia de la enfermedad de acromegalia, y considera más exacta.	Flessieru et al. <sup>17</sup> Colao et al. <sup>24</sup> González-Houdelath. <sup>40</sup>
<b>GH</b>	Prueba bioquímica útil para detección de acromegalia, niveles elevados sugieren presencia de la enfermedad; sin embargo, tiene poco valor al utilizarla como único método, se prefiere complementar con IGF-1 o curva de supresión de GH con 75g de glucosa.	Flessieru et al. <sup>17</sup> Colao et al. <sup>24</sup> González-Houdelath. <sup>40</sup>
<b>Curva de supresión de GH con glucosa.</b>	Prueba de elección para confirmar el diagnóstico de Acromegalia.	Flessieru et al. <sup>17</sup> Colao et al. <sup>24</sup> González-Houdelath. <sup>40</sup>

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias: <sup>17, 24, 40, 67.</sup>

#### **4.1.2. Prolactinoma.**

Inder et al.<sup>68</sup> indican que el diagnóstico de un prolactinoma se basa en evidencia clínica y bioquímica, teniendo como principales, las alteraciones menstruales, la infertilidad o la galactorrea en mujeres y entre población masculina se encuentran la disminución del libido, disfunción eréctil y galactorrea. Posterior a la sospecha, se debe realizar un nivel de PRL en sangre; al respecto, los autores indican que se debe considerar patológico el doble del límite superior según los rangos de edad y sexo; se realiza un análisis secundario en caso de alteración, ya que existen diversas causas fisiológicas que pueden justificar este aumento. Se destaca la importancia de descartar causas secundarias de hiperprolactinemia como uso de medicamentos o la presencia de macroprolactina. Como una alternativa al diagnóstico, estos autores comentan que puede realizarse mediante estudios de imagen, de manera incidental o al sospechar de este cuando se presentan síntomas compresivos.

Fukahara et al.<sup>54</sup> apuntan a que, debido al efecto de la sobreproducción de PRL, se tienen diversos trastornos como la infertilidad o galactorrea en mujeres, quienes son más susceptibles a esta hormona y en hombres como la supresión del sistema gonadal, provocando retraso de la pubertad y disminución del libido representan la mayoría de las circunstancias para la sospecha de prolactinoma. Son necesarios múltiples análisis de PRL sérica, pues los niveles de PRLa son fluctuantes y es necesaria la reproducibilidad de los valores alterados; sin embargo, la presencia de prolactinomas puede ocurrir independiente del nivel de PRL. El prolactinoma es diagnosticado por estudios de imágenes como el de resonancia magnética con contraste de gadolinio.

Wildemberg et al.<sup>69</sup> en su estudio mencionan que, para realizar el diagnóstico de prolactinoma, siempre es indispensable contar con la sospecha clínica de la enfermedad, características importantes que desarrollen los pacientes son punto clave en el diagnóstico de la misma, posteriormente, se debe realizar estudio bioquímico que confirme la presencia de hiperproducción de PRL; para esto, se recurre a la medición sérica de PRL basal, una vez

que se logre identificar hiperprolactinemia, es conveniente realizar estudio de imagen principalmente resonancia magnética de ser posible preferiblemente nuclear.

Chanson et al.<sup>20</sup> indican como método diagnóstico de prolactinoma el uso de prueba bioquímica que confirme la presencia de hiperprolactinemia realizando la medición de los niveles basales de PRL, los cuales, en la mayoría de los casos, están relacionados con el tamaño del tumor, macroprolactinomas (>100mg/L), incluso lo de mayor tamaño sus valores pueden doblar sus valores, mientras que microprolactinomas (50-150mg/L). Además, pacientes con presencia de hipersecreción de PRL lo recomendable es realizar estudios de imagen como la resonancia magnética.

En los estudios anteriores, los autores resaltan la importancia de una adecuada anamnesis para descartar causas secundarias de hiperprolactinemia de un adenoma pituitario; para ello, se plantean el análisis bioquímico ante la alta sospecha, pero no es confirmatorio, por lo cual se recomienda que sea realizado al menos en dos ocasiones distintas, posteriormente, se debe realizar un estudio de imagen como la resonancia magnética para poder realizar un diagnóstico confirmatorio.

**Tabla 10. Opciones diagnósticas de prolactina.**

<b>Opciones diagnósticas</b>	<b>Características</b>	<b>Autores</b>
Niveles de prolactina séricas	Se recomienda iniciar con un análisis de prolactina sérica ante una sospecha clínica basada en una exhaustiva anamnesis. Un análisis doble es lo indicado para descartar posibles causas fisiológicas de hiperprolactinemia. Sin embargo, dos valores alterados no generan un diagnóstico	Fukahara et al. <sup>54</sup> Inder et al. <sup>68</sup> Windemberg et al. <sup>69</sup> Chanson et al. <sup>20</sup>
Resonancia magnética	Es considerado el <i>gold standar</i> para el diagnóstico de prolactinoma, ya que existen diversas causas probables para el diagnóstico de prolactinoma	Fukahara et al. <sup>54</sup> Inder et al. <sup>68</sup> Windemberg et al. <sup>69</sup> Chanson et al. <sup>20</sup>

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias<sup>20, 54, 68, 69.</sup>

#### **4.1.3. Enfermedad de Cushing.**

Juszczak et al.<sup>13</sup> y Molitch<sup>30</sup> coinciden con que el paso inicial para el diagnóstico de síndrome de Cushing es determinar la presencia de hipercortisolismo realizado mediante diferentes pruebas bioquímicas, entre ellas una de las más sensible es la medición del cortisol salival nocturno, pero, además, se puede acudir a otras pruebas, como lo son la cortisoluria de 24 horas, ambos hacen la salvedad de realizar al menos dos mediciones de las anteriores, y como opción adicional se encuentra el test de supresión con 1mg de dexametasona.

Juszczak et al.<sup>13</sup> y Nishioka et al.<sup>58</sup> concuerdan con que, una vez establecido el diagnóstico de síndrome de Cushing, el siguiente paso es identificar la causa del hipercortisolismo, ya sea endógena (enfermedad de Cushing) o de origen ectópico, realizándose mediante el análisis de ACTH plasmático. Además, mencionan la existencia de otros estudios como la prueba de supresión de 8mg de dexametasona (de altas dosis), prueba de CRH y desmopresina, considerando a la de altas dosis la más adecuada.

Según Thakkar et al.<sup>15</sup>, los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing es recomendable realizar una resonancia magnética hipofisaria como parte de estudios de localización ya que permiten la detección de tumores microcorticotrofos; asimismo, destaca la utilidad de la muestreo del seno petroso inferior bilateral, el cual describe como estándar de oro para pacientes cuyas pruebas de imagen resultan negativas o sean < 6mm, a pesar de ser una prueba invasiva y requerir de personal con experiencia.

Según Nishioka et al.<sup>58</sup>, uno de los avances más importantes en el diagnósticos de tumores corticotropos es el desarrollo de resonancia magnética de alta resolución y capacidad de renderizado en 3D que es capaz de detectar tumores de hasta 2mm, inclusive se menciona que gracias a la alta especificidad de las imagen de equipos modernos de resonancia magnética llevan a la disminución de uso de técnicas como el muestreo inferior de senos petrosos. Sin embargo, se hace hincapié en que el diagnóstico de enfermedad de Cushing se hace en presencia de un tumor de más de 6mm con bioquímica compatible;

Juszczak et al.<sup>13</sup> menciona que, para identificar la localización de fuente de ACTH ectópica, es recomendable recurrir a pruebas de imagen, principalmente tomografía computarizada de tórax y abdomen, ya que se debe tener en cuenta que uno de los principales lugares de afección es el pulmón, utilizar este recurso de corte fino y alta resolución desde diversas posiciones puede contribuir a diferenciar los tumores en cuestión.

Por su parte, diversos autores mencionados anteriormente coinciden en la realización del diagnóstico de enfermedad de Cushing de una manera sistematizada y ordenada que incluyen en primera instancia determinar la presencia de hipercortisolismo, como segundo paso determinar el origen de la secreción de cortisol y su confirmación; posteriormente, realizar estudios de localización mediante imágenes y, en última instancia, recurrir a métodos invasivos como el muestreo inferior de senos petrosos, en el cual los estudios mencionados previamente categorizan este último como el estándar de oro.

Mao et al.<sup>61</sup> comentan que el *gold standar* para establecer un diagnóstico de un adenoma pituitario dependiente de ACTH fue muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. Los datos respecto a la especificidad en el diagnóstico de tumores hipofisarios dependientes de ACTH es variada, pero coinciden en una tasa muy elevada que ronda entre el 92,1 % y el 100 %. Una limitante descubierta por los autores recae en la debilidad para establecer si un microadenoma está lateralizado, en esta característica tumoral la resonancia magnética presenta mayor sensibilidad, aunque esto genera opiniones contrastadas, pues algunos estudios establecen que la lateralización detectada por la el muestro bilateral de senos petrosos inferiores es de aproximadamente 50 % a 60 %, mientras que otros autores consideran que es la mejor forma de localización. Los autores destacan la importancia de un diagnóstico multimodal para lograr mejorar la precisión preoperatoria.

Ferrante et al.<sup>70</sup> indican que, para el diagnóstico de enfermedad de Cushing, es necesario tener la sospecha clínica, luego realizar algunas de las pruebas establecidos para el tamizaje como el cortisol salival nocturno cortisoluria libre en orina de 24 horas o el test de supresión con 1mh de dexametasona; posterior a esto se debe realizar una diferenciación si

el exceso de cortisol es de dependiente o no de ACTH. Como último paso, es necesario hacer el diagnóstico diferencial para las formas ACTH dependientes mediante el test de supresión de alta dosis de dexametasona o liberación de CRH. Cuando las pruebas anteriormente mencionadas son discordantes o las imágenes de resonancia magnética muestran una lesión inferior a 6mm se recomienda realizar un muestreo bilateral de senos petrosos inferiores el cual es considerado el gold standar diagnóstico. El uso combinado del test de supresión de altas dosis de dexametasona con niveles de CRH debe bastar para lograr un diagnóstico preciso, el muestreo de senos petrosos se debe realizar únicamente en pacientes con tumores menores a 6mm o estudios bioquímicos discordantes, nunca de manera rutinaria.

Ambos autores destacan la importancia diagnóstica esquematizada y ordenada basada en sospecha clínica, tamizaje, pruebas bioquímicas sobre dependencia o no de ACTH e imágenes mediante resonancia magnética. Se coincide en que el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores es el *gold standar* para localización de sobreproducción de cortisol; sin embargo, esta no debe realizarse de manera rutinaria, solo en pacientes en los que los análisis bioquímicos no son concluyentes o se tiene un estudio de imagen en el que se evidencia un tumor hipofisario menor a 6mm.

**Tabla 11. Opciones diagnósticas para enfermedad de Cushing.**

<b>Pruebas diagnósticas</b>	<b>Características</b>	<b>Autores</b>
Tamizaje	Una vez establecida la sospecha clínica, se debe iniciar con el tamizaje que incluye tres pruebas bioquímicas como parte de este para el síndrome de Cushing: Cortisoluria de 24 horas, cortisol salival y test de supresión con 1mg de dexametasona.	Ferrante et al. <sup>70</sup> Mao et al. <sup>61</sup> Juszczak et al. <sup>13</sup> Molitch. <sup>30</sup>

ACTH	Una vez establecido un tamizaje positivo, se debe realizar medición de ACTH para determinar causa dependiente o independiente de la hipercortisolismo.	Ferrante et al. <sup>70</sup> Mao et al. <sup>61</sup> Juszczak et al. <sup>13</sup> Nishioka et al. <sup>58</sup>
Test de 8mg de dexametasona	Una vez establecida la causa directa de producción de ACTH, es necesario descartar el origen ectópico o hipofisario.	Mao et al. <sup>61</sup> Ferrante et al. <sup>70</sup> Juszczak et al. <sup>13</sup> Nishioka et al. <sup>58</sup>
CRH	Otra opción de método diagnóstico para descartar el origen, en caso de encontrarse disponible.	Juszczak et al. <sup>13</sup> Nishioka et al. <sup>58</sup>
Resonancia magnética	Considerado un estudio de localización que permite caracterizar de manera eficaz el tumor en caso de ser encontrado. Posee alta sensibilidad.	Nishioka et al. <sup>58</sup> Takkar et al. <sup>15</sup> Juszczak et al. <sup>13</sup> Mao et al. <sup>61</sup> Ferrante et al. <sup>70</sup>
Muestreo de senos petrosos inferiores	Considerado <i>gold standar</i> para confirmar origen del hipercortisolismo; sin embargo, se reserva a casos donde los estudios por imágenes o pruebas bioquímicas no son concluyentes, por ser un método invasivo.	Nishioka et al. <sup>58</sup> Takkar et al. <sup>15</sup> Mao et al. <sup>61</sup> Ferrante et al. <sup>70</sup>

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias<sup>13, 15, 30, 61, 70.</sup>

## **4.2. Nueva evidencia científica de tratamiento aplicado en pacientes con acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing**

En relación con uno de los objetivos, se analizarán los métodos diagnósticos y tratamientos utilizados en pacientes con acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing. Existen distintos métodos de tamizaje y diagnóstico para estas enfermedades, algunos autores cuentan con ciertas similitudes y diferencias para realizar estos. En cuanto al tratamiento, nos muestran las terapias más recientes aplicadas para el manejo de pacientes con los tumores hipofisarios estudiados.

### **4.2.1 Acromegalia.**

Según Coopmans et al.<sup>25</sup>, la primera línea de tratamiento para la acromegalia continúa siendo la cirugía transesfenoidal, presentando una alta eficacia, logrando la remisión bioquímica de la enfermedad hasta en un 80 % de los casos. Sin embargo, en pacientes cuando el manejo quirúrgico se encuentra contraindicado o cuando la cirugía no logra la eficacia deseada se puede recurrir a un manejo médico o como tercera línea de tratamiento la radioterapia.

Antunes et al.<sup>71</sup> hacen referencia a la cirugía transesfenoidal como al tratamiento de elección para aquellas personas con diagnóstico de acromegalia, ya que continúa siendo el único que brinda la posibilidad de controlar la enfermedad casi de manera inmediata posterior a la intervención disminuyendo los niveles de hormona de crecimiento. Hacen la salvedad de que en aquellos casos donde la cirugía no pueda ser realizada se puede recurrir al manejo médico con fármacos y la radioterapia optarse como tercera línea de manejo cuando la cirugía y el manejo farmacológico no muestren resultados favorables.

Herra et al.<sup>42</sup>, dentro de las opciones para el tratamiento de acromegalia, indica la primera línea terapéutica es la cirugía transesfenoidal, ya que permite una mejor visualización y resección del tumor, lo que brinda mayor seguridad de la intervención. Los autores destacan, además, la importancia de a las 12 semanas postoperatorias realizar medición principalmente de IGF-1 sérico e incluso GH para determinar si los valores para sexo y edad de la primera mencionada se encuentran normales y supresión GH <0.4ng/mL que traduzcan éxito de la intervención quirúrgica realizada.

