
Guía de

TUMORES HIPOFISARIOS

Para pacientes



Guía de

TUMORES HIPOFISARIOS

Para pacientes

Editora

Irene Halperin

Autores

Javier Aller

Cristina Álvarez

Ignacio Bernabeu

Rosa Cámara

Carmen Fajardo

Emilio García

Felicia Hanzu

Mireia Mora

Miguel Paja

Eugenia Resmini

Alfonso Soto

Eva Venegas

Nuria Vilarrasa

Carlos Villabona

© 2017 EdikaMed, S.L.
Josep Tarradellas, 52
08029 Barcelona
Telf.: 93 454 96 00
www.edikamed.com

ISBN: xxxxxxx
Depósito legal: B xxxxxxxxx
Impreso por: xxxxxx

Queda rigurosamente prohibidas, sin autorización escrita de los titulares de Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a EdikaMed S.L., o a Cedro (Centro Español de Derechos Repográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Guía de

TUMORES HIPOFISARIOS

Para pacientes

i

Introducción

Irene Halperin

pág. 05

Capítulo

01

Generalidades de tumores hipofisarios

Carmen Fajardo

pág. 07

Capítulo

02

Cuestiones diagnósticas

Miguel Paja

pág. 18

Capítulo

03

Tratamiento de los tumores hipofisarios: la cirugía

Carlos Villabona

pág. 24

Capítulo

04

Tratamiento de los tumores hipofisarios: la radioterapia

Javier Aller

pág. 31

Capítulo

05

Tratamiento de los tumores hipofisarios: los medicamentos

Ignacio Bernabeu

pág. 39

Capítulo

06

Acromegalia

Eugenia Resmini

pág. 44

Capítulo

07

Enfermedad de Cushing

Felicia Hanzu, Mireia Mora

pág. 51

Capítulo

08

Prolactinoma

Rosa Cámara

pág. 58

Capítulo

09

Otros tumores

Nuria Vilarrasa

pág. 63

Capítulo

10

Panhipopituitarismo

Cristina Álvarez

pág. 70

Capítulo

11

**Tumores hipofisarios en situaciones especiales:
embarazo e infancia**

Eva Venegas, Emilio García, Alfonso Soto

pág. 73

Introducción

Los tumores hipofisarios son un grupo de lesiones que afectan la salud de las personas que los padecen de varias maneras diferentes, a menudo simultáneas:

- En primer lugar, son tumores. Ocupan un espacio y, aunque en general no son invasivos, comprimen y dañan otras estructuras que se encuentran a su alrededor, ocasionando dolor de cabeza, problemas visuales o compresión de otras estructuras nerviosas.
- Pueden destruir el tejido hipofisario normal y la consecuencia será la falta de producción de una o varias hormonas, con una importante repercusión general.
- Pueden producir un exceso hormonal (generalmente de una única hormona), y esta producción aumentada también tendrá impacto sobre la salud.

Cuando debemos explicarle a una persona que, a partir del estudio de síntomas visuales, de cefalea, de diferentes alteraciones hormonales o incluso de forma casual por una exploración realizada por

cualquier otro motivo, hemos llegado al diagnóstico de un tumor hipofisario, inmediatamente surgen muchas preguntas, temores y dudas: ¿qué significa este diagnóstico?, ¿qué pruebas y qué tratamientos serán necesarios?, ¿representa un riesgo vital?, ¿será un problema crónico? y, sobre todo, ¿qué impacto tendrá sobre mi salud general y mi vida de cada día? Este libro, que surge del esfuerzo conjunto de muchos endocrinólogos con una larga experiencia en este campo, tiene como objetivo acercar a los pacientes una información clara, completa y accesible que ayude a responder todas estas preguntas. Se han incluido temas generales que se refieren a cualquier situación de tumor hipofisario, y otros que sólo se aplican a algunos tipos tumorales (acromegalia, prolactinoma, etc.) o a circunstancias especiales (como la infancia o el embarazo). Hemos intentado utilizar un lenguaje claro, sin demasiadas palabras técnicas, pero que refleje la complejidad que pueden tener estos procesos. Esperamos que este material pueda servir de apoyo y complemento a la comunicación personal, continuada, individualizada e insustituible que surge de la interacción médico-paciente.

IRENE HALPERIN

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona



Guía de
TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

01

Generalidades de tumores hipofisarios

CARMEN FAJARDO

Servicio de Endocrinología,
Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia

1. ¿Qué es la hipófisis?

La hipófisis, también conocida como pituitaria, está considerada la principal glándula del sistema endocrino. Su función de coordinadora consiste en recoger los mensajes del cerebro y utilizar esta información para:

1. producir hormonas que a su vez estimulan y regulan otras glándulas endocrinas (suprarrenales, tiroides, ovarios o testículos),
2. producir y/o segregar hormonas que directamente intervienen en funciones biológicas fundamentales, como el crecimiento, el parto, la lactancia o el equilibrio del agua corporal.

Figura 1

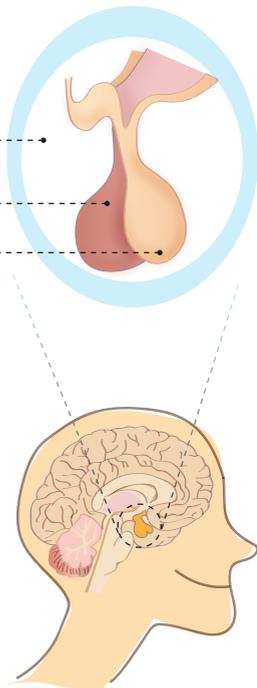
A. Situación y partes de la hipófisis

HIPOTÁLAMO

Hipófisis

Adenohipófisis

Neurohipófisis



B. Relaciones anatómicas

Arteria oftálmica

Arteria carótida interna

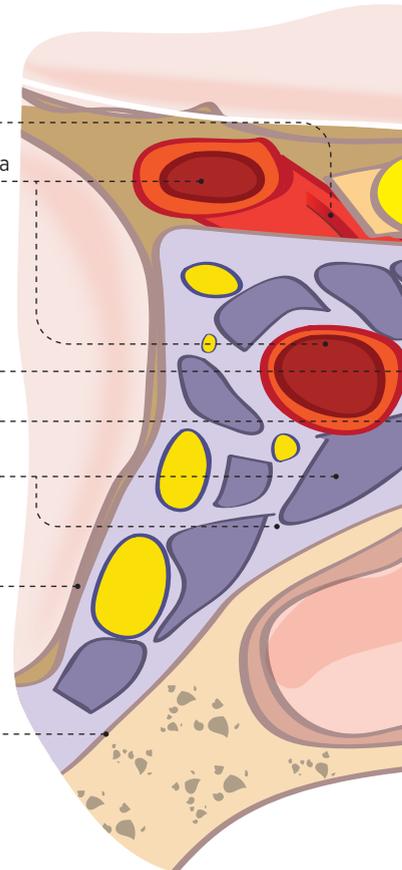
Hipófisis

Piso de la silla turca

Seno cavernoso

Aracnoides

Duramadre



2. ¿Dónde está situada?

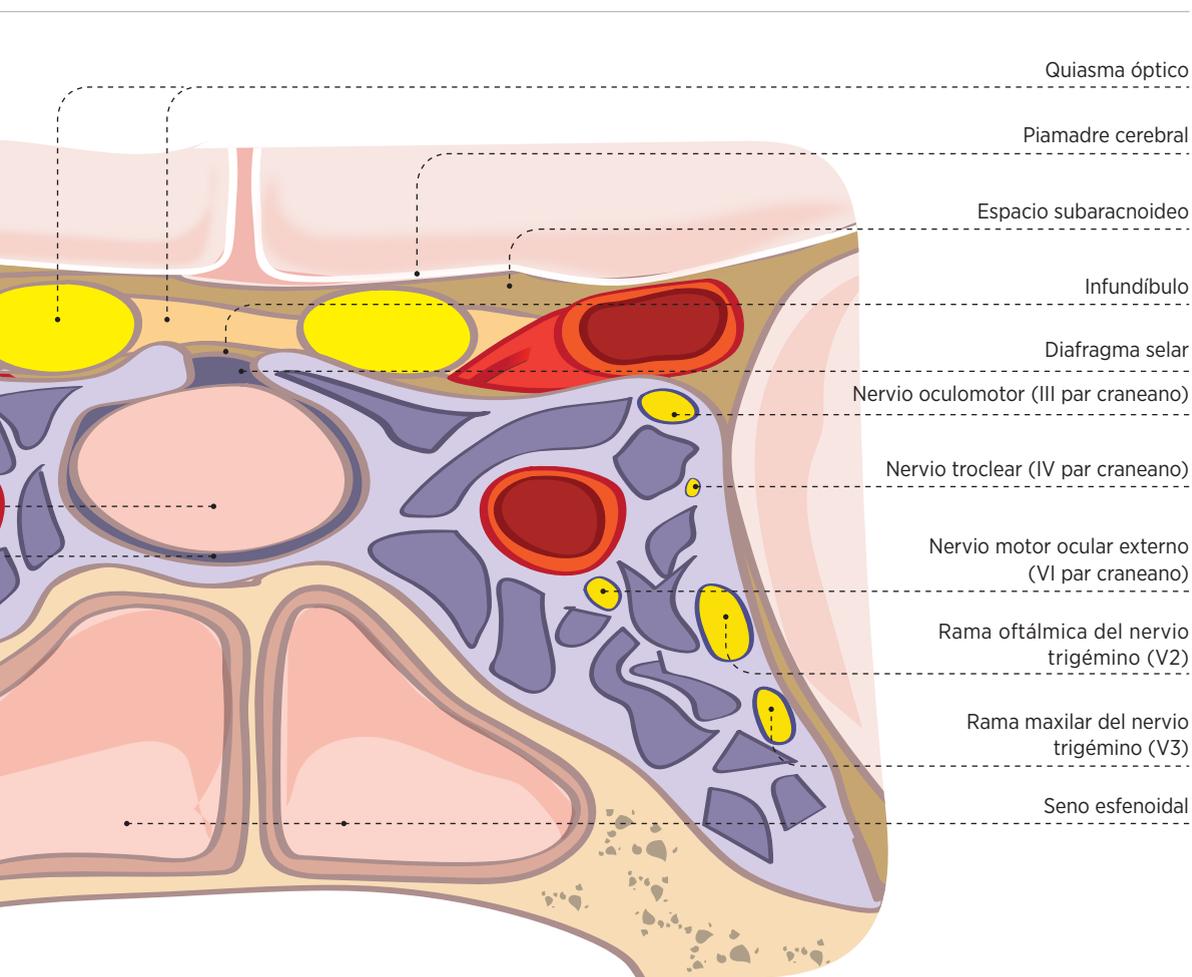
La hipófisis se sitúa en la base del cráneo, justo detrás del puente de la nariz, en una depresión ósea que la protege y que se denomina silla turca.

Es de pequeño tamaño: pesa alrededor de medio gramo, y mide 10 mm de ancho, 6 mm en el eje anteroposterior y 5 mm de altura.

Tiene dos partes con diferente función y estructura (Figura 1):

- hipófisis anterior o adenohipófisis (80% de toda la glándula),
- hipófisis posterior o neurohipófisis.

A través de su tallo, la hipófisis se une con el hipotálamo, que es parte del cerebro. Inmediatamente por arriba pasan los nervios ópticos (los nervios implicados



en el sentido de la vista), y a este nivel se cruzan sus fibras nerviosas (quiasma óptico). Por debajo limita con el seno esfenoidal, que es la vía de entrada natural del neurocirujano en los casos de requerirse cirugía hipofisaria. Lateralmente está en contacto con estructuras vasculares y nerviosas.

3. ¿Cómo funciona? ¿Qué hormonas produce?

Las dos partes de la hipófisis producen y liberan hormonas que actúan sobre distintos órganos y glándulas endocrinas (Tabla 1 y Figura 2).

- **Adenohipófisis:** produce 6 hormonas: hormona de crecimiento, prolactina, tirotropina, gonadotropinas (hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante) y corticotropina. La secreción de estas hormonas está regulada por diversas hormonas hipotalámicas que estimulan e inhiben a la hipófisis. De este modo el hipotálamo hace de puente entre el sistema nervioso y el endocrino.
- **Neurohipófisis:** segrega oxitocina y hormona antidiurética o vasopresina, producidas en el hipotálamo, conducidas a través del tallo hipofisario y almacenadas en la parte posterior de la hipófisis hasta que es necesaria su liberación.

En la mayoría de los casos el hipotálamo y la hipófisis se frenan cuando las glándulas periféricas tienen un nivel suficiente de estímulo; este mecanismo se llama feedback negativo y es un mecanismo de seguridad que garantiza una producción hormonal suficiente, pero no excesiva. Un ejemplo es la regulación de las hormonas tiroideas representada en la Figura 3.

4. ¿Qué son los tumores hipofisarios? ¿Qué comportamiento tienen?

Los tumores que se originan en las células de la hipófisis también se denominan adenomas hipofisarios. Su causa exacta no se conoce.

Los adenomas de hipófisis no son considerados por la Organización Mundial de la Salud dentro de la categoría de tumores cerebrales, si bien su ubicación anatómica es intracraneana.

Prácticamente siempre son benignos. Son de crecimiento muy lento y sólo un porcentaje pequeño tiene una expansión que puede dañar estructuras vecinas.