Bollerslev et al.<sup>72</sup> mencionan en su revisión que la primera línea de tratamiento para acromegalia es la cirugía cuando todas las condiciones así lo permitan, recalca, sin embargo, los logros del manejo farmacológico. Se destaca la posibilidad de una segunda intervención quirúrgica en un paciente con acromegalia cuando la primera no fue efectiva, señalan que se logrado describir una tasa de 50-60 % de remisión de la enfermedad cuando se ha optado por repetir la cirugía; sin embargo, en la mayoría de los casos suele ser menos favorable que la cirugía inicial y se relacionan en mayor medida con aumento de complicaciones para quienes recurren a esta. Además, mencionan que el manejo con radioterapia debe considerarse tercera línea en los casos donde la cirugía y el tratamiento médico no hayan culminado en el efecto deseado.

Los autores de los cuatro artículos mencionados coinciden con que la primera línea de tratamiento para la acromegalia continúa siendo la cirugía transesfenoidal, ya que es la única opción que ofrece control o remisión de la enfermedad posterior a la intervención, además, aprueban el manejo farmacológico y radioterapia como segunda y tercera línea de tratamiento, respectivamente, en aquellos casos donde las opciones aplicadas no hayan dado resultados favorables. Por su parte, los autores de uno de los artículos, Herra et al.<sup>42</sup>, destacan, a diferencia de los otros que hacen caso omiso de esta información, la importancia del control bioquímico 12 semanas posterior a la cirugía para evaluar si hubo éxito en la intervención. Por su parte, Bollersley et al.<sup>72</sup> resaltan la posibilidad de una segunda intervención quirúrgica cuando la primera no fue exitosa; sin embargo, a pesar de haberse descrito en alguna ocasión

tasas de hasta 60 % de éxito, lo común es que sea menos favorable que la primer intervención, inclusive relacionarse esta con mayor cantidad de complicaciones.

Antunes et al.<sup>71</sup> en su artículo de revisión hacen referencia al manejo médico cuando la cirugía no surgió efecto o no es posible realizarla, indicando que la primera línea de elección en estos casos se encuentra los ligandos de receptores de somatostatina de primera generación como el octreótide y lanreótido, posteriormente, verificar si hay control o no de la enfermedad, es decir disminución en los valores de IGF-1 y GH para continuar con la terapia; sin embargo, cuando esta primera línea no está siendo efectiva se puede recurrir a implementar terapia combinada añadiendo el pegvisomant, pudiendo alcanzar hasta un 70 % de control de la acromegalia. Otra línea de tratamiento médico es la monoterapia con agonista de dopamina la cabergolina, principalmente en enfermedad leve.

Colao et al.<sup>24</sup> indican que los objetivos del tratamiento de la acromegalia incluyen normalizar los valores de GH y principalmente de IGF-1, esto debido a que es considerado el mejor predictor en la enfermedad, además de disminuir o controlar el tamaño del tumor. En cuanto al manejo médico como parte de otra opción aparte de la cirugía (primera alternativa), menciona a los ligandos de SRL como primera línea en cuanto al abordaje farmacológico, pero, además, establece otras opciones; en pacientes donde IGF-1 y GH se encuentran levemente aumentados se puede considerar a los agonistas de dopamina como método terapéutico o pueden ser utilizados de forma combinada con SRL o pegvisomant, siendo este último de utilidad posterior a una cirugía con resultados no deseados o cuando los SRL no responden de manera adecuada con controles.

Coopmans et al.<sup>25</sup> establecen en su revisión que, cuando la cirugía esté contraindicada o no se desee la realización de esta, se puede recurrir a la terapia farmacológica para el manejo de acromegalia, siendo la primera línea de este eslabón los ligandos del receptor de SRL octreótido o lanreótido, si a pesar de utilizar la primera línea no se demuestra control en las pruebas bioquímicas, se puede recurrir a la segunda línea de manejo médico, los agonistas de dopamina (cabergolina) o pueden considerarse al inicio de tratamiento en pacientes que

las pruebas bioquímicas muestran elevaciones leves. Por otra parte, describen al pegvisomat como un medicamento que puede ser utilizado en monoterapia o en combinación de SRL, cuando estos últimos no han brindado la respuesta deseada.

En cuanto al manejo médico, los autores mencionados coinciden con que se debe aplicar cuando la intervención quirúrgica no surgió efectos deseados o es contraindicada, estableciendo a los SRL como primera línea de manejo farmacológico, seguida de agonistas de dopamina, estos principalmente en casos cuando las pruebas bioquímicas muestran alteraciones leves y, por último, el pegvisomat cuando la primera línea no demostró ser eficaz.

**Tabla 12. Opciones de tratamiento para acromegalia.**

<b>Opciones de tratamiento</b>	<b>Características</b>	<b>Autores</b>
<b>Cirugía</b>	Consiste en la primera línea de tratamiento para acromegalia.	Coopmans et al. <sup>25</sup> Antunes et al. <sup>71</sup> Herra et al. <sup>42</sup> Bollerslev et al. <sup>72</sup> Colao et al. <sup>24</sup>
<b>Ligandos del receptor de somatostatina</b>	Considerada primera línea de tratamiento médico.	Antunes et al. <sup>71</sup> Colao et al. <sup>24</sup> Coopmans et al. <sup>25</sup>
<b>Agonistas dopaminérgicos</b>	Se presentan como una segunda línea de tratamiento médico en el caso que los ligandos del receptor de somatostatina no produzcan cambios en niveles séricos de IGF-1.	Antunes et al. <sup>71</sup> Colao et al. <sup>24</sup> Coopmans et al. <sup>25</sup>
<b>Agonistas dopaminérgicos</b>	En primera línea de tratamiento médico en el caso que las alteraciones bioquímicas respecto a IGF-1 se encuentren levemente elevadas.	Antunes et al. <sup>71</sup> Colao et al. <sup>24</sup> Coopmans et al. <sup>25</sup>
<b>Pegvisomant</b>	Pueden ser utilizados en terapia combinada o como monoterapia cuando los ligandos del receptor de somatostatina no hayan resultado efectivos.	Antunes et al. <sup>71</sup> Colao et al. <sup>24</sup> Coopmans et al. <sup>25</sup>
<b>Radioterapia</b>	Se prefiere utilizar como tercera línea de tratamiento, en caso de ser necesario, posterior a la cirugía o manejo farmacológico.	Antunes et al. <sup>71</sup> Colao et al. <sup>24</sup> Coopmans et al. <sup>25</sup>

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias<sup>24, 25, 42, 71, 72.</sup>

#### **4.2.2. Prolactinoma.**

Honegger et al.<sup>73</sup> comentan que en los últimos 15 años se ha evidenciado una tasa de normalización de PRL sérica postoperatoria superior al 70 % y en un estudio en particular realizado en 400 microprolactinomas por un solo cirujano esta tasa de remisión superó el 80 %. Se evidencia que las tasas de remisión quirúrgicas son inversamente proporcionales al tamaño del tumor y al nivel PRL sérica previo a la cirugía, por lo que esta estaría contraindicada como primera opción en macroadenomas o adenomas gigantes. Los autores recomiendan que el tratamiento quirúrgico debe ser considerado en primera línea en pacientes con microadenomas en los cuales la tasa de remisión ronda el 90 %; sin embargo, es importante individualizar cada caso, ya que ciertas condiciones como un uso previo de agonistas de dopamina, decir tratamiento médico puede disminuir la eficacia de la cirugía. También se menciona la disminución en complicaciones peri y postoperatorias como una cualidad adicional para decantarse por la opción quirúrgica en un centro con vasta experiencia en estos procedimientos.

Los autores, Inder et al.<sup>68</sup> recomiendan que la cirugía es altamente recomendada en pacientes con microprolactinomas y macroprolactinomas no invasores, pues ya que la tasa de remisión bajo manos expertas de un neurocirujano es similar al uso de agonistas dopaminérgicos; sin embargo, se debe individualizar cada caso además de la importancia que sobre cae en la decisión del paciente, a quien se le deben mostrar ambas opciones.

En el metaanálisis realizado por Cai et al.<sup>74</sup> se evidencia que la cirugía transesfenoidal, principalmente la endoscópica ha demostrado resultados satisfactorios en cuanto a seguridad y eficacia. Se establece como ventaja que la recurrencia en procedimientos quirúrgicos tanto microscópico como endoscópico presentan una tasa de recurrencia ligeramente menor que con el uso de agonistas dopaminérgicos, se hace mención varios a varios estudios entre los que destacan una tasa de remisión a largo plazo de 56 % con medicación y de 91 % con cirugía. Los autores concluyen que la cirugía endoscópica muestra la misma eficacia y seguridad tanto en micro como macroprolactinomas con una

baja tasa de recurrencia y riesgo de complicaciones, se recomienda a los neurocirujanos y endocrinólogos tratantes realizar un amplio estudio del caso para establecer el mejor terapia.

Según Andereggen et al.<sup>75</sup>, la indicación de la cirugía en primera línea de tratamiento es controversial; sin embargo, diferentes estudios demostraron una alta eficacia en remisión en micro y macroprolactinomas que no se extienden más allá de la línea media carotídea (grado knosp  $\leq 1$ ), así como los que presentan invasión de los senos cavernosos. Se puede recomendar el abordaje quirúrgico en pacientes con microprolactinoma grado knosp 0 si no presentan ninguna contraindicación. El metaanálisis realizado por los autores muestra que la remisión completa secundaria a cirugía se presentó en el 59 % de los pacientes. Se argumenta que el costo-efectividad de la cirugía es mayor que el tratamiento médico a largo plazo en pacientes jóvenes con una amplia expectativa de vida.

Zamanipoor et al.<sup>76</sup> menciona que parte de la información previa no se puede comparar adecuadamente, debido a que los datos sobre terapia quirúrgicas se basan en pacientes con peor pronóstico como invasión tumoral, apoplejía, resistencia a agonistas dopaminérgicos o recurrencias de tumores después del tratamiento médico, ya que esto puede fibrosar la hipófisis generando un peor pronóstico postquirúrgico. Los porcentajes de control bioquímico durante el tratamiento con agonistas dopaminérgicos son de 91 % y de remisión de enfermedad post cirugía de 83 %, se debe considerar que la suspensión del tratamiento médico es solo posible en algunos pacientes por que los pacientes deben estar anticipados a una terapia de larga duración; es por esto que se valora a la cirugía como el tratamiento con el mayor rango de efectividad-costo.

Según Donoho et al.<sup>77</sup> explican que, si bien es cierto que el manejo quirúrgico muestra una adecuada efectividad, la evidencia con la que se dispone no es lo suficientemente específica para considerarla una primera línea con excepción de que el paciente presente síntomas secundarios a efecto masa o ante la presencia de una apoplejía. El tratamiento médico continúa siendo el manejo más utilizado para este tipo de pacientes. Se destaca el

progreso de la cirugía transesfenoidal endoscópica en tasas de remisión, pero se espera mayor desarrollo a futuro.

Rutkowski et al.<sup>78</sup> comentan que la opción de manejo quirúrgico como primera línea de tratamiento de prolactinoma muchas veces no es presentada a los pacientes debido a la percepción de la comunidad endocrinológica que la cabergolina es el tratamiento estándar indiscutible y ante las preocupaciones de la comunidad médica sobre las complicaciones que pueden resultar del abordaje transesfenoidal. Se recomienda que los pacientes con prolactinomas sean ampliamente evaluados por endocrinólogos y neurocirujanos para lograr un consenso y presentar las opciones de tratamiento. Las tasas de remisión en centros especializados con neurocirujanos experimentados realizando intervenciones a nivel pituitario presentan un muy bajo perfil de riesgo de alrededor del 1 % y una tasa de remisión de hasta el 90 % por lo que se sugiere a los endocrinólogos que estos deberían referir a los pacientes a manos de neurocirujanos expertos si se reúnen todas las condiciones.

Por su parte, Shimon<sup>79</sup> comenta que los macroprolactinomas usualmente son benignos, pero poseen características invasivas involucrando el quiasma óptico y los senos cavernosos. Se menciona que, en el pasado, la primera línea de tratamiento para este tipo de tumores era la cirugía transesfenoidal, pero esto se ha reemplazado con el uso de agonistas dopaminérgicos, pues, generalmente, el tratamiento médico presenta una tasa de remisión del 90 % con una rápida respuesta en la mejoría de síntomas compresivos, niveles séricos de PRL y encogimiento de masa tumoral. La mayoría de los pacientes con prolactinoma tratados con agonistas dopaminérgicos van a requerir utilizar estas drogas en la mayoría de los casos de por vida para prevenir el aumento de tamaño tumoral y mantener los niveles de PRL dentro de los parámetros normales; además, se expresa que la cirugía rara vez curativa y, posterior a esta, pueden presentarse residuos tumorales que conlleven al uso de medicamentos. Adicionando diversas complicaciones como diabetes insípida e incluso mortalidad perioperatoria.

Duskin-Bita et al.<sup>80</sup> argumentan que la mejor vía de tratamiento para pacientes masculinos con prolactinoma es el médico con agonistas dopaminérgicos, independientemente del tamaño o si presentan invasión de estructuras vecinas y compromiso visual. Con el uso de cabergolina, los niveles de PRL se normalizaron en el 80 % de los pacientes y en un porcentaje similar tuvieron reducción de la masa tumoral. La opción quirúrgica tiene diferentes rangos de eficacia que van desde el 0 % al 83 % y se establece en el análisis de los autores que los rangos de remisión son inferiores en cirugía comparados con el tratamiento médico. Se menciona que los prolactinomas gigantes presentan una buena respuesta al tratamiento médico alcanzando normalización de PRL en rangos de 60 % a 68 % de los pacientes.

De Sousa<sup>81</sup> comenta que las opciones actuales para el manejo de prolactinomas establecen como primera línea el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos siendo esta la mejor terapia antitumoral de la medicina, en segunda línea la cirugía transesfenoidal y en tercera línea la radioterapia. La remisión quirúrgica lograda en microprolactinomas es de 83 %, en macroprolactinomas es de 60 % con unas tasas de recurrencia actuales de 15 % a 20 %. Se establece que el paciente que no tenga contraindicaciones para la misma que además presente un prolactinoma sin extensión paraselar. Los autores mencionan la necesidad de actualizar guías respecto al manejo de los prolactinomas en los que se aborden pautas respecto al tratamiento, tomando en cuenta un mayor uso de cabergolina sobre la bromocriptina y colocación de la cirugía transesfenoidal en un nivel más equiparable a la cirugía.

Se establece, según los autores, la posibilidad de optar por un manejo quirúrgico de primera línea en el caso de microprolactinomas no invasivos siempre y cuando se cuente con un centro especializado con gran experiencia para la realización del procedimiento (especialmente de tipo endoscópico y en microprolactinomas), debido a que las tasas de éxito del tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos y el quirúrgico con abordaje transesfenoidal poseen un porcentaje de remisión equiparable y como ventaja adicional al uso de terapia médica se encuentran unas tasas de recurrencia mucho más bajas y es

considerada en comparación al tratamiento médico, la terapia con mayor eficacia-costo económico para los sistemas de salud, siempre priorizando los deseos del paciente. Es importante recalcar que la mayoría de los autores reconocen que la primera línea de tratamiento de prolactinomas continúa siendo el uso de agonistas dopaminérgicos, según las guías disponibles y en especial aquellos en los que se presentan invasiones de estructuras vecinas o gran tamaño; teniendo en consideración diversas variables como el costo a largo plazo, características propias del paciente y el derecho de elección del mismo se puede considerar un manejo quirúrgico en primera instancia.

Rutkowski et al.<sup>78</sup> mencionan que la cabergolina tiene una mayor eficacia normalizando los niveles de PRL, reduciendo el tamaño del tumor, además de presentar menos efectos secundario, adicionado a que tiene una vida media más larga lo que facilita que en la mayoría de los casos solo requiere ser administrada dos veces a la semana mejorando la adherencia del paciente al tratamiento, es por estas condiciones que se considera a la cabergolina el estándar de tratamiento de prolactinoma.

Shimon<sup>79</sup> indica que la cabergolina es la primera línea de tratamiento médico en pacientes con prolactinoma, delegando en segunda opción la bromocriptina, dejando esta última en uso exclusivo para aquellos pacientes que presenten intolerancia o resistencia a la cabergolina. Se ha demostrado que la cabergolina tiene un mejor efecto mejorando los niveles de PRL; sin embargo, ambos medicamentos tienen el mismo efecto en cuanto a reducción del tamaño del adenoma.

Huang et al.<sup>82</sup> comentan que en la mayoría de los casos el tratamiento médico para los prolactinomas tienen una alta eficacia en normalización de los niveles de PRL y en la reducción de tamaño tumoral es por lo que se considera la primera línea de tratamiento. En el caso de los prolactinomas gigantes, se evidencia mayor eficacia en la normalización de niveles de PRL con el uso de cabergolina versus bromocriptina, en general se demuestra una superioridad de la cabergolina sobre la bromocriptina en reducción de tamaño tumoral, normalización de prolactina y tasa de tolerancia. La evidencia demuestra que la cabergolina

tiene mayor eficacia en el tratamiento de micro y macroprolactinomas, incluso en aquellos no tan grandes, pero que presentan una importante elevación de prolactina.

Los autores coinciden que, dada la evidencia analizada, la cabergolina sigue siendo el *gold standar*, en cuanto al tratamiento médico se refiere para el manejo de prolactinomas, incluidos los prolactinomas gigantes, teniendo evidencia que respalda su eficacia, seguridad, tolerabilidad y bajo costo. El uso de bromocriptina no se recomienda para iniciar una terapia médica sin embargo su uso y disposición pueden considerarse cuando ocurra una resistencia o intolerancia a la cabergolina.

Shimon et al.<sup>79</sup> indican que cuando al tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos, se prefiere la cabergolina sobre la bromocriptina, debido a un mejor efecto sobre normalización de niveles de PRL, aunque no hay diferencia en ambos respecto al reducción de tamaño tumoral. El uso de agonistas dopaminérgicos será requerido en casi la totalidad de los pacientes con prolactinoma para mantener adecuados los niveles de prolactina durante el tiempo e impedir un recrecimiento tumoral y mencionan que la suspensión del tratamiento médico puede ocasionar aumento del tamaño tumoral, pero es posible considerar una reducción de dosis si se ha presentado de manera prolongada una normoprolactinemia.

Rutkowski et al.<sup>78</sup> documentan que hay literatura variada respecto a la eficacia sobre si el tratamiento médico debería considerarse de por vida o debería tenerse dentro de un tiempo en particular. Los autores mencionan un metaanálisis en el cual un 21 % de los pacientes con microprolactinoma y 16 % de los pacientes con macroprolactinoma tuvieron niveles de PRL dentro de los parámetros normales luego del cese de tratamiento médico, indicando que una gran mayoría presentó un rebote después de la suspensión de este. Se mencionan ciertas metas para lograr la suspensión del tratamiento médico como niveles de prolactina normales, no evidencia de tumor en resonancia magnética o reducción del 50 %

de su tamaño por al menos 2 años; sin embargo, algunos sugieren que la terapia médica no debería ser descontinuada hasta después de 4 a 6 años.

Teixeira et al.<sup>31</sup> Menciona que las guías de la Pituitary Society del 2006 establecen que se puede iniciar una suspensión del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de prolactinoma luego de 3 años si el paciente tiene niveles de prolactina normales y evidencia de reducción considerable de reducción de tamaño tumoral. Por el contrario, la Guía de la Endocrine Society establece nuevas condiciones para la suspensión del tratamiento médico luego de 2 años como la no presencia de masa tumoral en resonancia magnética y niveles séricos de PRL sostenidos en ese periodo de tiempo; se evidencia la falta de consenso respecto a este tema, incluso, el 41,2 % de los endocrinólogos del Reino Unido suspenden el tratamiento médico a los 3 años. Otros datos de una encuesta arrojan que el 57,3 % de los endocrinólogos del Reino Unido no realizan suspensiones de agonistas dopaminérgicos cuando se trata de microprolactinomas. Los autores demuestran en su estudio que el 72 % persistieron en remisión, luego de la suspensión de medicación por lo que se recomienda acatar las directrices establecidas por la Endocrine Society para la suspensión del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y tener cautela si se desea suspender antes de 2 años de tratamiento.

La mayoría de los autores concuerdan con la existencia de diversos criterios respecto a la suspensión del tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos en pacientes con prolactinoma, así como el discernimiento de ciertos médicos tratantes a valorar la suspensión del tratamiento como una opción. La información más reciente documenta que los criterios realizados por la Endocrine Society en 2011 son de relevancia, ya que se han logrado altas tasas de remisión continua, superiores al 70 % utilizando estos criterios como base para analizar la suspensión del tratamiento médico según sea el caso particular de cada paciente.

**Tabla 13. Opciones de tratamiento para prolactinoma.**

<b>Tratamiento</b>	<b>Características</b>	<b>Autores</b>
<b>Cabergolina</b>	Se establece al tratamiento médico como la primera línea basada en cabergolina independientemente del tamaño del tumor y las características de este. Se recomienda iniciar con cabergolina gracias a su amplia efectividad, seguridad y buena tolerancia.	Duskin-bitá et al. <sup>80</sup> De Sousa <sup>81</sup> Rutkowski et al. <sup>78</sup> Shimon <sup>79</sup> Huan et al. <sup>82</sup>
<b>Cirugía de primera línea</b>	Se recomienda iniciar con un abordaje quirúrgico en aquellos pacientes que no posean contraindicación para esta, sean diagnosticados con microprolactinomas y se cuente con un centro con amplia experiencia en procedimientos quirúrgicos hipotalámicos transesfenoidales de tipo endoscópico.	Honegger et al. <sup>73</sup> Inder et al. <sup>68</sup> Cai et al. <sup>74</sup> Andereggen et al. <sup>75</sup> Shimon <sup>79</sup> Zainanipoor et al. <sup>76</sup> Rutkowski et al. <sup>78</sup>
<b>Cirugía de segunda línea</b>	Es considerada como la segunda opción posteriormente al fallo del tratamiento médico basado en agonistas dopaminérgicos por el riesgo de complicaciones, pero postoperatorias	Duskin-bitá et al. <sup>80</sup> De sousa <sup>81</sup> Rutkowski et al. <sup>78</sup> Shimon <sup>79</sup> Huan et al. <sup>82</sup> Donoho et al. <sup>77</sup>

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias<sup>68, 73-82</sup>.

### 4.2.3. Enfermedad de Cushing.

Según Feelders et al.<sup>64</sup>, el manejo de primera línea para enfermedad de Cushing es la cirugía; sin embargo, dentro del manejo médico existen diferentes medicamentos disponibles, entre ellos, pasireotide, el cual es un análogo de la somatostatina y, además, su presentación subcutánea fue el primer fármaco aprobado por la EMA dirigido a pacientes en los cuales la cirugía hipofisaria ha fracasado o para aquellos en las que no es una opción. Además, indica una nueva opción de manejo con osilodrostat, el cual es un inhibidor de aldosterona sintasa y que, asimismo, inhibe la producción de cortisol basal. En un estudio de segunda fase, 15 de 19 pacientes (79 %) tratados con este medicamento, lograron un cortisol libre urinario normal para la semana 22; sin embargo, la eficacia y seguridad del osilodrostat en la enfermedad de Cushing se encuentra en estudio.

En el estudio realizado por Pivonello et al.<sup>83</sup>, mencionan que existen 2 opciones aprobadas por la EMA para el tratamiento de hipercortisolismo, que son ketoconazol y osilodrostat, siendo el osilodrostat el medicamento de preferencia para tratamientos a largo plazo, debido a su eficacia en dichos esquemas. Este demostró una respuesta completa en el 78,9 % de los pacientes con 22 semanas de tratamiento en contraste con ketoconazol en un 64,3 % en 28 semanas; además de no requerir un estricto control de enzimas hepáticas.

Tritos<sup>63</sup> menciona en su investigación que la cirugía transesfenoidal para la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing es el tratamiento de primera elección, mientras que las condiciones individuales del pacientes así lo permitan. En cuanto al tratamiento médico, se indica que el ketoconazol es una droga aprobada por la EMA para el tratamiento de hipercortisolismo, en contraste con la FDA, que solo confiere su uso al tratamiento de infecciones fúngicas, a pesar de ser estudiado en pacientes con enfermedad de Cushing y demostrado seguridad; un análisis introspectivo indica que en 200 pacientes tratados con ketoconazol se produjo una reducción del UFC (cortisol libre en orina) en el 49 % de los casos, además de mejoramiento de valores de glicemia y presión arterial y potasio.

Si bien es cierto, la cirugía continúa siendo la primera línea de manejo para la enfermedad de Cushing, en los casos donde esta no es una opción o existe fracaso, se puede recurrir al manejo médico, de los cuales los autores destacan tres como los principales medicamentos en la actualidad correspondiendo a el pasiriotide, osilodrostat y ketoconazol, contando todos los mencionados con el respaldo de la EMA y/o FDA para el control de esta enfermedad, presentando todos con un buen porcentaje de eficacia tanto en disminución del tumor como en control de comorbilidades.

Pivonello et al.<sup>62</sup> expresan que el tratamiento de primera línea contra la enfermedad de Cushing es la cirugía para la mayoría de los pacientes, pero esta se asocia con altas tasas de recurrencia en alrededor de un tercio de los pacientes, una segunda cirugía, radioterapia o adrenalectomía bilateral son la segunda línea de tratamiento, pero con muchos riesgos y una eficacia cuestionable. La FDA y la EMA autorizan el uso del pasireotide en caso de fracaso postquirúrgico o prequirúrgico en pacientes muy enfermos. El estudio realizado por los autores menciona que el uso de pasireotide logró normalizar los niveles de cortisol libre urinario en todos los pacientes en el control posterior a 3 meses. También se evidenció una reducción de tamaño tumoral en el 40 % de los pacientes con macroadenomas y 25 % de los pacientes con microprolactinomas, mostrando que el pasireotide debe ser considerado en el tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes con enfermedad moderada siempre que se tengo un control estricto de glicemias dada la tendencia a aumentar.

Broersen et al.<sup>84</sup> mencionan que el tratamiento médico indiscutible para pacientes con enfermedad de Cushing es la cirugía transesfenoidal puesto que la misma presentan una alta tasa de remisión de aproximadamente el 80 %. En segunda línea se puede considerar repetir la cirugía o en tratamiento con radioterapia; sin embargo, estas opciones tienen una tasa de remisión bastante baja. El tratamiento médico tiene la misma eficacia en normalizar los valores de cortisol independientemente de si este fue dado como primera línea en pacientes no candidatos a cirugía o en pacientes que la reciben como segunda línea. Los autores establecen que puede valorar iniciar tratamiento médico como segunda línea aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía o que presenten una recurrencia o los que deciden

no tomar la opción quirúrgica en primera instancia. No existe evidencia sobre cuál de los medicamentos debería iniciarse, pero se establece con una amplia efectividad el uso de metirapone y mitotano.

Los autores concuerdan que el tratamiento de primera línea para pacientes con enfermedad de Cushing es la cirugía transesfenoidal, en cuanto a la segunda línea de tratamiento, los autores establecen la posibilidad de iniciar con tratamiento médico, debido a su alta eficacia en normalización de niveles de cortisol; además, respaldan esta propuesta con los altos índices de recurrencia posteriores a una segunda cirugía. Hay ideas contrapuestas respecto al medicamento de primera línea, se mencionan al pasireotide, metirapone y mitotano.

**Tabla 14. Opciones terapéuticas para enfermedad de Cushing.**

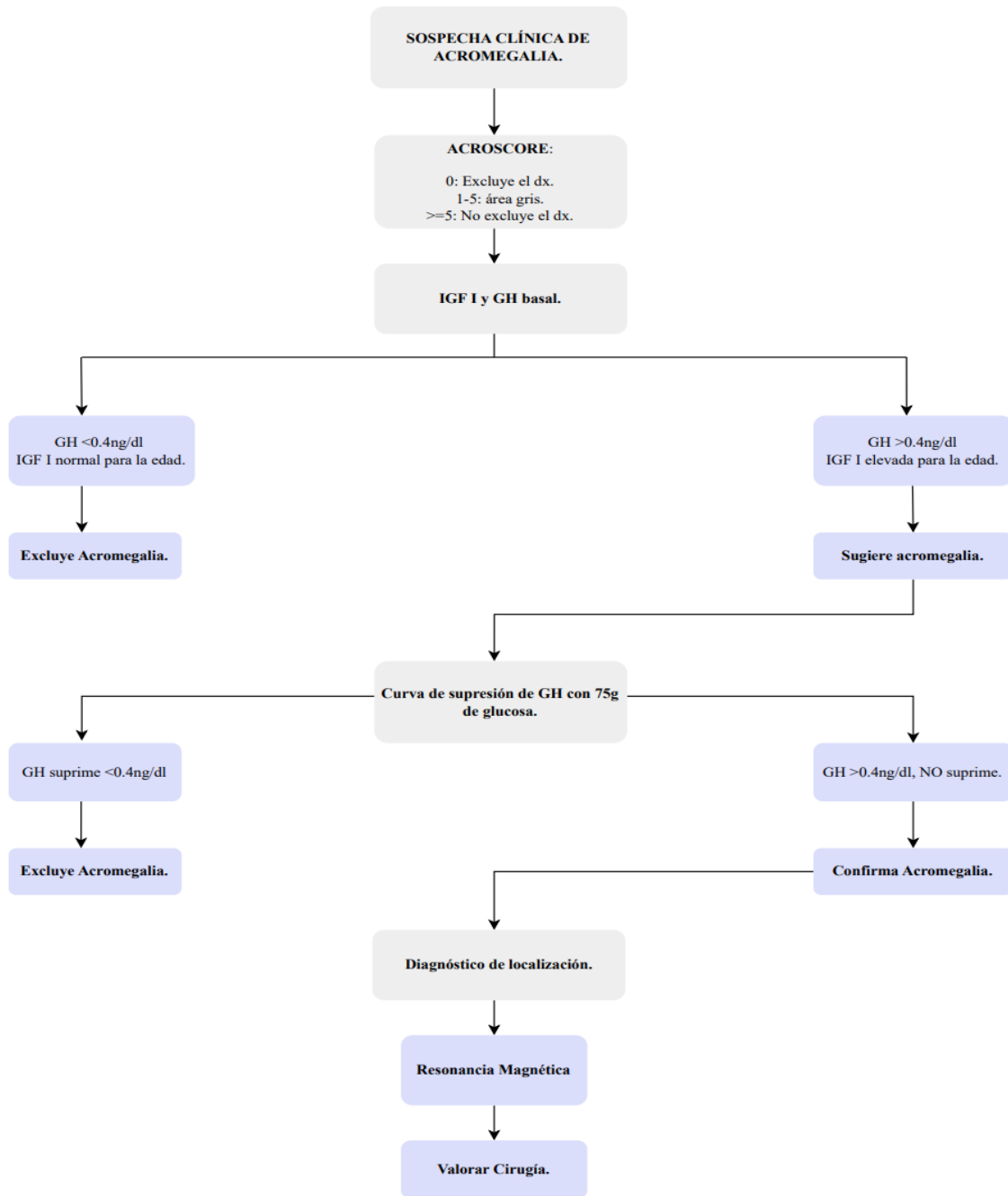
<b>Tratamientos</b>	<b>Características</b>	<b>Autores</b>
<b>Cirugía transesfenoidal</b>	Considerado el manejo de primera línea para pacientes con enfermedad de Cushing.	Feelders et al. <sup>64</sup> Tritos <sup>63</sup> Broersen et al. <sup>84</sup> Pivonello et al. <sup>62</sup>
<b>Osilodrostat</b>	Considerado una nueva opción de tratamiento con eficacia aceptable en pacientes con enfermedad de Cushing.	Feelders et al. <sup>64</sup> Pivonello et al. <sup>83</sup>
<b>Pasireotide</b>	Medicamento efectivo aprobado por la FDA y EMA para la enfermedad de Cushing.	Feelders et al. <sup>64</sup> Pivonello et al. <sup>62</sup>
<b>Ketoconazol</b>	Aprobado por la EMA con eficacia media para hipercortisolismo.	Feelders et al. <sup>64</sup> Pivonello et al. <sup>83</sup> Tritos <sup>63</sup>

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias<sup>62-64, 83-84</sup>.