Tabla 1

Hormonas hipotalámicas e hipofisarias, lugar de acción y función

Principales hormonas hipotalámicas reguladoras	Hormonas hipofisarias	Dónde actúa	Función
	Adenohipófisis		
Hormona liberadora de corticotropina (CRH) (+)	Hormona adenocorticotropa (ACTH) o corticotropina	Glándulas suprarrenales	Estimula la glándula suprarrenal para producir cortisol
Hormona liberadora de tirotrópina (TRH) (+)	Hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tirotrópina	Tiroides	Estimula la glándula tiroides para producir tiroxina
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (+)	Hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) (Gonadotropinas)	Ovarios (mujer) Testículos (hombre)	Controlan la función reproductora y sexual. Estimulan a los ovarios para producir estrógenos y progesterona e inducir la ovulación, y a los testículos para producir testosterona y semen
Dopamina (-) (inhibe la producción de prolactina; domina sobre la estimulación)	Prolactina (PRL)	Glándulas mamarias	Estimula la lactancia. Sus niveles aumentan durante la lactancia y gestación. Influye también en la función sexual
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) (+) Somatostatina (-) (inhibe la producción de hormona del crecimiento)	Hormona del crecimiento (GH)	Todo el organismo	Es fundamental para el crecimiento lineal durante la infancia y la adolescencia y también es necesaria para el mantenimiento de la salud y el bienestar durante la edad adulta. A nivel del hígado se produce somatomedina C o IGF-1, que media las acciones de la hormona del crecimiento
No precisan, dado que las hormonas de la neurohipófisis se producen en el hipotálamo y se liberan en la hipófisis	Neurohipófisis		
	Hormona antidiurética (ADH)	Riñón	Regula la cantidad de orina que eliminan los riñones, favoreciendo la reabsorción de agua
	Oxitocina	Útero Glándula mamaria	Aumenta la fuerza de las contracciones del útero durante la fase final del parto y facilita la lactancia

(+) hormona estimuladora

(-) hormona inhibidora

Figura 2

Funcionamiento de la hipófisis

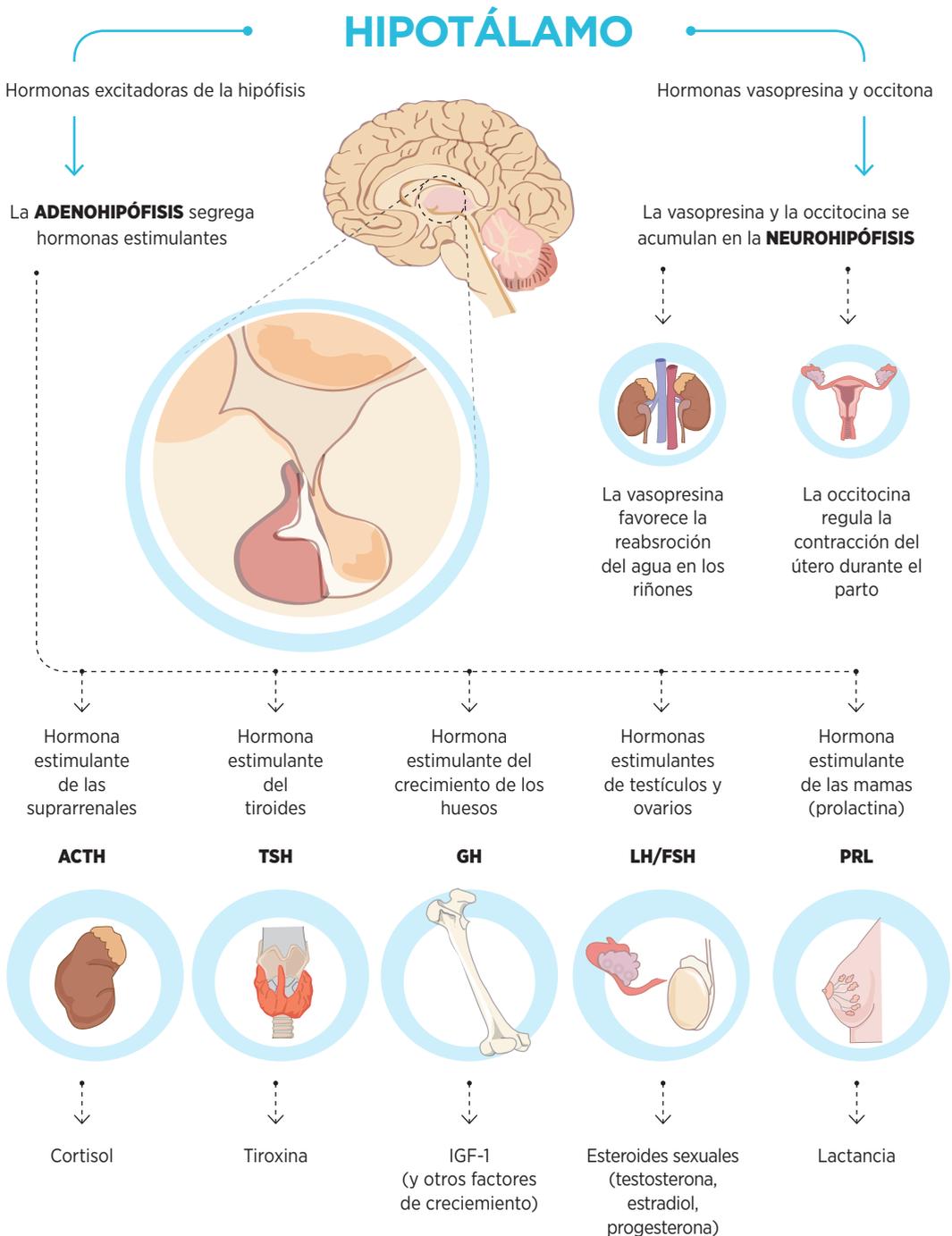
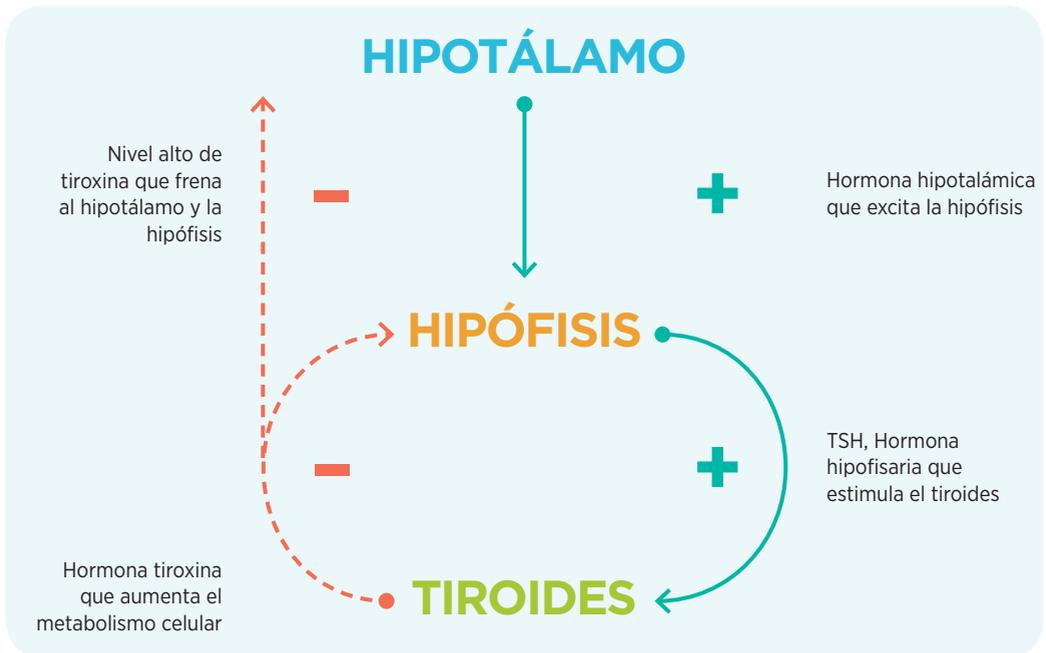


Figura 3

Regulación de la producción hormonal (eje hipotalamohipofisotiroideo)



Sin embargo, a pesar de ser de comportamiento benigno, pueden tener consecuencias importantes cuando producen cantidades excesivas de hormonas o crecen lo suficiente como para afectar a la función hipofisaria normal (provocando déficits hormonales) o interferir con las estructuras circundantes (nervios ópticos, nervios oculomotores y arterias carótidas, entre otras).

5. ¿Qué tipos de tumores hipofisarios existen?

Los adenomas hipofisarios son los tumores más comunes de esta zona (95%), aunque también se pueden encontrar a este nivel otras lesiones más infrecuentes;

- **otros tumores:** craneofaringioma, meningioma, etc.,
- **lesiones vasculares:** hemorragia (apoplejía hipofisaria), aneurisma, etc.,
- **lesiones inflamatorias:** hipofisitis, etc.,
- **lesiones infecciosas:** absceso hipofisario, tuberculosis, etc.,
- **quistes.**

Los adenomas hipofisarios pueden dividirse según su tamaño o su funcionalidad:

1. Según su tamaño. Los microadenomas tienen un diámetro de hasta 10 mm, mientras que los macroadenomas son mayores de 10 mm.
2. Según la producción hormonal. Los tumores de hipófisis pueden ser no funcionantes o funcionantes.
 - Los adenomas no funcionantes no producen hormonas. En general, los síntomas tienen que ver con el crecimiento del tumor y sus efectos sobre las estructuras vecinas, o bien con la disminución de la producción normal de hormonas hipofisarias.
 - Los adenomas funcionantes producen una cantidad mayor superior a lo normal de una o más hormonas. La mayoría de los tumores de hipófisis son funcionantes. La cantidad excesiva de hormonas que producen puede causar síntomas específicos. En la Tabla 2 se recogen los tipos de tumores funcionantes y su sintomatología principal.

6. ¿A quién afectan?

Los adenomas hipofisarios son relativamente frecuentes, aunque a menudo pasan desapercibidos y sólo se detectan cuando se hacen pruebas de imagen por cualquier otro motivo. Los pequeños adenomas silenciosos de la hipófisis pueden afectar hasta a alrededor de un 20% de las personas; los tumores hipofisarios más voluminosos y con repercusión sobre la salud son mucho menos frecuentes. En general, los adenomas de la hipófisis son tumores de adultos: aparecen principalmente en personas en la 3.ª y 4.ª décadas de la vida, y son infrecuentes en niños.

7. ¿Qué repercusión pueden tener? ¿Cuáles son los síntomas de los adenomas hipofisarios?

Los adenomas funcionantes suelen diagnosticarse por los síntomas de exceso hormonal y su tamaño suele ser pequeño. En cambio, los adenomas no funcionantes suelen detectarse de forma casual al realizar una resonancia por otro motivo, o bien por su clínica compresiva.

Tabla 2

Adenomas funcionantes y sintomatología asociada

Adenoma funcionante/ Nombre del síndrome	Hormona en exceso	Sintomatología
Prolactinoma	Prolactina	Es el adenoma funcionante más frecuente. Los síntomas en las mujeres consisten en secreción lechosa por los pezones, menstruaciones irregulares o ausencia de menstruación. Los síntomas en los varones incluyen fundamentalmente disfunción eréctil o impotencia, infertilidad y reducción del apetito sexual
Somatotropinoma/ Acromegalia Gigantismo	GH	Los tumores que producen cantidades excesivas de GH ocasionan acromegalia en los adultos y gigantismo en los niños (en quienes están abiertos los cartílagos de crecimiento, y se acelera el crecimiento lineal). Los síntomas de la acromegalia incluyen aumento gradual de tamaño de las manos, los pies, la mandíbula y la frente, con rasgos faciales toscos, como piel engrosada y crecimiento de nariz o labios, hipertensión, hipersudoración y otros síntomas derivados del aumento del tamaño de órganos internos
Tirotropinoma/ Hipertiroidismo secundario	TSH	Si se produce una cantidad excesiva de TSH, el tiroides libera cantidades excesivas de tiroxina, lo que puede provocar hipertiroidismo, aunque los tumores hipofisarios son una causa rara de esta enfermedad.
Corticotropinoma/ Enfermedad de Cushing	ACTH	Los síntomas de la enfermedad de Cushing comprenden cambios en el aspecto físico (cara de «luna llena», aumento de peso, adelgazamiento de piel y estrías de color rojo vinoso), así como afectación general con aparición de hipertensión, diabetes, osteoporosis, depresión, etc.

ACTH: Hormona adenocorticotropa; GH: hormona de crecimiento; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Los síntomas de los adenomas hipofisarios dependen del tipo de tumor y de su tamaño. Se pueden diferenciar los síntomas en tres grupos.

- 1. Producción hormonal excesiva.** Los síntomas dependerán del tipo de hormona que produce el tumor (Tabla 2). La mayoría de los tumores que producen LH y FSH no ocasionan síntomas, y aparecen como no funcionantes.
- 2. Déficits de otras hormonas.** Un tumor de hipófisis puede presionar o dañar al resto de la glándula, haciendo que ésta deje de elaborar una o más. En estos casos puede ser necesario suplementar los déficits ocasionados con tratamiento hormonal (corticoides, hormonas tiroideas, etc.). Cuando se afectan todas las hormonas de la adenohipófisis,

Figura 4

Afectación visual por compresión del quiasma óptico por un adenoma hipofisario



hablamos de panhipopituitarismo. Los adenomas no suelen afectar la producción de hormonas de la neurohipófisis.

- 3. Efecto masa por compresión de estructuras vecinas.** Puede aparecer dolor de cabeza y pérdida de visión por afectación del quiasma óptico o incluso visión doble por afectación de otros nervios. La pérdida de campo visual se caracteriza por una falta de la visión periférica más lateral en ambos ojos y los pacientes solamente pueden ver lo que está justo enfrente de ellos (Figura 4).

8. ¿Son hereditarios?

El 5% de los adenomas hipofisarios son hereditarios y aparecen en el contexto de algunos síndromes familiares complejos. Algunos de los cambios genéticos que los producen ya han sido identificados. Algunos de los estos síndromes familiares son:

- neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (gen MEN-1: 11q13),
- neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (gen p27),
- complejo de Carney (gen PRKAR1A: 17q22-24),
- adenomas hipofisarios aislados familiares (FIPA) (gen AIP: 11q13.3).