### **4.3. Algoritmos basados en revisión científica actual para generación de eventual propuesta sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con acromegalia, prolactinomas y la enfermedad de Cushing**

Con base en las exhaustivas revisiones de bibliografía científica en este capítulo, se realizan diversos algoritmos de elaboración propia que resumen de una manera práctica la secuencia de diagnóstico, tratamiento y dinámica hormonal aplicada en la actualidad para las diferentes enfermedades estudiadas en este trabajo, que pueden permitir la generación de una eventual propuesta de actualización de estas en el contexto médico costarricense.

**Figura 15. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico de acromegalia.**



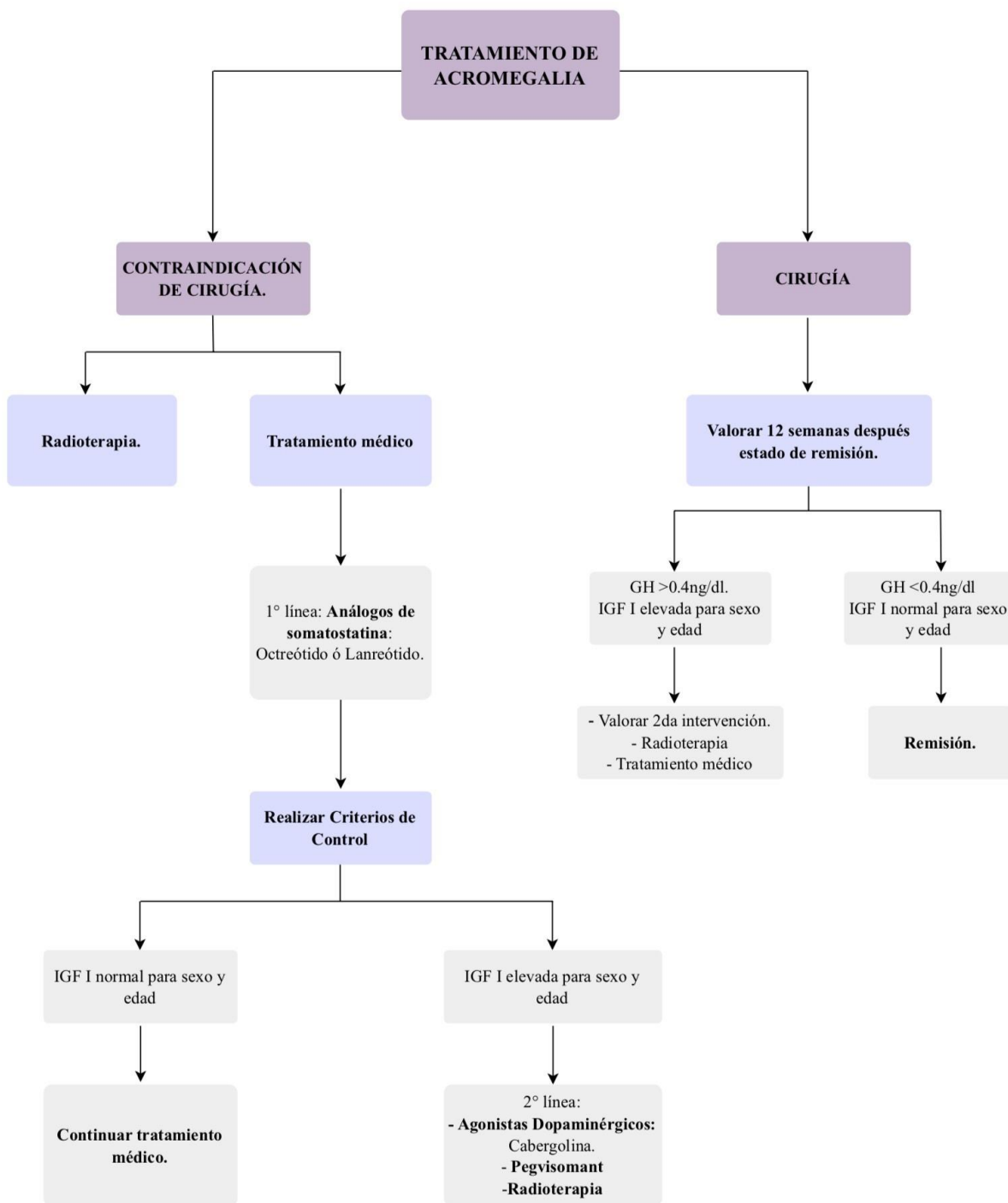
Fuente: Elaboración propia con base en las referencias bibliográficas<sup>17, 24, 40, 67.</sup>

### 4.3.1. Diagnóstico de acromegalia.

A partir de la bibliografía científica consultada en este capítulo<sup>17, 24, 40, 67</sup>, se crea un orden lógico para realizar el diagnóstico de acromegalia, partiendo del hecho de que siempre debe existir en primera instancia la sospecha clínica de la enfermedad, se establece:

- Realizar tamizaje de acromegalia aplicando la escala de ACROSCORE para estratificar el riesgo de la enfermedad, en casos donde este sea  $\geq 5$  el riesgo es considerado alto.
- Realizar la medición de IGF-1 como prueba bioquímica principal y la medición de GH basal, si estas se encuentran dentro de valores normales excluye el diagnóstico, mientras que, si se encuentran elevadas, sugiere el diagnóstico.
- Realizar la curva de supresión de GH con 75g de glucosa en los casos donde las pruebas bioquímicas anteriores detecten alteración de sus valores, si al aplicar la carga de 75g de glucosa los valores de GH suprimen a  $<0.4\text{ng/dL}$  se excluye acromegalia, mientras que, si los valores de son GH  $>0.4\text{ng/dL}$ , se confirma el diagnóstico.
- Una vez realizado el diagnóstico de acromegalia es importante realizar pruebas de imagen para determinar características importantes del tumor, el método de elección es la resonancia magnética, luego de analizar la posibilidad de cirugía o manejo.

**Figura 16. Propuesta de algoritmo para el tratamiento de acromegalia.**



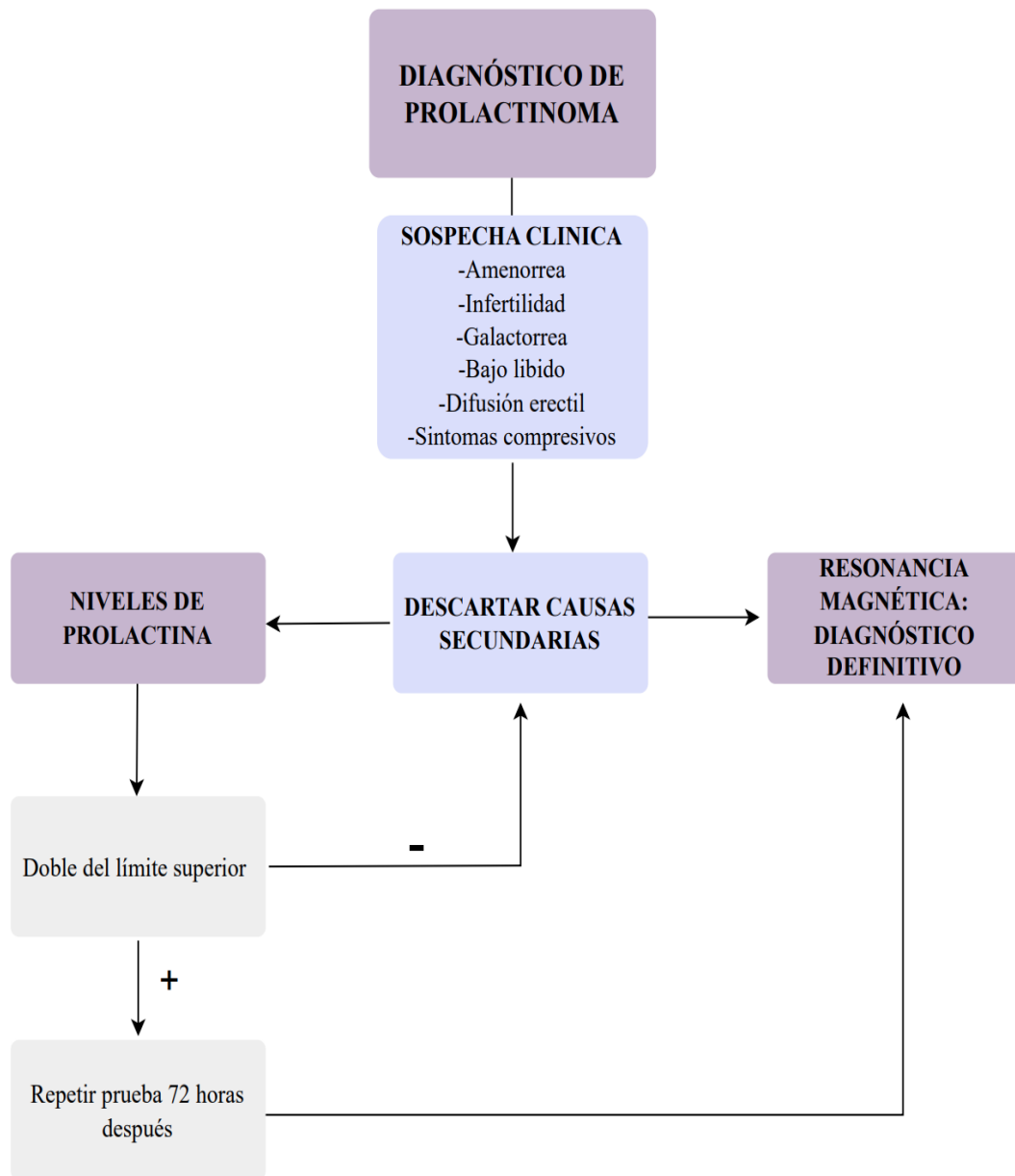
Fuente: Elaboración propia con base en las referencias bibliográficas <sup>24, 25, 42, 71, 72.</sup>

### **4.3.2. Tratamiento de acromegalia.**

De manera amplia en la bibliografía consultada para este apartado<sup>24, 25, 42, 71, 72</sup>, se establece la cirugía (cirugía transesfenoidal), como el tratamiento de primera línea para la acromegalia, ya que puede ofrecer remisión de la enfermedad. Doce semanas posterior a la intervención quirúrgica se debe realizar pruebas bioquímicas para conocer el estado en el que se encuentra la misma, si los valores de IGF-1 y GH se encuentran normales, se considera estado de remisión, si, por el contrario, se encuentran elevados, se deben plantear las otras opciones disponibles y analizar individualmente la mejor elección según sea el caso, entre ellas se encuentran:

1. Valorar la segunda reintervención; sin embargo, cuando la primera no demostró éxito, es poco probable que una segunda reintervención vaya a resultar satisfactoria.
2. Recurrir a tratamiento farmacológico (siendo la primera línea los análogos de somatostatina), si se elige esta opción, se deben realizar controles de pruebas bioquímicas, principalmente IGF-1 para conocer si la terapia está siendo efectiva y continuar con esta o, en caso contrario, cuando no surja efecto, valorar la medicación de segunda línea con agonistas dopaminérgicos o pegvisomant.
3. Radioterapia: puede considerarse como otra opción de manejo.

**Figura 17. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico de prolactinoma.**

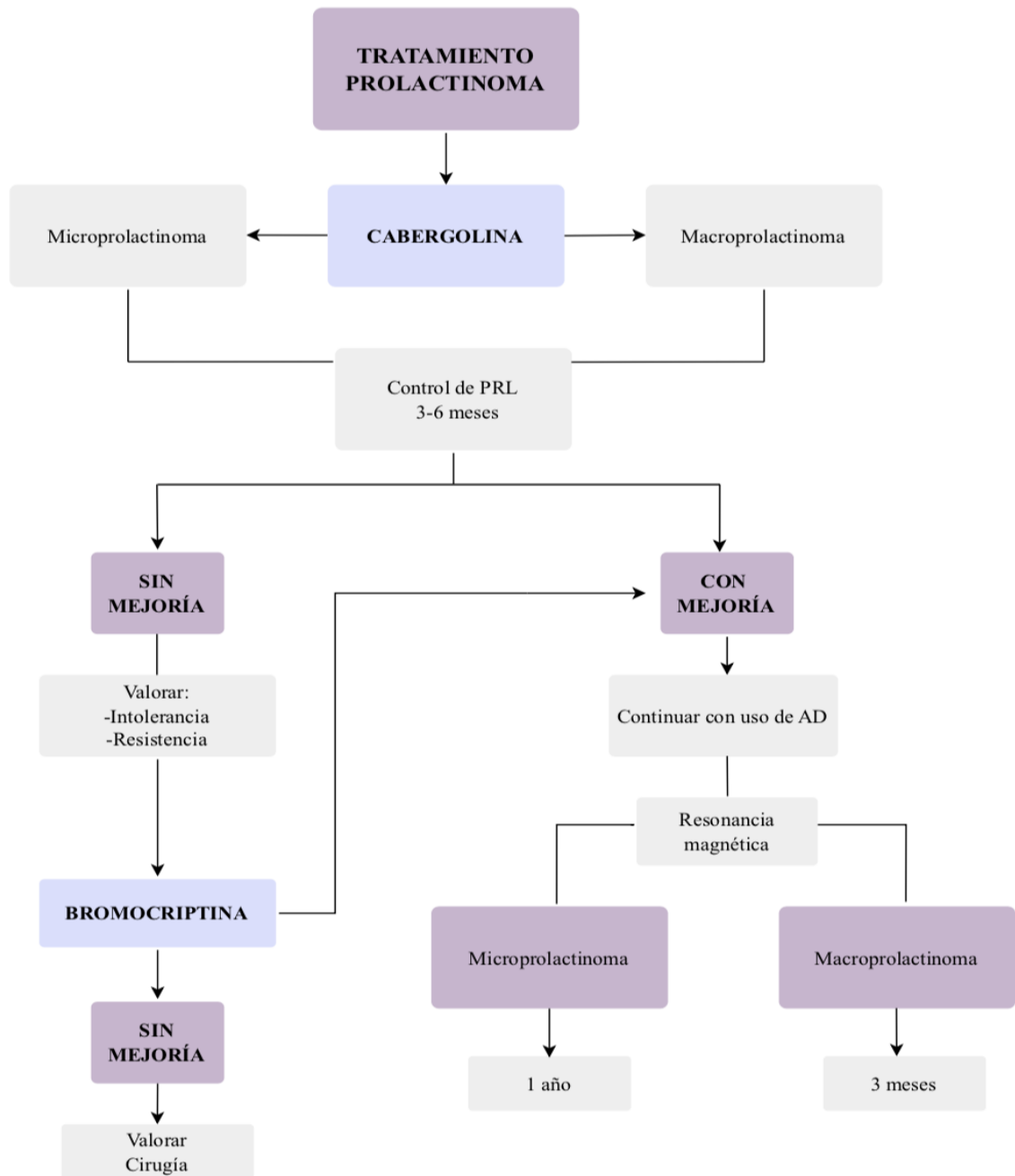


Fuente: Elaboración propia con base en las referencias bibliográficas<sup>20, 54, 68</sup>.