9. Enlaces de interés

Asociaciones de pacientes con adenomas de hipófisis	http://www.apehi.org http://pituitary.asn.au http://www.pituitary.org.uk http://tengoacromegalia.es/
Información general	http://tumoresdehipofisis.com/la-glandula-hipofisis http://www.seen.es/publico/informacionEnfermedades.aspx?idApartado=toB9ty4%2ftlfPzY6iUpZDfg%3d%3d&idCategoría=9mlruvJKxFRGgF3eMAcl6A%3d%3d http://pituitary.org http://www.pituitarysociety.org/public/overview http://emedicine.medscape.com/article/1157189-overview
Acromegalia	http://www.acromegalyinfo.com/index.jsp http://www.acromegaly.org/en/ http://www.acromegaly.org.nz/ http://www.acromegalycommunity.com/
Déficit de hormona del crecimiento	https://deficitgh2.wordpress.com/
Enfermedad de Cushing	http://www.cushings.org/ https://csrf.net/ http://www.lb.de/ercusyn/wEnglish/cushings/spain.php
Programas para el tratamiento de tumores de hipófisis	http://pituitary.ucla.edu/default.cfm http://www.medicine.virginia.edu/clinical/departments/neurosurgery/pituitary-page http://www.hopkinsmedicine.org/neurology_neurosurgery/centers_clinics/pituitary_center/
Neoplasia endocrina múltiple	http://www.amend.org.uk/
Adenomas hipofisarios aislados familiares (FIPA)	http://www.fipapatient.org/
Complejo de Carney, síndrome de McCune-Albright	http://www.rarediseases.org/
Craneofaringioma	http://emedicine.medscape.com/article/1157758-overview http://www.abta.org/brain-tumor-information/types-of-tumors/craniopharyngioma.html http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/craneo-infantil/patient/page1 http://pituitary.ucla.edu/body.cfm?id=60
Quiste de la bolsa de Rathke	http://emedicine.medscape.com/article/343629-overview http://pituitary.ucla.edu/body.cfm?id=56

Guía de

TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

02

Cuestiones diagnósticas

MIGUEL PAJA

Servicio de Endocrinología,
Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya

1. ¿Qué análisis se emplean para el estudio de los tumores hipofisarios?

Estos análisis se realizan sobre muestras de sangre extraída de una vena del brazo, y de orina, habitualmente la orina de todo el día acorde a las instrucciones que se le facilitarán. La correcta y completa recogida de la muestra tiene una importancia fundamental para el diagnóstico y el seguimiento. En el estudio del exceso de cortisol (síndrome de Cushing), se pueden realizar también análisis en saliva con unos tubos especiales para su recogida en el domicilio. Los análisis pueden ser basales, que sólo requieren la extracción o recogida, o bien test dinámicos, para identificar excesos o defectos de producción hormonal que no se pueden demostrar con sólo un análisis basal. Los análisis basales se realizan habitualmente a primera hora, porque las hormonas tienen una producción variable durante el día, el llamado ritmo circadiano. En ocasiones también se realizan extracciones de tarde o noche para valorar este ritmo, en especial para el cortisol.

2. ¿En qué consisten y para qué se realizan las pruebas dinámicas hormonales?

Las pruebas dinámicas se emplean para estudiar un posible exceso o defecto en la producción de una hormona.

Pruebas de estímulo: se emplean para detectar defectos en la producción hormonal. Tras el estímulo, que puede ser la inyección de un factor estimulante o algunos estímulos físicos como la sed o el ejercicio, se obtienen muestras de sangre cada cierto tiempo, durante 2 o 3 horas. Son bien toleradas, excepto algunas que requieren estricta supervisión médica.

Pruebas de supresión: buscan evidenciar los excesos hormonales y emplean mediación oral (por ejemplo, azúcar para la GH y dexametasona para el cortisol), con extracciones de sangre para valorar la respuesta.

3. ¿Requieren ingreso los estudios hormonales?

Usualmente no es necesario el ingreso para estos estudios. En general se debe acudir en ayunas y permanecer 1-3 horas en la sala de extracciones; en algunas

pruebas se requiere supervisión médica y acudir acompañado. Un caso especial es el test de la sed o test de deshidratación para detectar una diabetes insípida, ya que su duración es variable –puede llegar a las doce horas en ocasiones–, con extracciones horarias, y por ello suele hacerse en régimen de ingreso hospitalario.

4. ¿Cada cuánto tiempo tendré que hacerme análisis?

Depende de cada caso y su respuesta al tratamiento. Cuando hay déficits hormonales ya tratados, usualmente los controles analíticos son cada 6-12 meses. En el caso de excesos de producción hormonal persistentes, los controles habitualmente serán cada 3-4 meses hasta lograr una estabilización o normalización, para pasar entonces a controles semestrales. Cuando el exceso hormonal queda corregido tras cirugía u otros tratamientos, puede ser suficiente con un control anual.

5. ¿Qué pruebas se utilizan para poder ver el tumor hipofisario?

La técnica de elección es la resonancia magnética nuclear (RMN). Esta prueba no utiliza radiación, ya que se basa en los campos magnéticos creados por imanes. La máquina es capaz de «leer» el movimiento de las partículas del cuerpo (átomos) producidos por estos campos magnéticos, y con ello se construye la imagen del interior de la cabeza, que es donde se encuentra la hipófisis. Habitualmente se emplea contraste, diferente del empleado en las tomografías axiales computarizadas (TAC). Antes de la exploración le harán un cuestionario para establecer si hay alguna contraindicación (embarazo, algunos tipos de prótesis metálicas, claustrofobia).

6. ¿Qué problemas me puede causar la resonancia?

Un problema bastante común es la claustrofobia, la sensación de estar atrapado, ya que la prueba genera ruidos, dura hasta 40 minutos y es en un espacio cerrado con la cabeza en el interior. Para estos casos hay aparatos denominados

de resonancia abierta que, a costa de un poco menos de precisión en la imagen, son menos agobiantes para el paciente. Las reacciones al contraste paramagnético que se emplea son muy infrecuentes y, como ya se ha indicado, a diferencia del TAC o escáner, no produce irradiación, por lo que no hay limitación en el número de exploraciones por este riesgo. El mayor problema viene de la presencia de injertos metálicos en el cuerpo, que pueden desplazarse por el efecto de los imanes, o de marcapasos cardíacos, que precisan reprogramarse antes y después de la prueba.

7. ¿Qué otras pruebas de imagen, además de la RMN, se emplean en el estudio de los tumores hipofisarios?

Una alternativa cuando no se puede realizar una RMN es la TAC. Esta técnica, muy empleada en el estudio de otras enfermedades, emplea radiación (rayos X), es mucho más corta en su duración, se realiza con contraste por vía intravenosa y no genera claustrofobia al ser un aparato más abierto. Requiere estar tumbado y con la barbilla muy elevada (hiperextensión del cuello), y permite obtener una imagen de la hipófisis menos precisa que la RMN. Frecuentemente se combina con la RMN porque muestra mejor las estructuras de hueso que rodean la hipófisis, y puede ser útil para planificar la cirugía. Otras pruebas, incluyendo las que emplean isótopos radioactivos, son excepcionales en el estudio.

8. ¿Con qué frecuencia deberé realizarme estudios radiológicos en el seguimiento?

Depende de varios factores, fundamentalmente el tamaño del tumor y de si produce alguna hormona. A grandes rasgos, la RMN se repite a los 4-6 meses de la cirugía o de otros tratamientos; si no quedan restos tumorales ni producción hormonal excesiva, pueden no ser necesarios controles posteriores, o bien, dependiendo de la evolución, requerirse controles cada año o con plazos aún mayores (3-5 años).

9. ¿Qué es y para qué se usa el cateterismo de senos petrosos?

Es una prueba empleada para el estudio de algunos pacientes con tumores productores de ACTH (enfermedad de Cushing). Básicamente, permite conocer si la fuente de la hormona está en la hipófisis o en otra localización, para poder abordarla sin errores. Consiste en introducir dos tubos finos (catéteres) por las venas de la ingle y con control visual mediante rayos X, colocarlos a ambos lados de la hipófisis, en los llamados senos petrosos. Una vez allí, se recogen a través de ellos muestras de sangre simultáneas de ambos lados y también de una vena lejana. Con el análisis de las concentraciones de ACTH en las muestras obtenidas se sabe si la fuente de su exceso está en la hipófisis o fuera de ella. Esto es así porque a menudo los tumores productores de ACTH son tumores muy pequeños, no visibles en la RMN.

10. ¿Cómo se evalúa la posible repercusión del tumor hipofisario sobre la vista?

La hipófisis se sitúa por debajo de la vía óptica y los tumores pueden afectarla, ocasionando pérdida visual. Para valorarlo hay varias técnicas, todas ellas realizadas por el oftalmólogo, que se pueden repetir y comparar en el seguimiento para conocer su evolución:

- 1. Examen directo de la retina (oftalmoscopia o examen de fondo de ojo):** con dilatación previa de la pupila con gotas, permite ver cambios de aspecto debidos a la compresión de la vía óptica.
- 2. Campimetría:** con colaboración del paciente para identificar puntos de luz, permite dibujar su campo visual y encontrar defectos debidos a la compresión de la vía.
- 3. Tomografía óptica de coherencia (TOC):** con el paciente sentado y la barbilla apoyada, el oftalmólogo obtiene una imagen de la retina que identifica áreas dañadas y además permite valorar si estos daños podrán ser reversibles con la cirugía.

11. ¿Qué estudios se realizan en el tumor cuando se opera y para qué sirven?

Si es necesario operar el adenoma para tratar de extirparlo, se hacen varios análisis sobre el tumor. Lo primero es estudiarlo al microscopio para conocer su naturaleza y orientarnos acerca del pronóstico futuro. Para ello se hacen secciones muy finas del tumor, se estudian con diferentes tinciones y en algunos casos incluso con microscopio electrónico. Cada vez más a menudo, se realizan estudios sobre los genes del tumor. Estos estudios sirven para conocer con mayor profundidad detalles del tumor que permitirán saber, entre otras cosas, si un fármaco u otro pueden ser eficaces para su tratamiento, si éstos llegan a ser necesarios. Es posible que su endocrinólogo solicite su autorización para realizarlos, ya que, como en todo estudio que analiza genes, es indispensable su consentimiento.

12. ¿Hay algún estudio que me informe sobre si puedo transmitir la enfermedad a mis hijos?

Cuando se sospecha una posible forma hereditaria de tumor hipofisario, ya sea porque en la familia hay otros casos, por el perfil del tumor o porque aparece asociado a otros tumores en otros órganos, lo primero que se debe hacer es analizar al paciente. El estudio se realiza sobre su material genético, el ADN, obtenido de una muestra de sangre, y se buscan posibles cambios respecto al patrón normal, llamados mutaciones. Si este estudio es positivo, estas mutaciones se analizarán en los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos). En caso de encontrar un familiar portador de la anomalía, se estudiará con las pruebas necesarias (análisis y/o radiología generalmente) para conocer si efectivamente presenta la enfermedad.

Guía de

TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

03

Tratamiento de los tumores hipofisarios: la cirugía

CARLOS VILLABONA

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Universitari de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

1. Se me ha aconsejado cirugía de la lesión de hipófisis que me hallaron. ¿Qué significa?

Una lesión de la hipófisis es, en la mayor parte de los casos, un adenoma, es decir, un tumor benigno. Cuando es de gran tamaño (macroadenoma, de 1 cm o más grande), cuando comprime las vías ópticas o cuando el estudio hormonal demuestra una producción hormonal excesiva –por ejemplo de hormona de crecimiento (GH) o de corticotropina (ACTH)–, el tratamiento recomendado suele ser siempre la extirpación quirúrgica del tumor. Antes debe llevarse a cabo una valoración clínica por parte de un endocrinólogo además del neurocirujano. Esta evaluación comprueba si existe hiperfunción (exceso) o hipofunción (déficit) de las diferentes hormonas hipofisarias. Además, el oftalmólogo debe efectuar una valoración para comprobar si existe o no afectación (disminución) de la visión. También se realiza una prueba de imagen, por lo general una resonancia magnética de la región hipotalamohipofisaria, que permite visualizar las características de la lesión.

2. ¿Todos los tumores requieren cirugía?

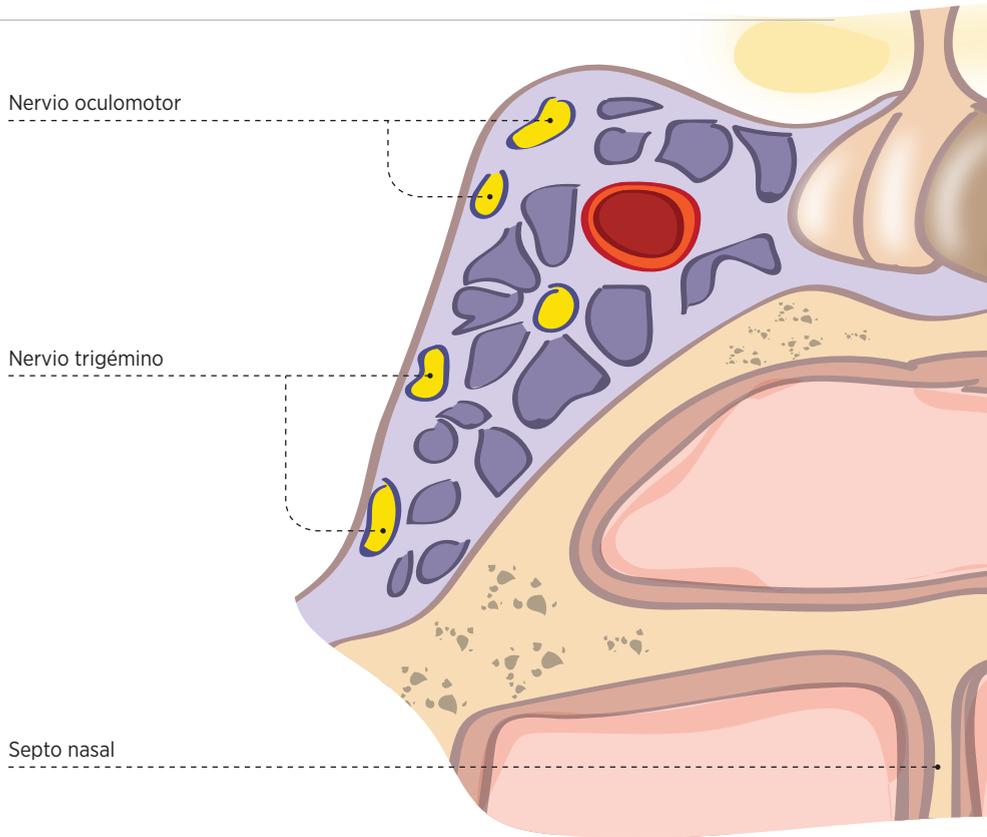
El tumor funcionante más frecuente de la hipófisis es el productor de prolactina (prolactinoma). Hoy en día, la mayor parte de los prolactinomas se tratan con medicamentos, los agonistas dopaminérgicos (principalmente cabergolina), y sólo en situaciones especiales precisan tratamiento quirúrgico. Por el contrario, otros tumores funcionantes –como los productores de GH (acromegalia) o ACTH (enfermedad de Cushing)– y también muchos tumores no funcionantes suelen requerir cirugía.