### **4.3.3 Diagnóstico de prolactinoma.**

Para el diagnóstico de prolactinoma, es necesario realizar una adecuada anamnesis, ya que diversas condiciones fisiológicas pueden generar un aumento en los niveles de prolactina como el embarazo, el orgasmo y lactancia materna, así como también el uso de medicamentos. Los prolactinomas presentan una serie de condiciones asociadas con la hiperprolactinemia como oligomenorrea o amenorrea e infertilidad en mujeres, disfunción eréctil y pérdida de libido en hombres, los síntomas producto de la compresión de estructuras vecinas como trastornos visuales estarán presentes en su mayoría a causa de macroprolactinomas. Según la disponibilidad, se pueden tomar dos caminos para establecer el diagnóstico: realizar de primera mano una resonancia magnética de región selar o con la medición de PRL en al menos 2 ocasiones distintas y que estos estén al menos el doble del límite superior. Debido a que no necesariamente la presencia de hiperprolactinemia se asocia con prolactinoma, es necesario realizar una resonancia magnética y estudios hormonales posteriores<sup>20, 54, 68</sup>.

**Figura 18. Propuesta de algoritmo para el tratamiento de prolactinoma.**

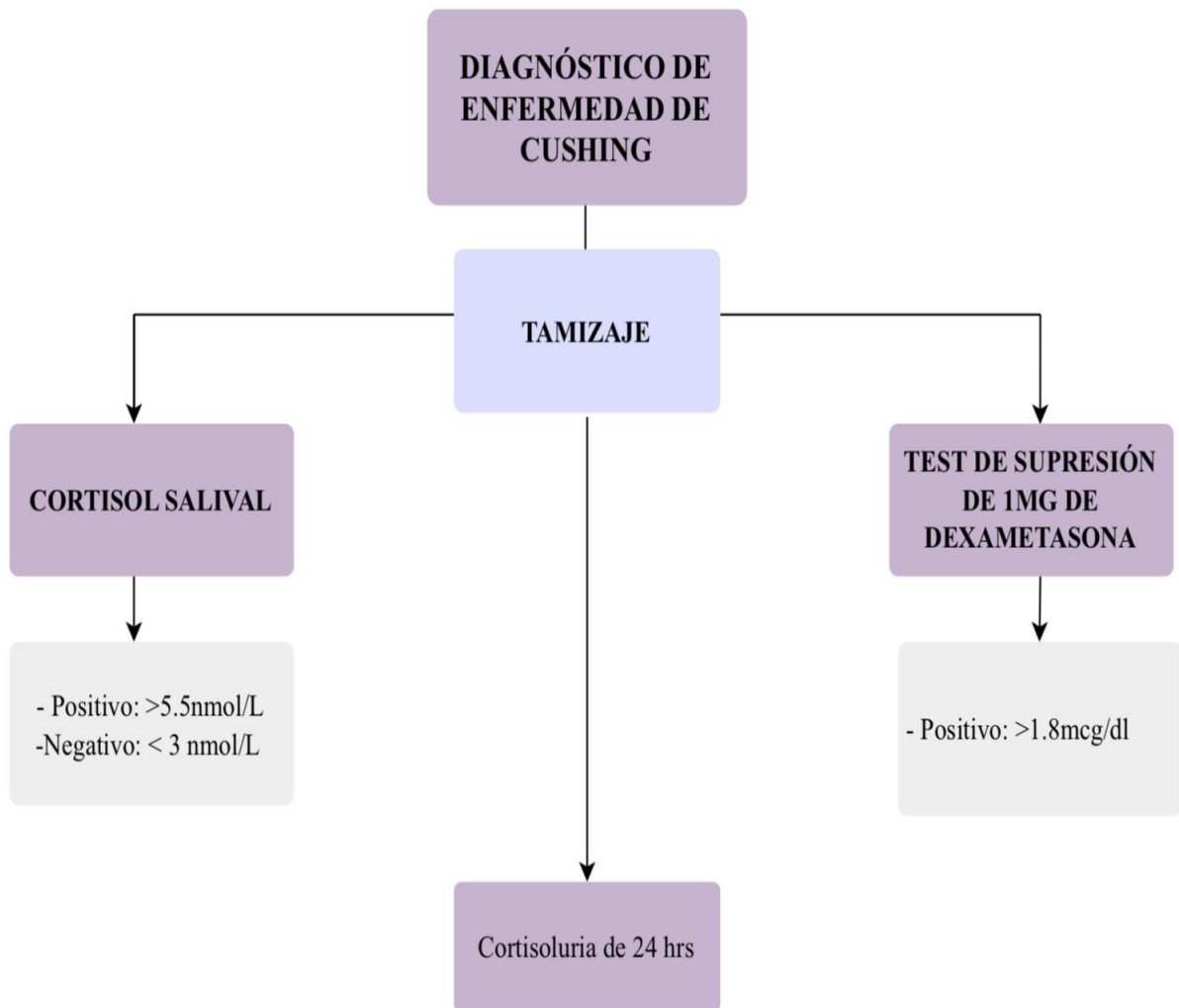


Fuente: Elaboración propia con base en la referencias bibliográficas<sup>30, 57.</sup>

#### **4.3.4 Tratamiento de prolactinoma.**

Las guías vigentes en el tratamiento de prolactinomas establecen que el tratamiento médico continúa siendo la primera línea, diversos autores establecen que el medicamento inicial, debido a su efectividad, seguridad y tolerancia debe ser la cabergolina a dosis bajas independientemente del tamaño del tumor. Es necesario realizar un control de niveles de prolactina 3 a 6 meses, posterior al inicio del medicamento con el fin de valorar avances. De no presentarse avances, se requiere valorar resistencia o intolerancia a este o realizar un ajuste de dosis, de continuar sin normalización de valores de PRL se deberá continuar con bromocriptina. No existe consenso en cuándo realizar un control con imágenes, luego de iniciar la terapia, pero se recomienda en el caso de los macroprolactinomas a los 3 o 6 meses y de 1 año en el caso de los microprolactinomas. La opción quirúrgica se valora cuando hay falla de tratamiento médico o intolerancia a este<sup>30, 57</sup>.

**Figura 19. Propuesta de algoritmo para el tamizaje de enfermedad de Cushing.**

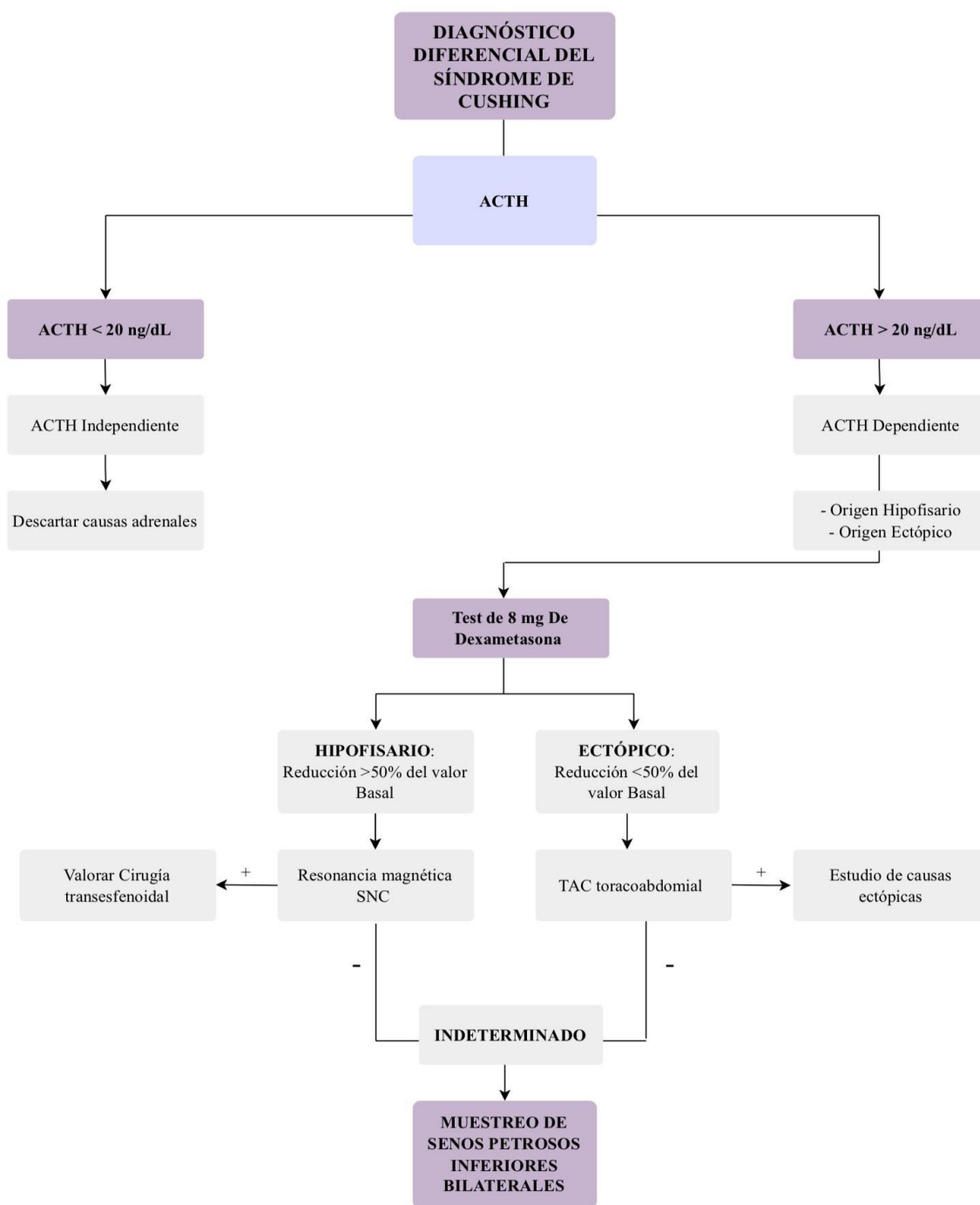


Fuente: Elaboración propia con base en las referencias bibliográficas<sup>13, 15, 30, 61, 70.</sup>

#### **4.3.5. Diagnóstico de enfermedad de Cushing.**

En este apartado, los autores hacen hincapié en realizar un tamizaje para el síndrome de Cushing, no sin antes haber presentado la sospecha clínica de la patología con una anamnesis exhaustiva. Dentro de las pruebas de tamizaje, existen tres opciones: cortisol salival, cortisoluria de 24 horas y test de supresión de 1mg de dexametasona. La confirmación bioquímica se realiza con al menos dos resultados de los estudios anteriormente mencionados fuera de los parámetros normales y, en caso de ser así, recurrir a detectar la causa de la hiperproducción de ACTH<sup>13, 15, 30, 61, 70</sup>.

**Figura 20. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico diferencial de enfermedad de Cushing.**



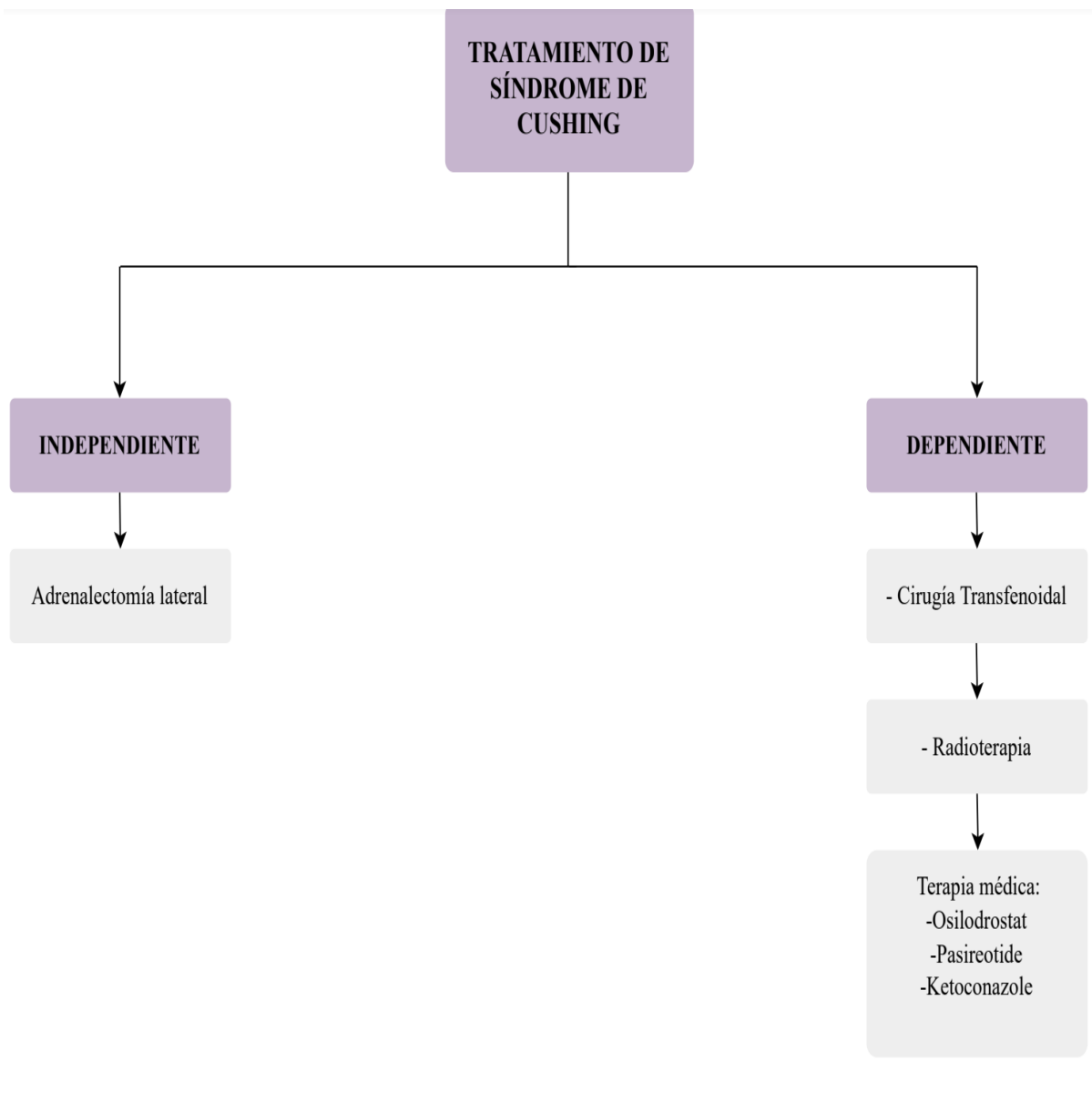
Fuente: Elaboración propia con base en las referencias bibliográficas<sup>13, 15, 30, 61, 70.</sup>

#### 4.3.6. Diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing.

En la literatura consultada<sup>13, 15, 30, 61, 70</sup> se establece la necesidad de realizar la diferenciación entre la causa que produce la presencia de hipercortisolismo, lo cual lleva un orden secuencial:

- La medición de ACTH es la sobresaliente. La interpretación de sus valores traduce lo siguiente: <20ng/dL indican causa ACTH independiente y >20ng/dL cuando la causa es ACTH dependiente.
- En caso de que el resultado indique ACTH dependiente, se debe descartar su origen realizando el test de supresión de 8mg de dexametasona, el cual nos va a dar como resultado dos posibilidades, ya sea origen hipofisario o ectópico.
- Una vez obtenido este resultado, se debe complementar con estudios de imagen para localizar el foco de producción, resonancia magnética para el origen hipofisario y TC toracoabdominal para el origen ectópico.
- En caso de presentarse un estudio de imagen negativa o indeterminada para localización de una fuente pituitaria o ectópica del cortisolismo y con análisis bioquímicos incongruentes, es recomendable realizar un muestreo de senos petrosos inferiores bilaterales, considerándolo el *gold standar*.

**Figura 21. Propuesta de algoritmo para el tratamiento de enfermedad de Cushing.**



Fuente: Elaboración propia con base en las referencias bibliográficas<sup>62, 64, 83, 84</sup>

#### **4.3.7. Diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing.**

En la literatura actual existe evidencia de dos opciones de tratamiento para la síndrome de Cushing, diferenciándolas según la causa de su origen, en caso de ser causa independiente lo recomendable es realizar una adrenalectomía lateral, mientras que, cuando la causa es dependiente, existen tres opciones de manejo, la primera línea es la cirugía transesfenoidal; en segunda instancia, se puede recurrir a radioterapia en compañía generalmente de tratamiento médico, siendo osilodrostat, pasireotide y ketoconazol los medicamentos aprobados por EMA y/o FDA para la enfermedad de Cushing<sup>62, 64, 83, 84</sup>.

## **CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5.1. Conclusiones

- Es indispensable, para lograr identificar tanto acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing, que exista en primera instancia la sospecha clínica que permita el tamizaje temprano y un abordaje oportuno de cada una de ellas.
- Se ha evidenciado que el diagnóstico de acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing es realizado tardíamente, en el caso particular de enfermedad de Cushing y acromegalia; esto puede llevar a comprometer la expectativa y calidad de vida del paciente por el desarrollo de diversas comorbilidades asociadas con cambios sistémicos producto de la hipersecreción hormonal a largo plazo.
- Utilizar la escala ACROSCORE como método de tamizaje ha demostrado aumentar la captación temprana de pacientes con acromegalia, disminuyendo hasta el 10 años aproximadamente el tiempo en el que se logra realizar el diagnóstico de la enfermedad.
- Dentro de las pruebas bioquímicas disponibles para realizar diagnóstico de acromegalia, la curva de supresión de GH con 75g de glucosa es considerada el estándar de oro.
- La evidencia científica sostiene al manejo quirúrgico como la primera línea de tratamiento para acromegalia, pudiendo lograr el estado de remisión de los pacientes con esta enfermedad.
- El tratamiento médico es considerado la segunda línea de tratamiento para los casos donde la cirugía no resultó satisfactoria o esté contraindicada, siendo de elección los análogos de somatostatina.

- Se ha demostrado eficacia en cuanto al uso de agonistas dopaminérgicos, en casos donde las pruebas bioquímicas se encuentran poco alteradas, así como la combinación de análogos de somatostatina con el pegvisomant.
- La literatura considera oportuno realizar estudios de localización con resonancia magnética tanto para acromegalia como para enfermedad de Cushing, ya que ha demostrado beneficios, permitiendo visualizar de manera más clara las características propias del tumor, así como la localización precisa de este, que permiten un manejo más oportuno.
- Cabergolina muestra superioridad en efectividad, eficacia y tolerancia respecto a bromocriptina, esto incluso en el manejo de prolactinomas gigantes o invasores, por lo que se puede establecer la cabergolina como primera línea de tratamiento para la gran mayoría de pacientes.
- El diagnóstico definitivo de prolactinoma es la resonancia magnética de alto contraste con gadolinio, pues siempre se pueden correlacionar los niveles elevados de prolactina con el tamaño del tumor, además de diversas causas fisiológicas por las que se pueden elevar los niveles séricos de PRL es que análisis bioquímicos no son el *gold standar* de diagnóstico.
- La cirugía puede presentarse como primera opción terapéutica, en el caso de pacientes sin contraindicaciones y que presenten microprolactinomas no invasores, siempre que se tenga acceso a un centro especializado con amplia experiencia, realizando procedimiento transesfenoidal endoscópico.

- La evidencia disponible sostiene realizar el diagnóstico de enfermedad de Cushing siguiendo un orden lógico de este, en primera instancia, establecer la presencia de hipercortisolismo; posteriormente, establecer la causa de este y, una vez realizado, establecer el origen de la hiperproducción de ACTH, aplicando el test de 8mg de dexametasona como confirmatorio de hipercortisolismo endógeno.
- El estándar de oro para el diagnóstico de enfermedad de Cushing es el muestreo de senos petrosos inferiores; sin embargo, al ser un método invasivo y por requerir de personal con amplia experiencia en el procedimiento, se recurre a este en última instancia.
- El tratamiento médico continúa relegado a la segunda o tercera línea de manejo; sin embargo, la evidencia y las agencias reguladoras de medicamentos abogan por el uso de pasireotide y osilodrostat, especialmente este último, ya que la literatura lo cataloga como la mejor opción para casos de larga duración por su eficacia a dosis bajas o medias y un beneficio considerable para la adherencia del paciente, al tomarse usualmente dos veces al día.

## **5.2. Recomendaciones**

- Brindar personal de salud implicado, iniciando desde un primer nivel de atención, material simplificado sobre acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing que permita a estos la actualización en los temas y así identificar signos y síntomas tempranos de las enfermedades, que contribuiría a aumentar la captación temprana de estos pacientes.
- Incluir la escala ACROSCORE como parte primordial del tamizaje de acromegalia, previendo una eventual actualización de las guías para el manejo de esta enfermedad en el contexto médico costarricense, pues permite acelerar el tiempo en el que se realiza el diagnóstico.

- Mantener en la guía costarricense sobre el manejo de acromegalia la utilización de la curva de supresión de GH con 75g de glucosa como *gold standar* en el diagnóstico de esta, gracias a su fácil aplicación, bajo costo y eficacia.
- Mantener como primera línea de tratamiento, tanto para acromegalia como para enfermedad de Cushing, el manejo quirúrgico.
- Continuar utilizando análogos de somatostatina en primera instancia cuando se desee recurrir a manejo médico de acromegalia, teniendo presente la posibilidad de adición de análogos de dopamina o pegvisomat, cuando la primera no brinde los resultados deseados.
- Conservar como primera línea de tratamiento médico ante la presencia de prolactina la cabergolina, independientemente de las características tumorales.
- Establecer los medicamentos osilodrostat, pasireótide como la primera línea de manejo médico de enfermedad de Cushing.
- Proponer el presente documento a los entes competentes a nivel costarricense para el abordaje de estas enfermedades, de manera que pueda ser utilizado como instrumento para generar una actualización de la “Guía de manejo de acromegalia, prolactinoma y enfermedad de Cushing” en nuestro medio.

## **CAPÍTULO VI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 6. Referencias bibliográficas

1. Javorsky B, Aron D, Findling J, Tyrrell B. Hipotálamo y glándula hipófisis [Internet]. 10a ed. Ciudad de México: McGRAW-HILL Interamericana Editores; 2018 [consultado el 15 de enero del 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/94gqq>
2. Molina P. Endocrine Physiology [Internet]. 5a Ed. Estados Unidos: McGraw-Hill Education; 2018 [consultado el 15 de enero del 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/poejn>
3. Barrett K, Barman S, Brooks H, Yuan J. Ganong's Review of Medical Physiology [Internet]. 26a ed. Estados Unidos: McGraw-Hill Education; 2019 [consultado el 15 de enero del 2022]. Disponible en: <https://accessmedicine-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2525&sectionid=204289956>
4. Melmed S, Jameson L. Síndromes de tumores adenohipofisarios. En: Jameson J, Fauci A. Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19a Ed. México DF: McGraw-Hill Education; 2016. 2261-2283
5. Auriemma R, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. Hyperprolactinemia after menopause: Diagnosis and management. Maturitas [Internet]. 2021 [Citado el 17 de febrero del 2022];151(1): 36-40. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.014
6. Coulden A., Hamblin R., Wass J, Karavitaki N, Cardiovascular health and mortality in Cushing's disease. Pituitary [Internet].2022 [Citado el 17 de febrero del 2022];25(1):750–753. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01258-4>
7. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson D. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. European Journal of Endocrinology [Internet]. 2020 [Citado el 17 de febrero del 2022];182(6):523–531. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0019>
8. Casanueva F, Molich M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronstein M, et al. Blackwell Publishing Ltd Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin. Endocrinol [Internet]. 2006 [Citado el 17 de agosto 2022]; 65(1)265–273 DOI: doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x
9. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Montori V, Schlechte J, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011[Citado el 17 de agosto 2022];

96(2):273–288 DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>

10. Theodros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettegowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS Oncol*. [Internet] 2015 [Citado el 22 de agosto 2022]; 4(6):411-29. doi: 10.2217/cns.15.21.

11. Bruno O. Síndrome y enfermedad de Cushing. *Separata* [Internet]. 2014 [Citado el 12 de abril del 2022]. 22(6):1-40. URL: <https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/2014%20Sdme%20Cushing%20.pdf>

12. Cordido F, García J, Marazuela M, Torres E; Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr*. [Internet]. 2013 [Citado el 20 junio 2022]; 60(8):457.e1-457.e15. doi: 10.1016/j.endonu.2013.01.012. Epub 2013 May 7. Erratum in: *Endocrinol Nutr*. 2014 May;61(5):298. PMID: 23660006.

13. Juszczak A, Morris D, Grossman A, Feingold K, Anawalt B, Blackman B, et al. Cushing's Syndrome. *Endotext* [Internet]. 2021 [citado el 18 de enero del 2022]; volumen ( 2000): 9-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279088/>

14. Panigrahi MK, Chandrasekhar Y, Vooturi S. Current Status of Surgery in Management of Prolactinomas. *NeuroIndia* [Internet]. 2020 [citado el 12 de junio del 2022]; 68(7):39-43. DOI: 10.4103/0028-3886.287668

15. Thakkar K, Sarathi V, Shah N. Current Status of Diagnosis and Management for Functioning Pituitary Tumors: Part I. *NeuroIndia* [Internet]. 2020 [citado el 10 de marzo del 2022]; 68(7):13-19. DOI: 10.4103/0028-3886.287680

16. Gada J, Sanamandra P, Barasara S, Chauhan Y, Bhagwat N. Current Status of Diagnosis and Management of Functioning Pituitary Tumors: Part II. *NeuroIndia* [Internet]. 2020 [citado el 21 de junio del 2022]; 68(7):20-7. URL: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2020/68/7/20/287672>

17. Fleseriu M, Biller B, Freda P, Gadelha M, Giustina A, Katznelson L et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* [Internet]. 2020 [citado el 27 de junio del 2022]; 25(6):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>

18. Melmed, S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *NEJ.org* [Internet]. 2020 [citado el 27 de

junio del 2021]; 382(10):937-950. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra1810772>

19. Tovar H, Rojas W. Experiencia en acromegalia en el Hospital de San José: Reporte de serie de casos 1990-2007. *Amc. Acta med. Colomb* [Internet]. 2019 [citado el 20 de agosto del 2022]; 35(2):48-52. Doi: <https://doi.org/10.36104/amc.2010.1568>

20. Chanson P, Maiter D, The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Clin Endocr. Metab.* [Internet]. 2019 [citado el 20 de agosto del 2022]; 33(2):1-3 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>

21. Almonte R. Tratamiento quirúrgico de adenomas de hipófisis en el servicio de neurocirugía del h.b.c.a.s.e. essalud arequipa [Tesis para optar por el grado académico de doctor en ciencias: medicina]. Arequipa, Universidad nacional de San agustin de Arequipa; 2019.