3. ¿En qué consiste la cirugía de la hipófisis?

Consiste en extirpar el tumor dejando intacto el tejido glandular sano. La mayoría de los tumores de la hipófisis se extirpan a través de una pequeña incisión a la altura de la nariz o de la boca (vía transesfenoidal). Este abordaje se realiza a través del seno esfenoidal, una de las cavidades aéreas localizadas detrás de

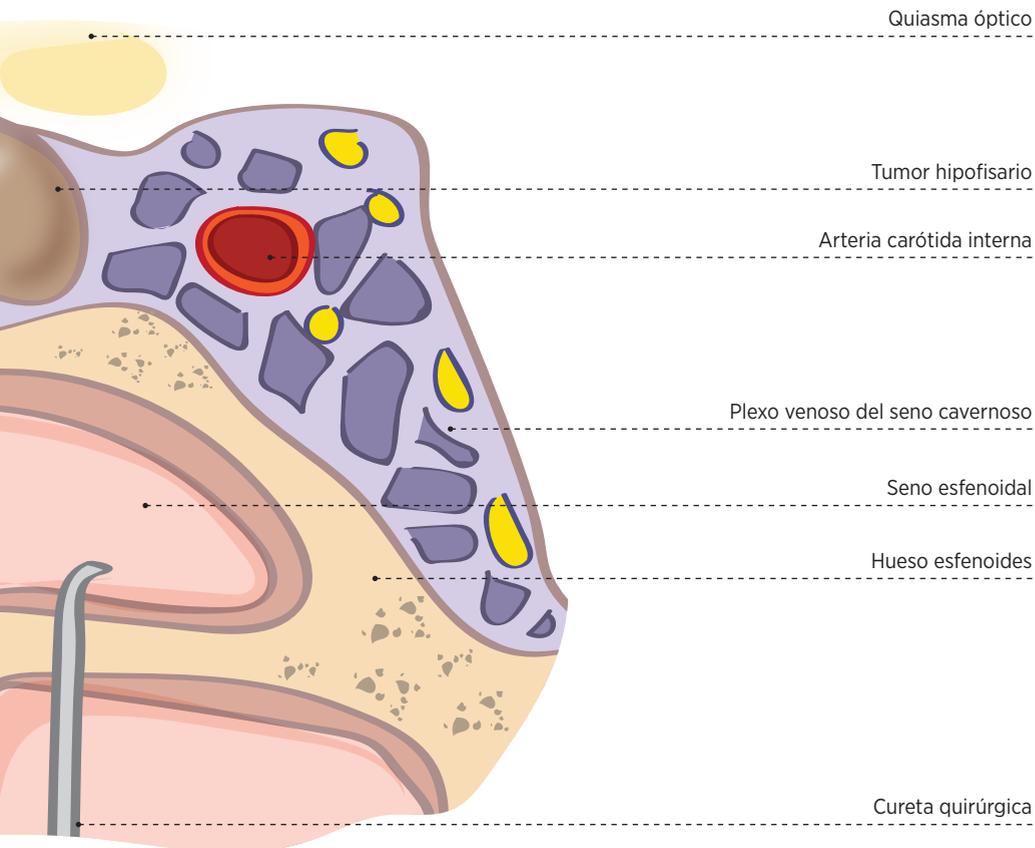
Figura 1

La glándula hipofisaria y sus relaciones anatómicas



la nariz. Con mucha menos frecuencia la cirugía se lleva a cabo a través de una craneotomía (transcraneal), en la que se abre el cráneo para alcanzar y extirpar el tumor.

Para visualizar el área quirúrgica por la vía transesfenoidal se emplea un microscopio quirúrgico o bien un endoscopio de fibra óptica que permite un abordaje mínimamente invasivo de la hipófisis. La intervención a través de orificios naturales como las fosas nasales permite que esta cirugía se lleve a cabo sin cicatrices visibles en la cara o en el cuero cabelludo (Figura 1).



4. ¿Cómo se extirpa el tumor?

Habitualmente el tumor se extirpa a través de un orificio pequeño, lo que obliga a extraerlo en pequeños trozos. En ocasiones el tumor es grande y no puede ser extirpado en su totalidad. Igualmente, aquellos tumores que crecen en las partes laterales de la hipófisis con frecuencia tampoco se pueden extirpar totalmente, ya que están en contacto con estructuras muy importantes, como los nervios que controlan músculos del ojo y la arteria carótida. Siempre que sea posible, al extirpar el adenoma se debe respetar el tejido hipofisario sano, si bien en ocasiones no se puede evitar lesionarlo, con aparición de déficits de algunas hormonas hipofisarias. La experiencia del neurocirujano también es un factor muy importante para conseguir la extirpación completa del tumor y tener menos complicaciones (Figura 2).

5. ¿Cuáles son los riesgos de la cirugía hipofisaria?

Las complicaciones derivadas directamente de la cirugía, como hemorragias, salida por la nariz del líquido interno del cerebro o infecciones, son muy poco frecuentes. El riesgo de déficit de función de la hipófisis (hipopituitarismo parcial o completo) depende del tamaño y otras características del tumor. Es más probable que se presente en la cirugía de los macroadenomas (tamaño igual o superior a 1 cm) que en los microadenomas (tamaño inferior a 1 cm). El panhipopituitarismo y su tratamiento se describen en el capítulo correspondiente.

6. ¿Cómo es el postoperatorio de la cirugía hipofisaria?

Por lo general, después de la cirugía no se requieren cuidados intensivos. Es frecuente que aparezca un ligero dolor de cabeza en la frente y congestión nasal, además de una disminución leve de la sensación del gusto y del olfato. Estos síntomas van desapareciendo en los días siguientes a la operación. En ocasiones aparece cansancio, que mejora en pocos días. Se puede reanudar el trabajo habitual en pocas semanas.

Se deberá contactar con el médico si aparece fiebre, salida de líquido claro abundante por la nariz o la garganta, dolor de cabeza que no cede con analgésicos habituales, pérdida de visión o aumento del volumen de orina y una sed intensa.

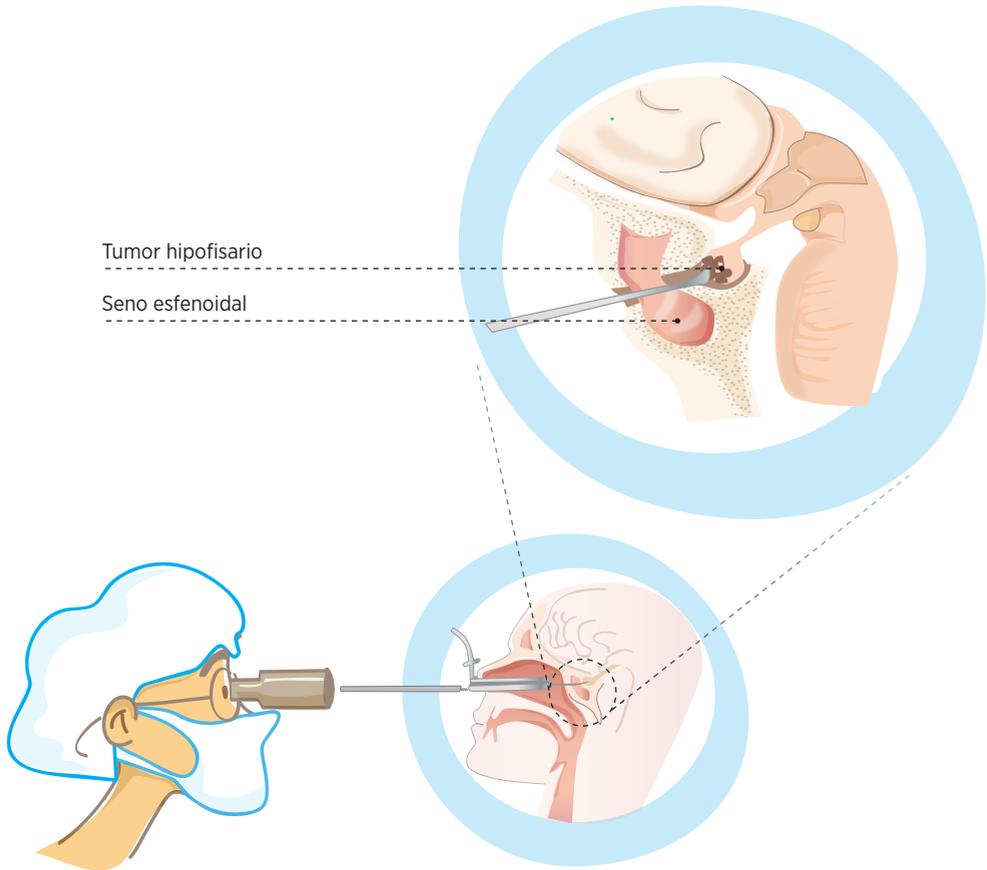
7. ¿Deberé tomar fármacos después de la cirugía de forma indefinida?

El día de la operación y los días siguientes a menudo se administran corticoides si se piensa que la producción de la hormona hipofisaria que estimula las glándulas suprarrenales puede estar disminuída. La dosis se va reduciendo los días siguientes. Los estudios hormonales completos llevados a cabo las semanas posteriores a la operación establecen de forma definitiva la necesidad o no de este tratamiento.

A veces tras la cirugía puede aparecer un aumento de la producción de orina, junto con sed intensa, que obliga a incrementar el aporte de agua; esto es

Figura 2

Resección por vía transesfenoidal de una lesión de la hipófisis



consecuencia de una disminución de la producción de la hormona antidiurética, segregada por la parte posterior de la hipófisis. Con frecuencia este déficit es transitorio y desaparece a los pocos días. Sin embargo, en ocasiones es permanente y necesita un tratamiento crónico.

El estudio hormonal completo se efectúa unas semanas después de la operación y determina si la función hipofisaria es normal y no se debe administrar ningún tratamiento específico, o si por el contrario se precisa tratamiento sustitutivo de la hormona deficitaria: corticoides, hormona tiroidea, hormonas sexuales (testosterona en el hombre y estrógenos en la mujer) u hormona de crecimiento.

8. ¿Qué ocurrirá si quedan restos del tumor?

A las pocas semanas de la cirugía se evalúa el resultado. Por una parte, en el caso de tumores funcionantes se comprueba si el exceso de función persiste; por otra parte, en todos los tumores se debe estudiar si se han desarrollado déficits hormonales. Se practica además una resonancia magnética para comprobar si existen restos tumorales. En caso de que existan y haya hiperfunción (por ejemplo, acromegalia o prolactinoma), existen otros tratamientos para el control de la enfermedad, como algunos fármacos específicos o radioterapia.

9. Enlaces de interés

La primera y mejor forma de obtener información sobre su patología hipofisaria es a través de sus médicos. Tanto el endocrinólogo como el neurocirujano le explicarán con detalle el tipo de patología, las opciones terapéuticas, sus beneficios y sus riesgos, y las posibles complicaciones.

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

www.seen.es

Permite acceder a un apartado específico para pacientes. Allí encontrará información sobre la enfermedad hipofisaria, enlaces recomendados y asociaciones de pacientes.

Endocrine Society

www.pituitarysociety.org

Es una asociación estadounidense que se ocupa de la patología hipofisaria; edita cuadernos específicos de información para el paciente de diferentes enfermedades de la hipófisis, disponibles tanto en inglés como en castellano. Tiene un nivel de información y rigor excelentes.

Pituitary Foundation

www.pituitary.org.uk

Es una asociación del Reino Unido y la República de Irlanda sobre la hipófisis. Está en inglés y edita un cuadernillo muy extenso sobre la patología hipofisaria, así como un apartado con las preguntas más frecuentes.

Guía de
TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

04

Tratamiento de los tumores hipofisarios: la radioterapia

JAVIER ALLER

Servicio de Endocrinología,
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

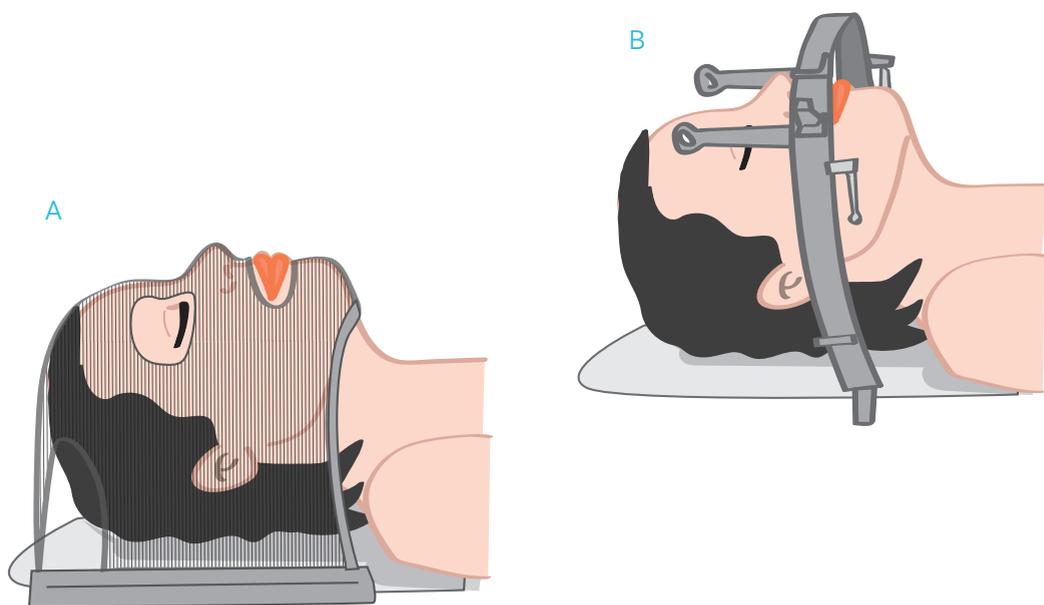
1. ¿Qué es la radioterapia? ¿Cómo funciona?