22. Tang C, Sun R, Wen G., Zhong C, Yang J, Zhu J , Cong Z. Bromocriptine and cabergoline induce cell death in prolactinoma cells via the ERK/EGR1 and AKT/mTOR pathway respectively. *Cell Death Dis*[Internet]. 2019 [citado el 20 de agosto del 2022];10(5):1-14. DOI: 10.1038/s41419-019-1526-0

23. Lin S, Zhang A, Zhang X, Wu Z. Treatment of Pituitary and Other Tumours with Cabergoline: New Mechanisms and Potential Broader Applications. *Neuroendocrinology*[Internet]. 2020 [citado el 20 de agosto del 2022];110(6):477-488. DOI: [doi:10.1159/000504000](https://doi.org/10.1159/000504000)

24. Colao A, Grasso L, Giustina A, Giustina A, Melmed S, Chanson F et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019[citado el 20 de agosto del 2022];5(1):1-12. DOI: 10.1038/s41572-019-0071-6

25. Coopmans E, Van-Meyel S, Van-der-lely A, Neggers S. The position of combined medical treatment in acromegaly. *Archives of Endocrinology and Metabolism. Arch. Endocrinol. Metab* [Internet].2019 [citado el 20 de agosto del 2022];63(6):646-652. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000195>

26. Hinojosa – Amaya J, Cuevas – Ramos D, Fleseriu M. Medical Management of Cushing’s Syndrome: Current and Emerging Treatments. *Drugs* [Internet]. 2019 [citado el 12 de febrero del 2022]; 79(1): 935-956. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01128-7>

27. Bernabeu I, Cámara R, Marazuela M, Puig M. Documento de expertos sobre el manejo

- de la acromegalia. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* [Internet]. 2018 [citado el 15 de febrero del 2022]; 65(8):428-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.012>
28. Martín Cabrera P. *Biología, clínica y abordaje terapéutico de adenomas hipofisarios.* [Trabajo de fin de grado en Biología]. San Cristóbal de La Laguna, España: Universidad de la Laguna; 2018.
29. Enríquez V, Castillo C, Gómez F, Gómez M, Nava-De la Vega A, Roldán P, Cuevas D. Actualidades diagnósticas y terapéuticas en acromegalia. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* [Internet]. 2016 [citado el 20 de febrero del 2022]; 3(1):200-214. URL: [https://www.revistadeendocrinologia.com/files/endocrinologia\\_2016\\_3\\_4\\_200-214.pdf](https://www.revistadeendocrinologia.com/files/endocrinologia_2016_3_4_200-214.pdf)
30. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *JAMA* [Internet]. 2017 [citado el 13 de marzo 2022]; 317(5):516-524. DOI: 10.1001/jama.2016.19699
31. Teixeira M, Souteiro P, Carvalho D. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. *Pituitary.* 2017 [citado el 20 de marzo 2022]; 20(4):464-470. doi: 10.1007/s11102-017-0806-x.
32. Martínez M. S, Bermúdez V, Garicano C, Arias V, Chávez M, Rojas M, Benítez L, Bautista J, Risson R, Salazar J, Velasco M. Incidentalomas hipofisarios: enfoque diagnóstico terapéutico. *Arch Venezolanos de Farmacol y Ter.* [Internet]. 2017 [citado el 12 de enero del 2022];36(5):97-107. URL: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55954942001>
33. Tritos N, Biller B. Cushing's disease. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2014 [citado el 12 de enero del 2022]; 124(1):221-234. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00015-0
34. Carrera C, Fernández C, Escribano P. Adenomas funcionantes de la hipófisis. *Medicine* [Internet]. 2016 [citado el 26 de octubre 2022]; 12(15):838-849. DOI: 10.1016/j.med.2016.06.020
35. Echeverría I, Mancero A. Caracterización de adenomas hipofisarios en el Hospital Universitario de la ciudad de Guayaquil (2013-2015) [Tesis para Obtención del Título de: Médico]. Guayaquil, Ecuador: Universidad católica de Santiago de Guayaquil; 2016.
36. Dineen R, Stewart P, Sherlock M. Acromegaly. *QJM* [Internet]. 2017 [citado el 11 de noviembre 2022]; 110(7): 411-420. DOI: 10.1093/qjmed/hcw004.

37. Roelfsema F, van den Berg G. Diagnosis, treatment and clinical perspectives of acromegaly. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* [Internet]. 2015 [citado el 12 de diciembre 2022]; 10(6):619-644. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/17446651.2015.1096770>
38. Pereira O, Palay M, Rodríguez A. Acromegalia: diagnóstico y tratamiento. *Medisan* [Internet]. 2015 [citado el 20 de diciembre 2022]; 19(3):402-415. URL: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192015000300013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000300013&lng=es).
39. Pita Gutierrez F. Influencia del tratamiento quirúrgico de la acromegalia con análogos de Somatostatina [Tesis para optar por el grado de Doctor]. La Coruña, España: Universidad da Coruña; 2015.
40. González-Houdelath K. Acromegalia. *Rev.méd.sinerg.* [Internet]. 2020 [citado 3 de febrero de 2022];5(7):540. URL: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/540>
41. Mora Gómez M. Tamizaje para el diagnóstico temprano de acromegalia en usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología en tres hospitales nacionales durante el periodo comprendido entre enero del 2016 y julio del 2017. [Tesis al grado de Médico Especialista en Endocrinología]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2018.
42. Herra G, Rojas K, Alfaro M. Acromegalia. *Rev CI EMed UCR* [Internet]. 2017 [citado el 22 de octubre 2022]; 2 (7): 11-19.
43. Hao Chen-ku C. Guías para el diagnóstico y tratamiento de acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing. *Acta Med Costarric.* [Internet] 2004 [citado 02 febrero 2022]; 46(1):25-36. URL: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022004000500006](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022004000500006)
44. Hall JE. Guyton Y Hall Tratado de fisiología médica. 12a ed. Barcelona: Elsevier, 2011.
45. Salamanca González A. Hormona del crecimiento: bioquímica, y usos farmacológicos [Tesis de fin de grado]. Madrid, España: Universidad Complutense; 2018.
46. Hall JE. Guyton Y Hall textbook of medical physiology. 13a ed. Barcelona: Elsevier, 2016.
47. Acosta L, Wilches C. Hallazgos radiológicos craneofaciales en Acromegalia. *Rev. Colomb. Radiol.*[Internet]. 2019 [citado el 02 de mayo del 2022]; 30(3): 5187-5193. URL:

[https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2020/5\\_mayo/col/1\\_esp\\_hallazgos\\_craneofaciales.pdf](https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2020/5_mayo/col/1_esp_hallazgos_craneofaciales.pdf)

48. Vilar L, Vilar C, Lyra R, Lyra R, Naves L. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. [Internet] 2017 [Citado el 22 de marzo del 2022]. 20(1):22-32. doi:10.1007/s11102-016-0772-8
49. Franco W, Franco H, Lomba A, Vélez C. Manifestaciones dermatológicas y enfermedades concomitantes en pacientes con acromegalia o gigantismo. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. [Internet]. 2019 [Citado el 22 de marzo del 2022]. 27(2):98-107. URL: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/982/917>
50. Prencipe N, Floriani I, Guaraldi F, Di Giacomo S, Cannavo S, Arnaldi, G, et al. ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2016 [citado el 03 junio 2022]; 84(3):380-385. doi:10.1111/cen.12959
51. Meza Aragón J. Tratamiento quirúrgico de adenomas de hipófisis en el servicio de neurocirugía del h.b.c.a.s.e. salud Arequipa [Tesis Para optar el grado Académico de 138 Doctor en Ciencias: Medicina]. Arequipa, Perú: Universidad nacional de san agustin de arequipa; 2019
52. Pekić S, Stojanoska M, Popovic V. Hyperprolactinemia/Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2019 [Citado el 20 junio 2022]; 109(1):28-33 DOI:10.1159/000494725
53. López-Clavijo C, Gaviria J, Henao R, Piedrahíta D. Características clínicas y presencia de prolactinoma en mujeres con hiperprolactinemia. *Iatreia* [Internet]. 2016 [Citado el 18 de febrero del 2022];29(3):292-300. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n3a04.
54. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. *Cancers* [Internet]. 2022 [Citado el 25 de febrero del 2023]; 14(15):3604. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14153604>
55. Leca B, Mytilinaiou M, Tsoli M, Epure A, Aylwin S, Kaltsas G et al. Identification of an optimal prolactin threshold to determine prolactinoma size using receiver operating characteristic analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [Citado el 20 junio 2022]; 11(1)1-6 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89256-7>

56. Vilar L, Abucham J, Albuquerque J, Araujo A, Azevedo M, Boguszewski C et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2018[Citado el 20 junio 2022]; 62(2):236-263. DOI: 10.20945/2359-3997000000032
57. Varlamov E, Hinojosa-Amaya J, Fleseriu. Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence. *Pituitary*[Internet]. 2020 [Citado el 25 de febrero del 2023];23(1):16–26 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01001-6>
58. Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. *J Clin Med*. [Internet]. 2019 [Citado el 05 de enero 2023]; 8(11): 1-61. doi:10.3390/jcm8111951
59. Guillín C, Bernabeu I, Rodríguez-Gómez I, Casanueva F. Hiper cortisolismo de origen adrenal. *Medicine*. [Internet]. 2016 [Citado el 16 septiembre del 2022]; 12(14):781-786.DOI: 10.1016/j.med.2016.06.011.
60. Pappachan JM, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna F. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. *J Clin Pathol*. [Internet]. 2017[Citado el 15 de enero 2022]; 70(4):350-359. DOI:10.1136/jclinpath-2016-203933
61. Mao J, Yan H, Chen J, Yan C, Ping Li, Jin W et al. Comparison of the preoperative diagnostic accuracy of BIPSS versus MRI for Cushing disease: a single-centre experience. *BMC Endocr Disord*. [Internet].2023 [Citado el 28 de febrero del 2023];42(1):23-42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01277-7>
62. Pivonello R, Arnaldi G, Scaroni C, Giordano C, Cannavo S, Iacuaniello D et al. The medical treatment with pasireotide in Cushing's disease: an Italian multicentre experience based on "real-world evidence". *Endocrine* [Internet]. 2019 [Citado el 28 de febrero del 2023]; 64(1):657–672. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1818-7>
63. Tritos N, Beverly B. Medical Management of Cushing Disease. *Neurosurg. Clin. N. Am*. [Internet]. 2019 [citado 10 febrero 2023]; 30(4)499-508. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.05.007>
64. Feelders R, Newell-Price J, Pivonello R, Nieman L, Hofland L, Lacroix A. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. [Internet]. 2018

[citado 10 febrero 2023]; 7(4)300-312. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30155-4)

65. Parreño Urquiza A. Metodología de la investigación en salud. 1a ed. Ecuador: ESPOCH, 2016.

66. Hernández S, Fernández C, Baptista L. Metodología de la investigación. 6a ed. México: McGrawHill, 2014.

67. Camerini S, Wennberg A, Adriani M, Martin B, Vettor R, Mafei P, Dassie F. Questionnaire and tools: clinical powerful instrument in acromegaly diagnosis and management. *J. Endocrinol. Invest.* [Internet]. 2022 [Citado el 10 de febrero del 2023]. 45(1):1823–1834. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01782-x>

68. Inder W, Jang C. Treatment of Prolactinoma. *Medicina* [Internet]. 2022 [Citado el 25 de febrero del 2023]; 58(8):2-17 DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58081095>

69. Wildemberg L, Fialho C, Gadelha M. Prolactinomas. *Presse Medicale.* [Internet]. 2021 [Citado el 22 de febrero del 2023]. 50(4): 1-11. DOI: 10.1016/j.lpm.2021.104080

70. Ferrante E, Barbot M, Serban A, Ceccato F, Carosi G, Lizzul L et al. Indication to dynamic and invasive testing in Cushing's disease according to different neuroradiological findings. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2022 [Citado el 28 de febrero del 2023];45(1):629–637. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01695-1>

71. Atunes X, Kasuki L, Gadelha M. New and emerging pharmacological treatment options for acromegaly, *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* Taylor Francis forensic. Sci.ser. [Internet]. 2021 [Citado el 12 de febrero del 2023]. 22(12):1615-1623. DOI: 10.1080/14656566.2021.1908998

72. Bollerslev J, Diablos A, Olarescu N. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Individualised management of acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* [Internet]. 2019 [Citado el 20 de febrero del 2023]. 181(2): R57-R71. DOI: 10.1530/EJE-19-0124

73. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice?. *Pituitary* [Internet]. 2019 [Citado el 25 de febrero del 2023]; 25(1):45–51 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01016-z>

74. Cai X, Zhu J, Yang J, Tang C, Cong Z, Ma C. Are dopamine agonists still the first-choice treatment for prolactinoma in the era of endoscopy? A systematic review and meta- analysis.

*Chin Neurosurg JI* [Internet]. 2022 [Citado el 25 de febrero del 2023]; 8(1):1-21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41016-022-00277-1>

75. Andereggen L, Frey J, Andres R, Luedi M, El-Koussy M, Widmer H, et al. First-line surgery in prolactinomas: lessons from a long-term follow-up study in a tertiary referral center. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021[Citado el 25 de febrero del 2023];44(1):2621–2633. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01569-6>

76. Zamanipoor A, Zandbergen I, De Vries F, Broersen L, Van der Akker-van M, Pereira A, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [Citado el 25 de febrero del 2023];105(3):33-41 DOI: 10.1210/clinem/dgz144

77. Donoho D, Laws E. The Role of Surgery in the Management of Prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am.* [Internet]. 2019 [citado el 15 de febrero del 2023]. 30(1): 509-504. DOI: 10.1016/j.nec.2019.05.010

78. Rutkowski M, Aghi M. Medical versus surgical treatment of prolactinomas: an analysis of treatment outcomes. *Expert Rev Endocrinol & Metab.* [Internet]. 2017 [Citado el 25 de febrero del 2023];13(1):25-33 DOI: 10.1080/17446651.2018.1411798

79. Shimon. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2019 [Citado el 25 de febrero del 2023]; 109(1):51-56 DOI: <https://doi.org/10.1159/000495184>

80. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences?. *Pituitary* [Internet]. 2020 [Citado el 25 de febrero del 2023];23(1):52–57 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01009-y>

81. De Sousa S. Dopamine agonist therapy for prolactinomas: do we need to rethink the place of surgery in prolactinoma management? *Endocrine Oncology* [Internet]. 2022 [Citado el 25 de febrero del 2023];2(1):31-50 DOI: <https://doi.org/10.1530/EO-21-0038>

82. Huang H, Lin S, Zhao W, Wu Z. Cabergoline versus bromocriptine for the treatment of giant prolactinomas: A quantitative and systematic review. *Metab Brain Dis*[Internet]. 2018 [Citado el 25 de febrero del 2023];33(1):969–976 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0217-3>

83. Pivonello R, Simeoli C, Di Paola N, Colao A. Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors. *Pituitary* [Internet]. 2022 [citado 10 febrero 2023]; 25(1):726–732 DOI <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01262-8>

84. Broersen L, Jha M, Biermasz N, Pereira, Dekkers O. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*[Internet]. 2018 [Citado el 28 de febrero del 2023];21(1):631–641. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>

## **CAPÍTULO VII - ANEXOS**

### Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Título de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
González-Houdelath K. Rev.méd.sinerg. 2020	40	Acromegalia	Reporte de caso	3	Un paciente diagnosticado con acromegalia en un primer nivel de atención.	Se resumió un caso clínico de un paciente con acromegalia diagnosticado en un primer nivel de atención. Posteriormente, se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de Science Direct, Elsevier y PUBMED y revistas como Journal of Endocrinology, Clinical Endocrinology, Nature y Neuroendocrinology, para un total de 20 artículos revisados.	Acromegalia es una enfermedad subdiagnosticada. Su diagnóstico incluye la sospecha mediante manifestaciones clínicas, y pruebas bioquímicas. Posee una amplia variedad de opciones terapéuticas, incluida la cirugía.
Camerini S, Wennberg A, Adriani M, Martin B, Vettor R, Mafei P, Dassie F. J. Endocrinol. Invest. 2022	67	Questionnaire and tools: clinical powerful instrument in acromegaly diagnosis and management.	Revisión sistemática	2	N/A	Incluyeron estudios prospectivos, transversales y básicos, así como metaanálisis y artículos de revisión.	El uso de instrumentos es eficaz y exitoso. Hay un deterioro en la calidad de vida de los pacientes que incrementa con el avance de la enfermedad, por lo que es fundamental el diagnóstico precoz.
Fleseriu M, Langlois F, Ting D, Varlamov E,	17	Acromegaly: pathogenesis,	Revisión bibliográfica	5	N/A	Selección de artículos en Pubmed	Acromegalia sigue resultando un trastorno endocrino difícil de