La radioterapia es un tipo de tratamiento empleado en múltiples tumores, tanto benignos como malignos, que usa partículas u ondas de alta energía (por ejemplo, rayos X y otros tipos de radiaciones) para tratar de eliminar las células tumorales. La radiación daña estas células, lo que impide que éstas crezcan y se dividan; en ocasiones incluso las destruyen. Las células normales, “sanas”, también se ven afectadas por la radiación, pero resisten mejor sus efectos. Existen dos tipos de radioterapia, según dónde se sitúe la fuente de la radiación:

- **Radioterapia interna o braquiterapia:** la radiación proviene de una fuente que se coloca dentro del cuerpo, en la cercanía del tumor.
- **Radioterapia externa:** la radiación proviene de una máquina situada fuera del cuerpo. Éste es el tipo de radioterapia empleado para el tratamiento de los tumores hipofisarios y de ella trata este capítulo de la guía.

Figura 1

Esquema de máscara de fijación empleada en radioterapia estereotáxica fraccionada (A) y marco de fijación empleado en radiocirugía (B)



2. ¿Cuándo está indicada la radioterapia?

No está completamente establecido en qué pacientes con tumores hipofisarios debe emplearse la radioterapia. Habitualmente se usa en aquellos casos en los que el tumor persiste o reaparece tras la cirugía, cuando la cirugía está contraindicada porque el riesgo quirúrgico es muy elevado o sus posibilidades de éxito son muy escasas, y cuando existen síntomas provocados por el tumor que no se corrigen con tratamiento médico. La radioterapia también puede emplearse en pacientes bien controlados para evitar la necesidad de tratamiento médico a largo plazo. No todas las clases de tumores hipofisarios –no funcionantes, productores de hormona de crecimiento, productores de hormona adrenocorticotropa (ACTH), etc. responden del mismo modo a la radioterapia, por lo que las indicaciones varían en función de cada tipo.

3. ¿Qué modalidades de radioterapia externa existen? ¿Cuál es la mejor para mi caso?

Disponemos de distintas modalidades para administrar radioterapia a tumores hipofisarios. Los especialistas en oncología radioterápica con experiencia en el tratamiento de estos tumores serán los encargados de decidir cuál es la más indicada en cada caso. A continuación se comentan las principales modalidades de radioterapia hipofisaria.

- **Radioterapia estereotáxica fraccionada:** consiste en administrar la radiación fraccionada en pequeñas dosis en múltiples sesiones (habitualmente 25). El fraccionamiento en dosis pequeñas permite que los tejidos sanos circundantes soporten mejor los efectos de la radioterapia. Para evitar cualquier movimiento de la cabeza del paciente, se fabrica una máscara a medida que la mantiene firmemente sujeta (Figura 1A).
- **Radiocirugía estereotáxica:** consiste en la administración de una dosis alta de radiación en una única sesión. Habitualmente esta opción no es posible en tumores grandes (más de 3 cm) o muy cercanos a la vía óptica (menos de 3-5 mm). Al tratarse de una dosis no fraccionada, la precisión del tratamiento es, si cabe, aún más importante para evitar efectos sobre los tejidos sanos circundantes. Por este motivo se ancla la cabeza del paciente a un marco (y éste a la mesa de tratamiento) que la mantiene firmemente sujeta (Figura 1B).

4. ¿Cómo se administra la radioterapia? ¿Qué cuestiones prácticas necesito saber?

Antes de administrar la radioterapia, se debe planificar el tratamiento, diseñando la forma, la intensidad y la disposición de los haces de radiación para garantizar que el tumor reciba la dosis de radiación deseada y los tejidos sanos circundantes no resulten dañados (Figura 2). Dicha planificación incluye la realización de una resonancia magnética hipofisaria y una tomografía computarizada (escáner) previas, con el paciente en la misma posición y las mismas condiciones en las que se realizará el tratamiento. Se conoce con el nombre de “simulación” y habitualmente se completa en una hora.

En el caso de la **radioterapia estereotáxica fraccionada**, cada sesión de tratamiento dura aproximadamente 10-15 minutos; gran parte de este tiempo se emplea en situar al paciente en posición tumbada, colocarle la máscara y ajustar los parámetros de administración del tratamiento (Figura 3). El tratamiento en sí no suele durar más de 1 o 2 minutos por sesión. Habitualmente se administran cinco sesiones a la semana (de lunes a viernes) durante cinco semanas.

En el caso de la **radiocirugía estereotáxica**, toda la dosis se administra en una única sesión, que suele tener una duración algo más prolongada (entre 30 minutos y 2 horas). En algunos centros los pacientes son ingresados 24 horas antes para la colocación del marco de fijación de la cabeza.

5. ¿Cómo se tolera el tratamiento? ¿Duele?

El tratamiento con radioterapia hipofisaria no duele y se suele tolerar muy bien. La mayoría de los pacientes no notan absolutamente nada durante las sesiones, si bien algunos pueden percibir olor como de ozono o ver colores durante el mismo. No existen efectos secundarios agudos importantes durante la administración de la radiación y después de cada sesión los pacientes no se notan “diferentes” de cómo estaban antes de la misma. A medida que transcurren las semanas de tratamiento, no es raro que los pacientes se encuentren algo cansados. También pueden presentar pequeñas zonas de pérdida de cabello (habitualmente menores que el tamaño de una moneda) en las áreas por donde “penetran” los haces de radiación. Algunos pacientes también presentan dolor de cabeza, sensación nauseosa o molestia al mirar a la luz, que suelen ser leves. En caso de presentar síntomas, en los controles clínicos a lo largo de este período se les recomendarán las medidas o los tratamientos para aliviarlos.

Figura 2

Esquema de planificación de tratamiento de radioterapia estereotáxica fraccionada en un paciente con un tumor hipofisario. Las líneas de color denotan el porcentaje de la dosis total que recibirán las áreas delimitadas (ver leyenda)

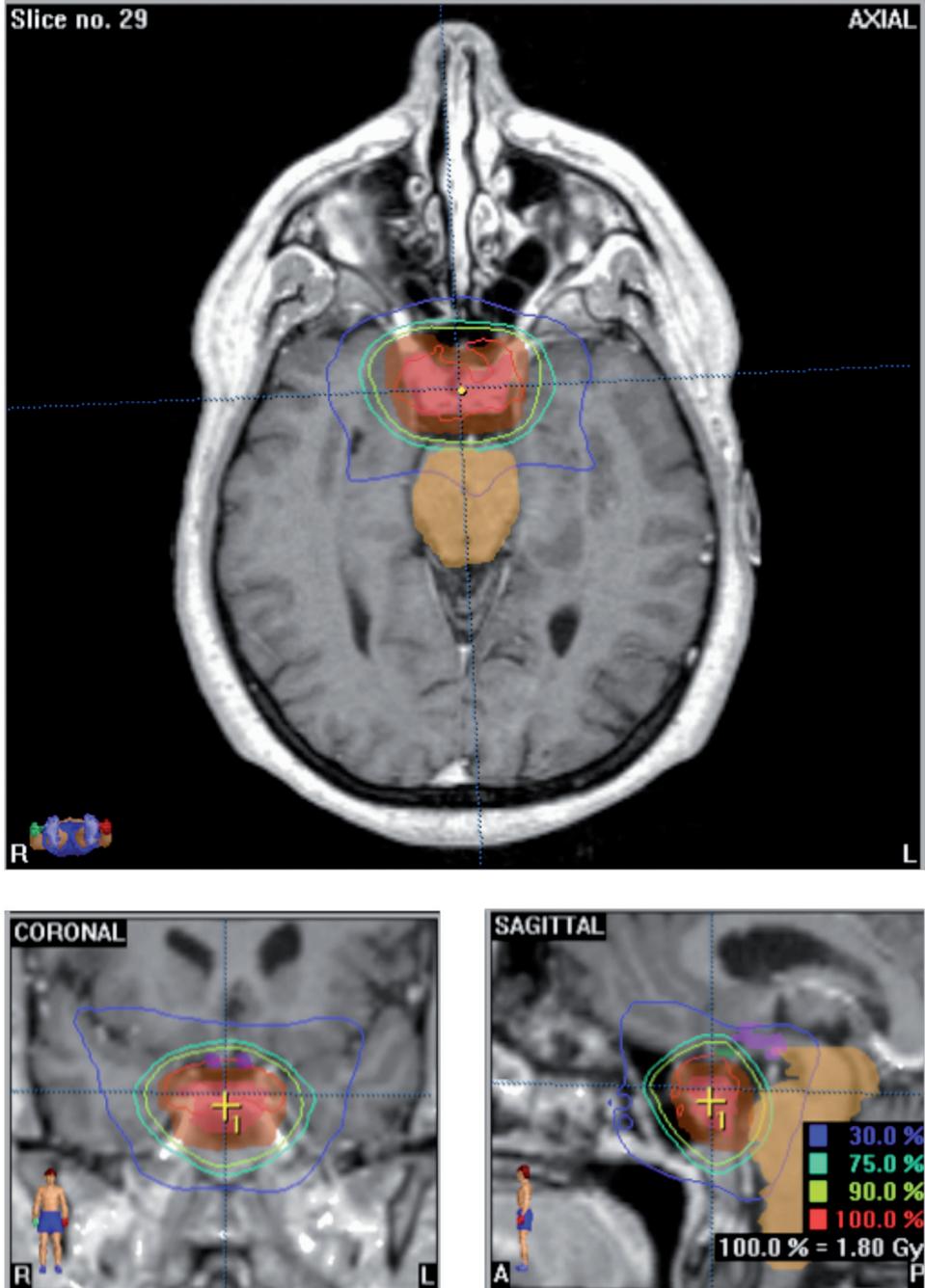
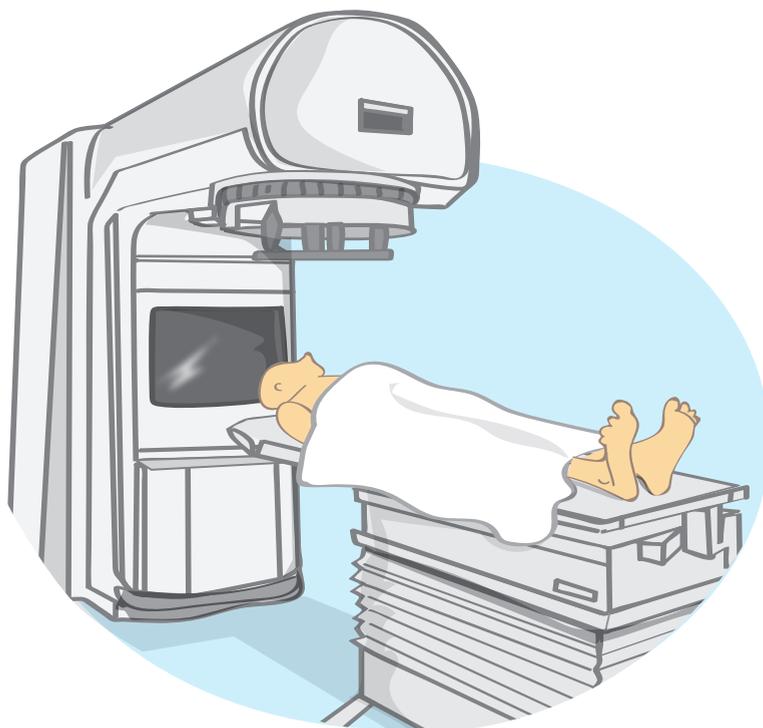


Figura 3

Esquema de colocación de un paciente para recibir radioterapia con un acelerador lineal



6. ¿Tengo que tener alguna restricción/limitación/precaución durante el tratamiento? ¿Emitiré radioactividad? ¿Tengo que estar de baja?

Por regla general, no es necesaria ninguna precaución especial durante el tratamiento. Durante los primeros minutos tras la administración de cada dosis persiste algo de radioactividad en la zona que ha recibido el tratamiento, pero ni el paciente ni sus fluidos emiten radioactividad y puede relacionarse libremente con las personas de su entorno.

La mayoría de tratamientos médicos son compatibles con la administración de radioterapia. No obstante, es posible que su oncólogo y su endocrino le

recomienden que suspenda alguno de los tratamientos que toma para intentar conseguir un mayor efecto de la radiación sobre el tumor o disminuir el riesgo de efectos secundarios.

En principio en ningún caso es necesaria la baja laboral durante las semanas que dura el tratamiento. La decisión de continuar o no trabajando depende del estado de salud previo, de lo cansado que se encuentre durante el mismo y del tipo de trabajo que desempeñe, y debe tomarla conjuntamente con su médico.

7. ¿Cuál es la efectividad del tratamiento? ¿Qué probabilidades tiene de controlar mi enfermedad? ¿Tarda mucho en hacer efecto?

La efectividad del tratamiento depende del tipo de tumor hipofisario (no funcionante, productor de hormona de crecimiento, productor de ACTH, etc.) y de sus características (tamaño, invasión, niveles hormonales antes del tratamiento, etc.). De forma general se puede afirmar que la radioterapia consigue controlar el crecimiento tumoral en aproximadamente el 90-95% de los casos, pero es menos efectiva para el control hormonal, que sólo se alcanza en un 50-60% de las acromegalias y un 60-80% en la enfermedad de Cushing.

La velocidad de respuesta al tratamiento es muy variable. Algunos pacientes notan beneficios en los primeros meses o incluso mientras se están administrando las sesiones de tratamiento, pero lo habitual es que la mejoría sea gradual y lentamente progresiva durante meses/años. El control hormonal se suele alcanzar tras más de cinco años de seguimiento; mientras tanto, los pacientes suelen seguir tratamiento médico. Parece que la radiocirugía podría ser algo más “rápida” en conseguir el control de la acromegalia que la radioterapia estereotáxica fraccionada, pero no está suficientemente demostrado.

8. ¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes a largo plazo?

A menudo la radioterapia afecta a las células hipofisarias sanas vecinas al tumor y en consecuencia puede producirse una menor producción de alguna de las hormonas hipofisarias. El riesgo de que presenten estas deficiencias es muy bajo en los primeros meses pero aumenta progresivamente a lo largo del seguimiento

y pueden aparecer hasta más de veinte años después del tratamiento. A largo plazo, más de la mitad de los pacientes presentarán algún déficit hormonal. El seguimiento periódico con análisis en la consulta de Endocrinología permitirá diagnosticar estos problemas e instaurar el tratamiento sustitutivo necesario en cada caso (ver Capítulo 10, Panhipopituitarismo).

Otros efectos secundarios son mucho menos frecuentes, casi excepcionales: alteraciones en la visión, daños en el cerebro o desarrollo de segundos tumores en la zona afectada por la radiación. Cuando aparecen estas complicaciones, suelen hacerlo al cabo de varios años de seguimiento.

9. ¿Qué seguimiento/pruebas deberé hacer después de recibir radioterapia? ¿Durante cuánto tiempo?

El seguimiento y las pruebas que deberá realizar después de la radioterapia dependen fundamentalmente de las características del tumor hipofisario, del grado de control hormonal, de los tratamientos médicos que se administren y de la condición general del paciente. Si no se emplean tratamientos adicionales que hagan necesarias revisiones más frecuentes, para la mayoría de los casos es razonable realizar controles de imagen (fundamentalmente resonancia magnética) y análisis cada seis meses durante los primeros años y posteriormente cada año una vez conseguido el control. Habitualmente el seguimiento se prolonga de forma indefinida, “para toda la vida”, aunque a largo plazo puede aumentarse el intervalo entre pruebas de imagen. Es importante que en estas revisiones participen no sólo endocrinólogos, sino también los oncólogos radioterápicos que han prescrito el tratamiento.

Guía de
TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

05

Tratamiento de los tumores hipofisarios: los medicamentos

IGNACIO BERNABEU

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela,
A Coruña

1. ¿Qué tumores de la hipófisis se tratan con medicamentos?

Todos los tumores hipofisarios funcionantes, es decir, aquellos en los que está aumentada la producción de alguna hormona, pueden precisar tratamiento médico específico.

En el caso de los adenomas hipofisarios productores de prolactina o prolactinomas, el tratamiento con medicamentos es el de primera elección. En cambio, en los restantes tumores hipofisarios funcionantes la cirugía es en general el primer tratamiento y el uso de medicamentos se reserva para aquellos casos en los que el exceso hormonal persiste tras la intervención. No obstante e incluso en estos casos, es frecuente que se usen tandas cortas de estos tratamientos para mejorar los síntomas y las condiciones generales antes de la cirugía.

Hoy en día no se dispone de ningún tratamiento médico eficaz para los adenomas hipofisarios no funcionantes.

En ocasiones, ya sea por el propio adenoma de hipófisis o por los tratamientos utilizados (cirugía y/o radioterapia), puede desarrollarse un hipopituitarismo o pérdida de una o varias de las hormonas que se producen en la hipófisis. En estos casos puede ser necesaria la utilización de tratamiento hormonal para sustituir a la hormona deficitaria.

Tabla 1

Tratamiento de los adenomas hipofisarios

	Acromegalia	Prolactinoma	Enfermedad de Cushing	TSHoma	No funcionante
1	Cirugía	Medicamentos	Cirugía	Cirugía	Cirugía
2	Octreótida y lanreótida Pasireótida	Cabergolina (Bromocriptina)	Inhibidores de la síntesis hormonal suprarrenal (ketoconazol, metopirona, otros)	Octreótida y lanreótida	No disponible
3	Pegvisomant		Otros:		
4	Cabergolina (En cualquier momento prueba de tratamiento solo o en combinación)		Cabergolina Pasireótida		

2. ¿Qué medicamentos se utilizan?

Se han desarrollado medicamentos que activan o potencian los mecanismos fisiológicos que disminuyen la secreción hormonal hipofisaria.

Así, se dispone de **agonistas dopaminérgicos** (bromocriptina, cabergolina y lisurida), que reducen la secreción de prolactina, y de **análogos de la somatostatina** (octreótida, lanreótida y pasireótida), especialmente útiles en el control de la hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) (acromegalia), hormona estimulante de la tiroides (TSH) (TSHomas) y hormona adrenocorticotropa (ACTH) (enfermedad de Cushing). También se dispone de fármacos que bloquean o evitan las consecuencias del exceso de GH (**pegvisomant**) o de ACTH (ya sea inhibiendo la secreción de cortisol por la glándula suprarrenal estimulada **-ketoconazol, metopirona, mitotano-** o bien mediante el bloqueo del efecto de los corticoides **-mifepristona-**) (Tabla 1).

3. ¿Qué puedo esperar conseguir con estos tratamientos?

Los agonistas dopaminérgicos y los análogos de la somatostatina son muy eficaces para controlar la hipersecreción de prolactina y de GH/TSH, respectivamente. Por su parte, pasireótido reduce el exceso de ACTH. Además de este efecto antisecretor, los agonistas dopaminérgicos y los análogos de la somatostatina ejercen también un efecto antitumoral y pueden reducir significativamente el tamaño tumoral.

Pegvisomant bloquea con mucha eficacia los efectos del exceso de hormona de crecimiento en la acromegalia pero carece de efecto antitumoral. Lo mismo ocurre con los medicamentos que inhiben los efectos de la ACTH sobre la síntesis de hormonas suprarrenales en la enfermedad de Cushing.

4. ¿Qué son y para qué sirven bromocriptina y cabergolina?

En condiciones normales la dopamina frena la secreción de prolactina; además puede disminuir la producción de GH en los pacientes con acromegalia. **Bromocriptina** y **cabergolina** son agonistas dopaminérgicos, es decir, ejercen un efecto similar a la dopamina. Se administran por vía oral (ya sea en dosis diarias o semanales) y en general son bien tolerados, aunque pueden producir

leves molestias digestivas o bajadas de tensión arterial. Son eficaces en más del 90% de los casos de prolactinoma, con reducción de la secreción de prolactina en semanas y del tamaño tumoral en meses. Según las características del tumor y la respuesta al tratamiento, se valorará su duración, que puede ser de años. Estos fármacos resultan mucho menos eficaces en la acromegalia, por lo que se utilizan menos, y cuando se emplean a menudo es en combinación con otros fármacos más activos. Pueden ser efectivos en una pequeña proporción de los pacientes con tumores secretores de ACTH.

El tratamiento con cabergolina (en general a dosis elevadas empleadas en otras enfermedades no relacionadas con hormonas) se ha asociado con cambios valvulares cardíacos, por lo que durante el tratamiento crónico con cabergolina es necesario realizar control ecocardiográfico.

5. Análogos de la somatostatina

En condiciones normales la somatostatina frena la secreción de GH. Los análogos de la somatostatina son fármacos que ejercen este mismo efecto, pero con una mayor potencia y duración. Se administran a dosis variables mediante inyecciones intramusculares o subcutáneas (a veces autoadministradas) en intervalos de 1 a 3 meses. Suelen producir molestias digestivas leves y autolimitadas durante 24-48 horas tras su administración y su uso se asocia con un mayor riesgo de desarrollar piedras en la vesícula. Octreótida y lanreótida constituyen la primera línea de tratamiento médico de la acromegalia; en un porcentaje importante de pacientes se consigue normalizar la producción de GH y reducir el tamaño del tumor. En los casos con buena respuesta, el tratamiento se suele mantener de forma crónica. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser resistentes a estos medicamentos.

6. Pegvisomant

Pegvisomant no disminuye la secreción de GH, sino que bloquea la vía por la que la GH ejerce sus efectos sobre los diferentes órganos y tejidos. La eficacia del tratamiento se valora mediante la determinación de un marcador denominado IGF-1, que a menudo se normaliza. Se autoadministra por vía subcutánea, en general cada día o 2-3 veces por semana. Su tolerancia suele ser buena; rara vez puede provocar leves reacciones cutáneas o alteraciones de las pruebas de función hepática, en general autolimitadas. Es un tratamiento muy eficaz que mejora la diabetes asociada a la acromegalia; sin embargo no tiene ningún efecto antitumoral. Su acción no depende de ninguna característica concreta

del adenoma hipofisario sino de la dosis empleada. Está indicado en pacientes con acromegalia que siga siendo activa tras la cirugía, que sean resistentes a los análogos de la somatostatina o que presenten efectos adversos no tolerables.

7. Otros tratamientos

Los adenomas hipofisarios y su tratamiento pueden provocar diversos tipos de déficits hormonales o hipopituitarismo, entre los que se incluyen el déficit de hormona antidiurética (diabetes insípida). Todos ellos tienen tratamiento sustitutivo específico, que se describe en el capítulo 10 (Panhipopituitarismo).

Guía de

TUMORES HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

06

Acromegalia

EUGENIA RESMINI

Departamento de Endocrinología/Medicina, CIBER-ER,
Unidad 747, Hospital de Sant Pau, IIB-Sant Pau, Universitat
Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona

1. ¿Qué es la acromegalia?

La acromegalia es una enfermedad debida a una excesiva producción de la hormona de crecimiento (GH). La GH determina la producción periférica de otra hormona, el factor de crecimiento insulino-mimético-I (IGF-1), producida principalmente en el hígado (Figura 1). Ambas, GH e IGF-1, están aumentadas en la acromegalia y son responsables de sus manifestaciones clínicas principales. Se trata de una enfermedad rara: por cada millón de habitantes hay entre 40 y 70 personas que la padecen, y aparecen 3 o 4 nuevos casos por año. La edad de presentación más frecuente es entre los 30-50 años.

Si el exceso de GH está presente desde antes de la pubertad, cuando todavía se puede crecer en altura, se produce **gigantismo**, mientras que si este exceso aparece en la edad adulta determina **acromegalia**.

2. ¿Cuáles son sus causas?

En casi todos los casos (98%) la causa es un tumor hipofisario benigno denominado adenoma que produce GH; en ocasiones pueden producir GH y prolactina. El resto de las causas (producción de GH o de otras hormonas relacionadas fuera de la hipófisis) son excepcionales.

En casos de acromegalia familiar o de inicio en la niñez o en la adolescencia se han identificado factores hereditarios como el gen *A/P*. La acromegalia puede ser también parte de otras enfermedades raras, como la neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN-1) o el complejo de Carney.

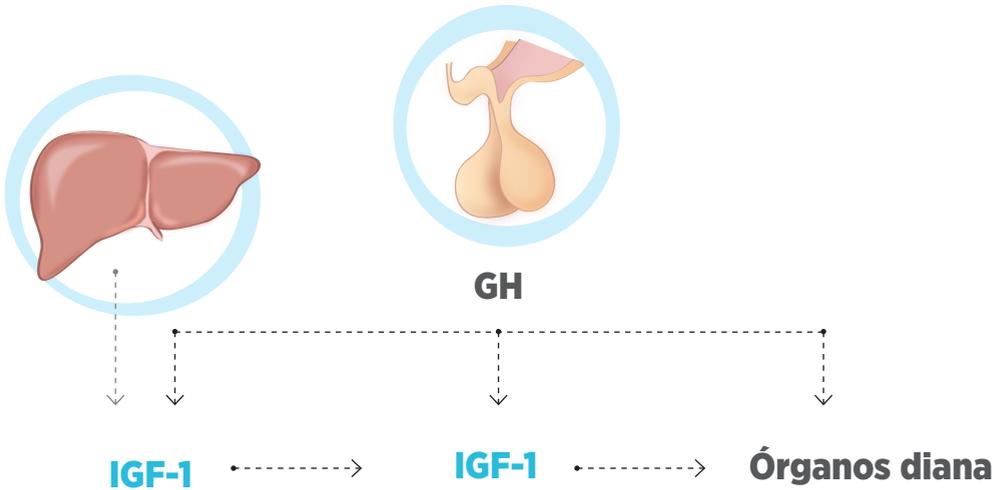
3. ¿Cuáles son sus manifestaciones clínicas?

Las principales manifestaciones clínicas son los cambios en la fisonomía del paciente, como el crecimiento de las manos y de los pies (aumento del número de calzado), la mandíbula (prognatismo), la lengua (macroglosia) y la laringe (hipertrofia laríngea). La hipertrofia laríngea y la macroglosia son responsables de problemas respiratorios, de cambios en la voz, de apneas nocturnas que afectan a aproximadamente la mitad de los pacientes y de la dificultad de intubación durante la anestesia.

Las personas con acromegalia también pueden presentar aumento de la sudoración, cansancio, debilidad, dolores articulares, deformidades óseas y síndrome del túnel carpiano (con frecuencia bilateral). La mayoría de pacientes tiene

Figura 1

Secreción de GH y IGF-1. La GH producida y secretada por la hipófisis estimula a nivel periférico la síntesis de IGF-1 en muchos tejidos, aunque es el hígado el máximo responsable de la concentración circulante de IGF-1. Los dos actúan sobre órganos diana



problemas articulares, mientras que el síndrome del túnel carpiano se presenta en la mitad. Es frecuente que el tiroides esté aumentado (bocio).

Los pacientes con acromegalia tienen mayor riesgo cardiovascular y a menudo presentan hipertensión arterial, hiperglucemia, diabetes y dislipemia mixta. En el momento del diagnóstico, el 60% de los pacientes presenta alteraciones cardíacas, como arritmias, alteraciones valvulares e hipertensión arterial.

A menudo se desarrollan pólipos de colon, que pueden dar lugar a adenomas vellosos o cáncer de colon. Por este motivo es conveniente realizar controles de colonoscopia en todos los pacientes con acromegalia.