Melmed S. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022.		diagnosis, and management.				publicados entre el 1 de enero de 2016 y el 1 de mayo de 2022, y artículos muy referenciados publicados antes del 1 de enero de 2016.	reconocer, su diagnóstico requiere de pruebas bioquímicas, técnicas de imagen. Con frecuencia se requiere de manejo multimodal, cirugía, fármacos y radiación para cumplir objetivos y reducir morbilidad.
Colao A, Grasso L, Giustina A, Giustina A, Melmed S, Chanson F et al. Nat Rev Dis Primers. 2019.	24	Acromegaly.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Selección de artículos/avances científicos que subyacen en la expansión del conocimiento de la patogénesis de la enfermedad, las mejoras en el manejo de la enfermedad y las nuevas terapias médicas disponibles y en desarrollo para mejorar el control de la enfermedad.	Desde que se descubrió la acromegalia el avance en el diagnóstico de la enfermedad ha sido grande. El tratamiento óptimo debe adaptarse individualmente a cada paciente, teniendo en cuenta la edad, las comorbilidades, el tamaño y la invasividad del tumor y los niveles de GH e IGF1. Se ha introducido nuevas terapias farmacológicas pero la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección.
Herra G, Rojas K, Alfaro M. Rev CI EMed UCR. 2017.	42	Acromegalia.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de artículos científicos.	Es importante tener presente la enfermedad de acromegalia, ya que el diagnóstico oportuno reduce la morbi-mortalidad. Se debe individualizar el manejo, pero la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección.
Acosta L, Wilches C. Rev. Colomb. Radiol. 2019.	47	Hallazgos radiológicos craneofaciales en Acromegalia.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de artículos científicos en relación con el tema.	La Acromegalia es causada por hipersecreción de GH y de IGF-1. Estos pacientes desarrollan malformaciones craneofaciales que aumentan el riesgo de complicaciones

							quirúrgicas, el radiólogo se vuelve fundamental para la identificación de características mediante la realización de RM y TAC.
Wildemberg L, Fialho C, Gadelha M. Presse Medicale. 2021.	69	Prolactinomas	Revisión bibliográfica	5	N/A	Recolección de artículos científicos del tema.	Los prolactinomas son la principal causa patológica de la hiperprolactinemia. El diagnóstico puede dificultarse por causas secundarias de niveles elevados de prolactina. Su tratamiento suele ser con Antagonistas dopaminérgicos es seguro y bien tolerado. Para casos seleccionados se puede recurrir a la cirugía.
Chanson P, Maiter D. Clin Endocr. Metab. 2019.	20	The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new.	Revisión bibliográfica	5	N/a	Selección de estudios científicos y epidemiológicos recientes.	En los últimos años se han informado varios avances en la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de los prolactinomas.
Juszczak A, Morris D, Grossman A, Feingold K, Anawalt B, Blackman B, et al. Endotext. 2021.	13	Cushing's Syndrome	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de artículos científicos específicos del tema.	La causa más común de hipercortisolismo endógeno es la enfermedad de Cushing. Para el diagnóstico se recomienda 1 mg prueba de supresión de dexametasona durante la noche, cortisol salival nocturno y cortisol libre en orina de 24 horas. ACTH para conocer el origen y el muestreo de senos petrosos inferiores continúa siendo estándar de oro en

							diagnóstico. La cirugía es primera línea de tratamiento.
Molitch ME. JAMA.2017	30	Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Selección de bibliografía científica asociada con el tema.	Es importante identificar adenomas hipofisarios de manera precoz. La cirugía constituye primera línea para todos, excepto para prolactinomas que se utiliza manejo farmacológico en primera instancia.
Nishioka H, Yamada S. J Clin Med. 2019.	58	Cushing's Disease.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de bibliografía asociada con enfermedad de Cushing.	Se pueden conseguir resultados favorables cuando se realiza un diagnóstico y abordaje precoz en pacientes con enfermedad de Cushing. La cirugía continúa siendo primera línea de manejo y recurrir a fármacos o radioterapia cuando hay fallo en la primera línea.
Thakkar K, Sarathi V, Shah N. NeurolIndia. 2020.	15	Current Status of Diagnosis and Management for Functioning Pituitary Tumors: Part I.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de bibliografía científica relacionada a Adenomas Pituitarios funcionantes.	Por la hipersecreción hormonal de los adenomas pituitarios funcionantes se desarrolla mayor morbi-mortalidad. El manejo es multimodal. Su diagnóstico sigue siendo un desafío pero la resonancia magnética ha contribuido mucho para su detección.
Coopmans E, Van-Meyel S, Van-der-lely A, Neggers S. Arch. Endocrinol. Metab. 2019.	25	The position of combined medical treatment in acromegaly. Archives of Endocrinology and Metabolism.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de artículos que incluyen estudios que evalúan la eficacia y seguridad de tratamientos médicos combinados y propias experiencias	El enfoque de tratamiento de Acromegalia debe ser individualizado según comorbilidades, calidad de vida, niveles hormonales. Aunque la cirugía sigue siendo primera línea de tratamiento, hay nuevas

						con terapia combinada.	perspectivas de opciones farmacológicas .
Atunes X, Kasuki L, Gadelha M. Taylor Francis forensic. Sci.ser. 2021	71	New and emerging pharmacological treatment options for acromegaly, Expert Opinion on Pharmacotherapy.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Recolección de fuentes bibliográficas con información sobre fármacos nuevos y emergentes en desarrollo o fármacos aprobados recientemente para el tratamiento de la acromegalia.	Tratar la acromegalia es fundamental para disminuir la morbilidad y complicaciones. Es necesario nuevas opciones farmacológicas que permitan el control de la enfermedad en algunos pacientes que no se controlan con la terapia estándar actual,
Bollerslev J, Diablos A, Olarescu N. Eur. J. Endocrinol. 2019.	72	MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Individualised management of acromegaly.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Recolección de bibliografía relacionada a logros recientes en la terapia multimodal moderna de la acromegalia.	Aún existe una alta morbilidad a causa de la enfermedad de Acromegalia; sin embargo, la mortalidad parece haberse controlado con las nuevas opciones terapéuticas.
Teixeira M, Souteiro P, Carvalho D. Pituitary. 2017.	31	Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal	Revisión bibliográfica	5	N/A	Compilación de artículos científicos relacionados con el tratamiento médico de prolactinoma y la suspensión del mismo	Se recomiendan criterios para la suspensión adecuada del uso de agonistas dopaminérgicos
Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Cancers. 2022.	54	Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de artículos científicos relacionados con el manejo de prolactinomas	Los prolactinomas son los adenomas pituitarios más frecuentes y deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos y con cirugía en casos especiales donde se amerite.

Inder W, Jang C. Medicina. 2022.	68	Treatment of Prolactinoma	Revisión bibliográfica	5	N/A	Recolección de artículos científicos relacionados con el manejo de prolactinomas	Los prolactinomas tienen gran diversidad de características biológicas que en su mayoría son sensibles al tratamiento médico y en algunos casos es necesario realizar un manejo quirúrgico.
Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N. Pituitary. 2019.	73	Surgery for prolactinomas: a better choice?	Revisión bibliográfica	5	N/A	Compilación bibliográfica relacionadas con características, beneficios y complicaciones del tratamiento médico y quirúrgico	El abordaje médico tiene amplia aceptación como primera línea de tratamiento para prolactinomas, la cirugía transesfenoidal está ganando aceptación como primera línea siempre que se realiza bajo la mano de un neurocirujano con amplia experiencia.
Cai X, Zhu J, Yang J, Tang C, Cong Z, Ma C. Ching Neurosurg JI. 2022.	74	Are dopamine agonists still the first-choice treatment for prolactinoma in the era of endoscopy? A systematic review and meta-analysis.	Revisión sistemática	3	N/A	Compilación bibliográfica científica de series de casos y algunos cohortes de pacientes con tratamiento médico y quirúrgico	Cuando los pacientes presentan igualdad de condiciones para recibir terapia quirúrgica o médica, deben pasar por un amplio análisis por parte de endocrinólogos y neurocirujanos para establecer el mejor abordaje.
Andereggen L, Frey J, Andres R, Luedi M, El-Koussy M, Widmer H, et al. J Endocrinol Invest. 2021.	75	First-line surgery in prolactinomas: lessons from a long-term follow-up study in a tertiary referral center.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Recolección de fuentes bibliográficas sobre pacientes con escala de Knosp igual o menor a 1 que fueron tratados con cirugía de primera línea.	La cirugía transesfenoidal es primera línea en pacientes con prolactinoma escala Knosp 0 es altamente recomendada para evitar uso de tratamiento médico a largo plazo.

Zamanipoor A, Zandbergen I, De Vries F, Broersen L, Van der Akker-van M, Pereira A, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020.	76	Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y Metaanálisis	3	N/A	Revisión de bibliografía basada en la remisión de la enfermedad después de la suspensión del fármaco o la cirugía. También el bioquímico y los efectos secundarios durante el tratamiento con agonistas de la dopamina y las complicaciones posoperatorias.	La cirugía como primera línea de tratamiento tiene altas tasas de remisión y con bajos riesgos postoperatorios.
Donoho D, Laws E. Neurosurg Clin N Am. 2019.	77	The Role of Surgery in the Management of Prolactinomas	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión bibliográfica sobre consideraciones técnicas relacionadas a la cirugía transesfenoidal	Los prolactinomas deben abordarse multidisciplinariamente con distinto personal capacitado, su primera línea de tratamiento continúa siendo Agonistas dopaminérgicos, cuando hay riesgo de fracaso puede ser abordada la opción de manejo quirúrgico.
Rutkowski M, Aghi M. Expert Rev Endocrinol & Metab. 2017.	78	Medical versus surgical treatment of prolactinomas: an analysis of treatment outcomes	Revisión bibliográfica	5	N/A	Compilación de bibliografía comparativa de tratamiento médico y quirúrgico para prolactinoma	Las estrategias de tratamiento para prolactinoma se deben desarrollar valorando todas las variables, especialmente el riesgo de recurrencia para elegir entre la opción médica o quirúrgica.
Shimon. Neuroendocrinology. 2019.	79	Giant Prolactinomas	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión Bibliográfica de artículos	El tratamiento médico para prolactinomas tiene grandes beneficios y se recomienda un

						relacionados con el tratamiento médico y quirúrgico de microprolactinomas, macroprolactinomas y prolactinomas gigantes	manejo multimodal con cirugía o radioterapia de ser necesario.
Duskin-Bitan H, Shimon I. Pituitary. 2020.	80	Prolactinomas in males: any differences?	Revisión bibliográfica	5	N/A	Selección de artículos relacionados con características y beneficios de tratamiento médico y quirúrgico de prolactinomas	El tratamiento médico tiene una buena respuesta en el manejo de prolactinomas en hombres y no se requiere en la mayoría de las veces tratamientos adicionales.
De Sousa S. Endocrine Oncology. 2022.	81	Dopamine agonist therapy for prolactinomas: do we need to rethink the place of surgery in prolactinoma management?	Revisión bibliográfica	5	N/A	Compilación de artículos científicos relacionadas con características, beneficios y complicaciones del tratamiento médico y quirúrgico de prolactinomas	El tratamiento médico se mantiene como primera línea; sin embargo, ante las condiciones adecuadas se puede optar por el tratamiento quirúrgico.
Huang H, Lin S, Zhao W, Wu Z. Metab brain dis. 2018.	82	Cabergoline versus bromocriptine for the treatment of giant prolactinomas: A quantitative and systematic review	Revisión sistemática	3	N/A	Selección de artículos relacionados con el tratamiento de prolactinomas con cabergolina y con bromocriptina	La cabergolina demuestra ser la mejor opción inicial para tratamiento de prolactinomas, incluso los gigantes.
Tritos N, Beverly B. Neurosurg. Clin N A M. 2019.	63	Medical Management of Cushing Disease	Revisión bibliográfica	5	N/A	Compilación de artículos relacionados con el	La primera línea de tratamiento en la enfermedad de Cushing es la cirugía, en cuanto al

						tratamiento médico de la Enfermedad de Cushig.	tratamiento médico y la elección de estos es empírico, se ha demostrada buena eficacia en terapia médica combinada en pacientes con hipercortisolismo severo.
Pivonello R, Arnaldi G, Scaroni C, Giordano C, Cannavo S, Iacuniello D et al. Endocrine. 2019.	62	The medical treatment with pasireotide in Cushing's disease: an Italian multicentre experience based on "real-world evidence"	Revisión bibliográfica	5	N/A	Compilación de bibliografía relacionada con tratamiento médico de la enfermedad de Cushing	Se demuestra que el uso del pasireotide es capaz de inducir un control hormonal en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing de leve a moderada con alteración secundaria de las glicemias.
Pivonello R, Simeoli C, Di Paola N, Colao A. Pituitary. 2022.	83	Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors	Revisión bibliográfica	5	N/A	Recolección de artículos científicos relacionados con el tratamiento médico de la enfermedad de Cushing	El manejo médico de la enfermedad de Cushing se ha expandido con nuevos medicamentos que pueden de manera individualizada mejorar la eficacia terapéutica.
Feelders R, Newell-Price J, Pivonello R, Nieman L, Hofland L, Lacroix A. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018.	64	Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome	Revisión bibliográfica	5	N/A	Recolección de artículos científicos relacionados con el tratamiento médico de la enfermedad de Cushing enfocado en las nuevas drogas	La terapia médica para la enfermedad de Cushing es una opción para aquellos que no son candidatos a cirugía o tienen recurrencia luego de ella, se exponen nuevos medicamentos y se destaca el uso del pasireotide
Broersen L, Jha M, Biermasz N, Pereira, Dekkers O. Pituitary. 2018.	84	Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic	Revisión sistemática	3	N/A	Se realizaron búsquedas en ocho bases de datos electrónicas en marzo de 2017 para identificar artículos	Se muestra que terapia médica producenormalización del cortisol de manera efectiva en un gran porcentaje de pacientes El tratamiento médico para los pacientes con

		review and meta-analysis				potencialmente relevantes. Ensayos controlados aleatorios y estudios de cohortes que evalúan la efectividad del tratamiento médico en pacientes con síndrome de Cushing	enfermedad de Cushing es, por lo tanto, una opción razonable en caso de contraindicación para la cirugía.
Mao J, Yan H, Chen J, Yan C, Ping Li, Jin W et al. BMC Endocr disord. 2023.	61	Comparison of the preoperative diagnostic accuracy of BIPSS versus MRI for Cushing disease: a single-centre experience. BMC Endocr Disord	Revisión bibliográfica	5	N/A	Compendio de artículos científicos entre 2017 y 2021 relacionados con la precisión diagnóstica para la enfermedad de Cushing entre la resonancia magnética y el muestreo de senos petrosos inferiores	Se destaca el muestreo de senos petrosos inferiores es el gold estándar diagnóstico; sin embargo, la resonancia magnética también posee una alta especificidad equiparable.
Ferrante E, Barbot M, Serban A, Ceccato F, Carosi G, Lizzul L et al. J Endocrinol Invest. 2022.	70	Indication to dynamic and invasive testing in Cushing's disease according to different neuroradiological findings	Revisión bibliográfica	5	N/A	Análisis retrospectivo de 148 pacientes con enfermedad de Cushing y 26 pacientes con síndrome de ACTH ectópica	El diagnóstico de enfermedad de Cushing es predominantemente bioquímico, el análisis de senos petrosos inferiores bilaterales puede realizarse cuando los estudios de imagen y bioquímicos son discordantes.

Fuente: Elaboración propia, 2023.