Es frecuente que las personas acromegálicas expliquen problemas psicológicos, desde una disminución de la autoestima y la motivación, hasta una depresión. Como en cualquier adenoma hipofisario, la compresión de las estructuras cerebrales cercanas puede ocasionar dolor de cabeza, alteraciones visuales y, más raramente, hipopituitarismo (falta de las hormonas hipofisarias). La cefalea es más frecuente en la acromegalia que en otros adenomas hipofisarios.

Las manifestaciones clínicas son debidas al efecto del exceso de GH e IGF-1 sobre los tejidos; dependen de la concentración de estas hormonas, de la edad,

del tamaño tumoral y del retraso en el diagnóstico. Por todo ello, el tipo de manifestaciones y su intensidad varían de un paciente a otro.

En la Tabla 1 se resumen las principales manifestaciones clínicas de la acromegalia.

Tabla 1

Manifestaciones clínicas y analíticas de la acromegalia

Efectos generales del exceso de GH/IGF-1	<ul style="list-style-type: none"> Visceromegalia Cambios cutáneos y de partes blandas Engrosamiento de partes acras Engrosamiento cutáneo e hipertrofia de tejidos blandos Hiperhidrosis Papiloma cutáneo y acantosis nigricans
Manifestaciones cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia biventricular o septal asimétrica Insuficiencia cardíaca congestiva Enfermedad coronaria Arritmias Hipertensión Miocardiopatía
Manifestaciones metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> Intolerancia a la glucosa Diabetes mellitus Resistencia a la insulina
Manifestaciones respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> Macroglosia Maloclusión de la mandíbula Obstrucción de la vía aérea superior Alteraciones del sueño Apnea del sueño Alteración en la ventilación
Manifestaciones óseas y articulares	<ul style="list-style-type: none"> Aumento del grosor del cartílago articular Artralgias y artritis Síndrome del túnel carpiano Osteopenia
Otras manifestaciones endocrinológicas	<ul style="list-style-type: none"> Bocio Hipercalciuria Galactorrea Disminución de la libido, disfunción eréctil Irregularidades menstruales
Efectos compresivos del adenoma hipofisario	<ul style="list-style-type: none"> Cefalea Defectos campimétricos de visión Hiperprolactinemia Hipopituitarismo Hipotiroidismo, hipogonadismo, hipocortisolismo

Extraído de Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr* 2013 Oct;60(8):457.e1-457.e15.

4. ¿Cómo se hace el diagnóstico?

Es frecuente que el diagnóstico de la acromegalia se demore muchos años, por la lentitud con la que aparecen los síntomas y la falta de sospecha clínica de los diversos especialistas a los que consulta el paciente (neurólogo, traumatólogo, reumatólogo, dentista, médico de cabecera, oftalmólogo, etc.). Es importante no demorar el diagnóstico, para reducir la repercusión del exceso hormonal sobre el organismo y el deterioro de la calidad de vida.

El diagnóstico tiene tres pilares fundamentales:

1. Clínica. Sospecha clínica mirando el paciente y escuchando su historia y sus síntomas. Las fotografías antiguas también ayudan a sospechar el diagnóstico por cambios en la fisonomía del paciente y a establecer su antigüedad.

2. Bioquímica. Mediante una prueba, se observa:

- un aumento de IGF-1 basal en ayunas,
- la falta de supresión de GH tras sobrecarga oral de glucosa (similar a la prueba diagnóstica de diabetes).

Esta prueba se realiza por la mañana, en ayunas, con extracción de sangre basal y después de 30, 60, 90 y 120 minutos de la administración oral de 75 g de glucosa. Los valores de GH $< 1 \mu\text{g/l}$ o $0,4 \mu\text{g/l}$ ultrasensible descartan acromegalia. También es importante medir los niveles de prolactina y de otras hormonas hipofisarias (ACTH, LH, FSH, TSH) y periféricas (testosterona en hombres, T4 libre y cortisol) para conocer si existe hipopituitarismo asociado.

3. Neurorradiología. Tras el diagnóstico bioquímico, se debe identificar la lesión productora de GH. Dado que el adenoma hipofisario es el causante de más del 95% de casos de acromegalia, la primera prueba de imagen a realizar es una resonancia magnética hipofisaria. Si el tumor hipofisario identificado es un macroadenoma, se practica una campimetría para saber si existe reducción del campo visual.

5. ¿Cuáles son los tratamientos disponibles?

Para el control hormonal y tumoral, actualmente se dispone de tres armas terapéuticas: tratamiento quirúrgico del tumor, tratamiento farmacológico y radioterapia.

Aunque la cirugía se considera el tratamiento de elección de la acromegalia, en pacientes seleccionados los fármacos pueden constituir el tratamiento primario. El plan de tratamiento dependerá de la gravedad de la enfermedad, la edad, la

repercusión sobre diferentes órganos y la presencia de efecto masa tumoral. Los objetivos del tratamiento son:

- normalizar la secreción hormonal
- eliminar o reducir el tumor
- mejorar todas las complicaciones

Para conseguir estos objetivos frecuentemente se necesita un enfoque multidisciplinar, que debe ser individualizado para cada paciente.

1. Tratamiento quirúrgico. Ver capítulo 3 Tratamiento de los tumores hipofisarios: la cirugía. En los centros con mayor experiencia, la cirugía consigue la curación en un 60% de los pacientes con acromegalia, más en el caso de los microadenomas y menos en los macroadenomas, sobre todo si son invasivos; en estos casos se precisa tratamientos adicionales, como fármacos o radioterapia, que siempre será la tercera opción.

2. Tratamiento médico. Los fármacos utilizados en el tratamiento médico de la acromegalia son los análogos de la somatostatina (**octreótida, lanreótida** y recientemente **pasireótida**), los agonistas dopaminérgicos (**bromocriptina, cabergolina**) y el antagonista del receptor de GH (**pegvisomant**). (Ver capítulo 5 Tratamiento de los tumores hipofisarios: los medicamentos **Octreótida** y **lanreótida** se emplean indistintamente para frenar la producción de GH y controlar el crecimiento del adenoma en los pacientes que no quedan curados tras cirugía. También pueden emplearse como tratamiento primario en los macroadenomas invasivos sin compromiso visual, que tienen muy escasas posibilidades que quedar curados con cirugía y también en los pacientes con contraindicaciones para la cirugía, o que la rechacen. En los casos de respuesta insuficiente se puede emplear el análogo introducido más recientemente, pasireótido.

No queda claro si el tratamiento previo con análogos de la somatostatina mejora el resultado de la cirugía; sin embargo, mejora las condiciones generales de los pacientes y reduce el riesgo anestésico y el tiempo de hospitalización. El pegvisomant se emplea en pacientes con respuesta insuficiente a octreótida y lanreótida, que no toleren estos fármacos o bien que tengan una diabetes de difícil control. En cuanto a la cabergolina, si bien su efecto es menos potente y sólo algunos pacientes responden, puede ser una alternativa en determinados casos. En los últimos años se han empleado cada vez más combinaciones de los diferentes medicamentos.

3. Radioterapia. (Ver capítulo 4, Tratamiento de los tumores hipofisarios: la radioterapia.) Hoy en día la radioterapia está reservada para casos de acromegalia que sigue activa tras la cirugía y pacientes resistentes o intolerantes a los fármacos. Actualmente la radiocirugía con bistrú gamma es preferible

a la radioterapia convencional por su capacidad de actuación selectiva sobre los restos tumorales, con menor irradiación sobre la hipófisis sana y los tejidos adyacentes. Tras la radioterapia, los valores de GH e IGF-1 disminuyen lentamente, pudiendo tardar más de diez años en normalizarse.

6. ¿Cuál es su pronóstico?

Con los tratamientos disponibles hoy en día, generalmente se logra normalizar los valores de GH y IGF-1, y en este caso el pronóstico es favorable.

Cuando no se normalizan GH y IGF-1, el pronóstico es menos favorable porque persisten las complicaciones cardiológicas y metabólicas, con una peor calidad de vida. La causa exacta de la acromegalia todavía no se sabe, por lo que su aparición no se puede evitar. En cambio, sí se puede hacer un diagnóstico y un tratamiento precoces, además de mantener una vida saludable para evitar las complicaciones. Se ha demostrado que el control de la enfermedad reduce la presencia de complicaciones.

El paciente debe tener un papel activo en el manejo de la enfermedad, en estrecha colaboración con el experto endocrino que lo atiende.

7. Enlaces de interés

Asociación Española de Afectados por Acromegalia

www.tengoacromegalia.es
Contacto: tengoacromegalia@hotmail.com

Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades

Raras (CIBER-ER)
www.ciberer.es

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

www.enfermedades-raras.org

Orphanet (Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos)

www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search_Simple.php?Ing=ES&diseaseGroup=Acromegalia

Pituitary Society

www.pituitarysociety.org

Pituitary Network Association

www.pituitary.org
www.acromegaly.org

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

www.seen.es

Guía de
TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

07

Enfermedad de Cushing

FELICIA HANZU, MIREIA MORA

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Universidad de Barcelona,
Hospital Clínic, Barcelona

1. ¿Qué son el síndrome de Cushing y la enfermedad de Cushing?

El síndrome de Cushing es el conjunto de signos y síntomas debidos a un exceso de glucocorticoides (a menudo referidos como “cortisona” o “corticoides”). Puede deberse tanto a los tratamientos con corticoides a dosis muy altas o durante un tiempo prolongado (la llamada **forma exógena**) como a una producción excesiva por el propio cuerpo (**forma endógena**).

El síndrome de Cushing endógeno se produce porque las glándulas suprarrenales fabrican una cantidad excesiva de cortisol. Hay diversos tipos de procesos que pueden determinarlo.

- Producción de cortisol por lesiones suprarrenales no reguladas por corticotropina (ACTH), la hormona hipofisaria que estimula las glándulas suprarrenales en condiciones normales. Se trata de tumores, generalmente benignos, en una glándula suprarrenal o, más raramente, procesos que afectan a las dos suprarrenales (tumores múltiples o hiperplasias).
- Aumento de ACTH que determina una producción aumentada de cortisol por ambas glándulas suprarrenales. En la mayoría de los casos la fuente de ACTH es un tumor benigno (adenoma) de la hipófisis. Con mucha menor frecuencia se origina en tumores de otros órganos (por ejemplo, el pulmón); es el llamado síndrome de Cushing **ectópico**.

Dentro del conjunto del **síndrome de Cushing** se usa el término **enfermedad de Cushing** para designar su causa más frecuente, el tumor hipofisario que produce ACTH.

El síndrome de Cushing es una enfermedad rara. La distribución por sexo y por edad depende de la causa. La enfermedad de Cushing y los adenomas suprarrenales son mucho más frecuentes en mujeres y suele diagnosticarse entre los 25 y los 50 años de edad.

2. ¿Qué síntomas provoca el síndrome de Cushing?

El síndrome de Cushing se desarrolla de forma lenta y progresiva. El exceso crónico de cortisol tiene consecuencias en todo el organismo y da lugar a una serie de síntomas y signos que se resumen en la Tabla 1. El aumento del depósito de grasa –especialmente en la región abdominal (obesidad troncular), en la cara (cara de luna llena) y en el cuello (giba de búfalo)– suele aparecer precozmente,

a menudo acompañado de aumento de peso. También es frecuente la fragilidad de la piel y de los vasos superficiales; con pequeños golpes se forman morados (hematomas) y aparecen estrías de color vinoso, especialmente en el abdomen. Los músculos se debilitan, sobre todo en brazos y muslos. Puede perderse calcio de los huesos (osteoporosis) y producirse fracturas. En algunos casos puede aparecer acné y vello en zonas en las que previamente no había, como la frente o las mejillas, y en las mujeres suele alterarse la menstruación. También pueden darse cambios emocionales (irritabilidad, ansiedad o depresión), dificultad para la concentración y problemas con la memoria e insomnio. En los niños se produce retraso del crecimiento.

3. ¿Es fácil hacer el diagnóstico del síndrome de Cushing? ¿Qué pruebas me tendrán que hacer?

El diagnóstico puede retrasarse años debido a la lenta aparición de los síntomas y a que algunos de ellos (como la obesidad o los cambios metabólicos) son muy inespecíficos.

Tabla 1

Signos y síntomas sugestivos de síndrome de Cushing

Más sugestivos de síndrome de Cushing

- Plétora facial (cara redondeada y enrojecida)
- Atrofia cutánea en jóvenes
- Hematomas fáciles
- Debilidad muscular en hombros y cadera
- Estrías rojizas
- Disminución del crecimiento en los niños

Menos sugestivos de síndrome de Cushing (son muy habituales en muchas otras circunstancias)

- Obesidad o ganancia de peso
- Disminución del apetito sexual
- Alteraciones menstruales
- Hipertensión
- Hirsutismo (más vello en el cuerpo), calvicie
- Depresión/labilidad emocional
- Intolerancia a la glucosa o diabetes
- Osteoporosis, fracturas
- Cálculos renales
- Hinchazón de piernas
- Alteraciones de la coagulación
- Infecciones frecuentes

En primer lugar hay que descartar que exista o haya habido en el pasado un tratamiento con glucocorticoides, independiente de la forma de administración (oral, inyecciones, inhaladores, infiltraciones), que pueda producir todas estas alteraciones.

Posteriormente se deben hacer análisis para confirmar el exceso de fabricación de cortisol. Una vez confirmado, se debe estudiar cuál es su causa. Las analíticas de cortisol se hacen en sangre, orina y saliva. Los análisis en saliva permiten determinar el cortisol nocturno, ya que las muestras se pueden recoger fácilmente en casa, en el horario que se indique. Las pruebas en orina o en sangre pueden valorar la producción de cortisol en condiciones basales o después de administrar un corticoide muy potente, la dexametasona, que en condiciones normales debería frenar la producción del cortisol. Además, se tiene que medir el nivel de ACTH en sangre.

Ningún test es perfecto por sí solo, y en general es necesario combinar varias pruebas, y a veces repetir las al cabo de un tiempo. Es importante no realizar estos test en situación de estrés o de enfermedad aguda, ya que en esas condiciones es normal que el cortisol se encuentre aumentado. También puede estarlo en situaciones como la depresión, el consumo de alcohol, el embarazo, la anorexia nerviosa, etc. Por otro lado, en algunos pacientes con síndrome de Cushing, la secreción de cortisol es cíclica o muy leve. Por todos estos factores, en ocasiones el diagnóstico resulta muy complicado.

Para el diagnóstico del origen de la enfermedad se tiene en cuenta el nivel de ACTH en sangre. Si es bajo, se debe sospechar de que se trata de un adenoma suprarrenal y hay que hacer una prueba de imagen de abdomen: tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) de las suprarrenales. Si es normal o alto, se debe sospechar de una enfermedad de Cushing o un Cushing ectópico, y el diagnóstico es más complejo. Seguramente serán necesarias más pruebas hormonales (por ejemplo, un test de dexametasona con altas dosis) y en ocasiones, un cateterismo que permita medir la ACTH en las venas que drenan la sangre de la hipófisis (el llamado cateterismo de senos petrosos inferiores). La prueba de imagen habitual es la RM hipofisaria; sólo si se sospecha una forma ectópica se harán estudios de imagen del tórax o del abdomen para buscar posibles tumores (gammagrafía con análogos de somatostatina, TC o RM pulmonar y/o abdominal).

4. ¿Cuáles son los tratamientos disponibles actualmente?

En el síndrome de Cushing de causa externa (exógeno) por administración prolongada de corticoides, se recomienda interrumpir este tratamiento o reducir

las dosis todo lo posible, siempre que la enfermedad para la cual se ha recetado lo permita.

En el síndrome de Cushing de causa interna (endógeno) se emplean diversos tipos de tratamiento, incluyendo cirugía, radioterapia y medicamentos capaces de frenar la fabricación de cortisol y mejorar los síntomas. La causa de la enfermedad definirá el tipo de tratamiento que se utilice.

- **Enfermedad de Cushing (tumor hipofisario secretor de ACTH):** el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica del adenoma hipofisario por vía transesfenoidal (accediendo por la nariz; ver Capítulo 3, Tratamiento de los tumores hipofisarios: la cirugía). La curación definitiva se logra en el 50-80% de los casos; cuando la enfermedad persiste o reaparece posteriormente, se puede plantear una nueva cirugía, o bien la radioterapia hipofisaria, el tratamiento médico con fármacos o la adrenalectomía bilateral (la extirpación de las glándulas suprarrenales productoras del cortisol). En cada caso se tiene que estudiar cuidadosamente cuál es la opción más favorable de forma individualizada.
- **Síndrome de Cushing por adenoma suprarrenal:** el tratamiento de elección es la extirpación de la glándula o glándulas afectadas. En el adenoma suprarrenal, la adrenalectomía laparoscópica es curativa en el 100% de los casos. El tratamiento del carcinoma suprarrenal acostumbra a ser más complejo, y además de la cirugía suele requerir radioterapia y tratamientos con fármacos.
- **Síndrome de Cushing ectópico:** el tratamiento curativo consiste en extirpar el tumor secretor de ACTH. Cuando no es posible, se suele llevar a cabo tratamiento médico.

En todos los casos, mientras se espera la cirugía se realiza tratamiento médico para normalizar la secreción de cortisol y por lo tanto, controlar los síntomas. Los medicamentos más utilizados son ketoconazol y metopirona, pero también se pueden usar mitotane y, con menor frecuencia, los análogos de somatostatina. Todos estos tratamientos requieren un estricto control por parte del endocrinólogo, ya que al inhibir la fabricación de cortisol pueden desencadenar una insuficiencia suprarrenal.

5. ¿Cuánto tiempo tardaré en encontrarme mejor después del tratamiento?

Tanto la cirugía hipofisaria transesfenoidal como la cirugía suprarrenal laparoscópica se toleran bien, y el ingreso requerido suele ser en general muy

corto, de 48 horas. Sin embargo, la mejoría de los síntomas debidos al exceso de cortisol es gradual, con un proceso de adaptación a la nueva situación hormonal que requiere paciencia por parte de las personas afectadas durante un período de recuperación que puede llegar a ser prolongado.

Por otra parte, cuando la cirugía ha sido exitosa a menudo se produce una disminución excesiva de la fabricación de cortisol (insuficiencia suprarrenal), que debe ser tratada con la administración de glucocorticoides. Ello ocurre porque el tejido normal que secreta cortisol o que controla su secreción se ha quedado atrofico durante la enfermedad y necesita recuperar su función. En general, las necesidades de tratamiento sustitutivo con cortisol van disminuyendo de forma lenta durante los 6-12 meses siguientes, aunque esta fase de recuperación puede ser aún más prolongada.

Tras la curación del síndrome de Cushing, en algunas personas puede aparecer cansancio importante y dolores musculares y articulares debido a que durante la enfermedad el organismo se había acostumbrado a niveles altos de glucocorticoides.

De todos modos, en los casos en los que no se consigue la curación quirúrgica completa, la secreción de cortisol bajará, y por lo tanto también mejorarán los síntomas de la enfermedad y serán necesarias dosis más bajas de tratamiento médico.

En ocasiones, tras la cirugía o la radioterapia hipofisaria pueden aparecer otros déficits hormonales que requieran tratamiento sustitutivo. (ver Capítulo 10, Panhipopituitarismo).

6. ¿La recuperación es completa o me quedarán secuelas?

En el caso del síndrome de Cushing secundario al tratamiento con corticoides, los síntomas irán disminuyendo de forma progresiva en relación directa con la disminución o la finalización del tratamiento con corticoides.

En el caso del síndrome de Cushing interno, la recuperación depende de la causa y de que sea posible la extirpación completa del tumor.

En el caso del síndrome de Cushing por adenoma suprarrenal, la recuperación suele ser completa. La glándula suprarrenal restante suele ser suficiente para mantener una función completamente normal tras un periodo variable de recuperación.

En los casos de enfermedad de Cushing, la recuperación depende de la extirpación completa del adenoma hipofisario, del tamaño del mismo y del restablecimiento de la regulación normal de la hipófisis y las glándulas suprarrenales. En los casos en que se requiere reintervención o radioterapia hipofisaria, es habitual que se desarrollen déficits de hormonas hipofisarias.

En general, se puede decir que cuando los niveles de cortisol vuelven a la normalidad, la mayoría de síntomas remiten, aunque no siempre de forma total. Cabe destacar que a pesar de la curación, el hecho de haber tenido un síndrome de Cushing predispone a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, de diabetes y de descalcificación ósea. Por eso es importante seguir un régimen de vida saludable con una dieta equilibrada, hacer ejercicio regularmente, evitar hábitos tóxicos y realizar un seguimiento periódico con el endocrinólogo.

Es importante saber que el haber tenido un síndrome de Cushing no contraindica el tratamiento con corticoides a lo largo de la vida si se desarrollan enfermedades en las que estén recomendados.

7. Enlaces de interés

Registro europeo de Cushing

<http://www.lb.de/ercusyn/wEnglish/cushings/spain.php>

Contiene enlaces de interés a folletos informativos para los pacientes y para los profesionales

Información europea sobre las enfermedades raras

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

<http://www.seen.es/inicio.aspx>

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

www.enfermedades-raras.org

Guía de

TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

08

Prolactinoma

ROSA CÁMARA

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

1. ¿Qué son los prolactinomas?

Son los tumores hipofisarios funcionantes (productores de hormonas) más frecuentes y casi siempre son benignos (son adenomas, no carcinomas). Producen prolactina, una hormona que activa las mamas para producir leche (lactancia). A veces el prolactinoma se puede presentar como parte de un trastorno hereditario llamado neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), aunque en la mayoría de casos se desconoce su causa. Afectan unas cinco veces más a mujeres que a hombres y aparecen sobre todo en personas menores de 40 años; son muy poco frecuentes en niños.

Por lo menos la mitad de todos los prolactinomas son microadenomas (tamaño inferior a 1 cm). Los tumores más grandes (macroadenomas) son más comunes en los hombres.

2. ¿Cuáles son los síntomas de un prolactinoma?

Producen los mismos síntomas que cualquier otro tumor de la hipófisis (relacionados con el daño de estructuras vecinas y de la parte normal de la hipófisis), sumados a los debidos al aumento del nivel de prolactina. A veces no producen manifestaciones clínicas, especialmente en los hombres, mientras que en otros casos causan los síntomas que se recogen en la Tabla 1.

3. ¿Qué pruebas se necesitan hacer para diagnosticar un prolactinoma?

Si un médico sospecha que los síntomas del paciente se relacionan con un nivel alto de prolactina, la primera prueba que realiza es un análisis de sangre para comprobar el nivel de prolactina. Los tumores más grandes suelen tener los niveles de prolactina muy elevados. También puede ser necesario determinar los niveles de otras hormonas producidas por la hipófisis.

Si los análisis de sangre muestran que es probable la presencia de un prolactinoma, se puede diagnosticar observando la glándula hipofisaria en una imagen radiológica, preferiblemente en una resonancia magnética.

Además puede ser necesario solicitar un examen de la vista para determinar el campo de visión si se sospecha que el prolactinoma está presionando los nervios de los ojos.

Tabla 1

Síntomas de los prolactinomas

Mujeres	Hombres	Mujeres y hombres
<ul style="list-style-type: none">• Falta de la menstruación (amenorrea) sin relación con la menopausia, o menstruaciones irregulares• Flujo anormal de leche por la mama sin estar embarazada o lactando (galactorrea)• Sequedad vaginal y sofocos	<ul style="list-style-type: none">• Dificultad para tener erecciones• Aumento de tamaño de las mamas• Molestias mamarias	<ul style="list-style-type: none">• Problemas de fertilidad• Pérdida de masa ósea (al cabo de los años)• Disminución de deseo sexual• Si son tumores muy grandes:<ul style="list-style-type: none">- Dolor de cabeza (cefalea)- Problemas de visión por afectación del nervio de la visión- Niveles bajos de otras hormonas de la hipófisis

4. ¿Cuál es el tratamiento de los prolactinomas?

El tipo de tratamiento depende sobre todo del tamaño del tumor y de los síntomas que produzca. La mayoría responden bien a medicamentos (agonistas de la dopamina) que se administran en forma de pastillas. Este tratamiento es muy eficaz para normalizar los niveles de prolactina y reducir el tamaño tumoral. El fármaco más empleado es **cabergolina**, por su eficacia, por ser cómodo de tomar (por lo general, 2 días a la semana) y por producir pocos efectos indeseables. Otros medicamentos similares son **quinagolida** y **bromocriptina**. La cirugía sólo es necesaria si el prolactinoma no responde a la medicación, el paciente no puede tolerarla o hay síntomas graves, como empeoramiento repentino de la visión. La radioterapia se emplea si el prolactinoma no se controla o empeora después de tratarlo tanto con fármacos como con cirugía.

5. ¿Qué pruebas se tienen que hacer para el seguimiento del prolactinoma?

El pronóstico para los pacientes con prolactinomas suele ser muy bueno, ya que la mayoría responde bien a la medicación. No obstante, estos pacientes

requieren un seguimiento médico regular. La frecuencia de revisiones viene determinada fundamentalmente por la respuesta al tratamiento y el tamaño tumoral. Si los tumores son pequeños y se normaliza la prolactina, se pueden revisar sólo una vez al año con determinación de niveles de prolactina. Los tumores grandes precisan más revisiones y suele ser necesario repetir periódicamente el estudio radiológico y del campo visual.

Si se emplean dosis altas de cabergolina, a veces se solicita un ecocardiograma por la posible asociación entre enfermedad de válvulas cardíacas y dosis altas de cabergolina detectada en pacientes con enfermedad de Parkinson.

6. ¿Se puede curar el prolactinoma o necesito tratamiento de por vida?

Algunas personas precisan medicación durante toda su vida pero otras pueden dejar de tomarla, especialmente si los niveles de prolactina se mantienen normales y el tumor ha desaparecido en los estudios radiológicos con resonancia magnética hechos durante al menos dos años. Sin embargo, hay un riesgo de que el tumor pueda crecer y producir prolactina de nuevo, en especial si es grande. Por ello es necesario un seguimiento a largo plazo por parte de un endocrinólogo. Si los niveles de prolactina vuelven a aumentar o crece nuevamente el tumor, se reiniciará el tratamiento con agonistas de la dopamina.

Las mujeres con microadenomas (adenomas de menos de 1 cm) tampoco necesitan seguir tomando la medicación tras la menopausia, aunque precisan seguir revisiones después de suspender la medicación para ver la evolución de los niveles de prolactina.

7. ¿Cómo influye el prolactinoma en la fertilidad? ¿Qué tipo de anticoncepción se puede emplear?

A medida que se normaliza la prolactina, se reanuda la función de los ovarios y los testículos, recuperándose la fertilidad en la mayoría de casos. Esto puede producirse poco tiempo después de iniciarse el tratamiento. Por ello es conveniente emplear inicialmente algún método anticonceptivo, preferiblemente de barrera, para evitar la gestación hasta que no esté bien controlado el prolactinoma. Res-

pecto al uso de anticonceptivos hormonales (anticonceptivos orales, en parches o anillo vaginal), es posible su uso, pero conviene que la paciente lo consulte con su endocrinólogo para decidir lo más adecuado para cada situación.

Si una paciente desea quedar embarazada, se lo debe comunicar a su médico. Él le informará de los controles que se deben realizar a partir de ese momento y debe decidir si se puede suprimir el tratamiento con fármacos o mantener bromocriptina. Este medicamento es el recomendado en este periodo, porque es con el que se tiene más experiencia y se ha demostrado que no incide de forma negativa sobre la gestación. (Ver capítulo 11: Tumores hipofisarios en situaciones especiales: embarazo e infancia).

Guía de
TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

09

Otros tumores

NURIA VILARRASA

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Universitari de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

A. GONADOTROPINOMAS Y ADENOMAS TIROTROPOS

Existen adenomas hipofisarios productores de gonadotropinas (LH y FSH), llamados gonadotropinomas, y de tirotrópina (TSH), llamados tirotrópomas. Cada una de estas hormonas está formada por dos componentes o subunidades: la subunidad alfa es igual para las tres; en cambio, la subunidad beta es específica para cada una de ellas.

1. ¿Son frecuentes los gonadotropinomas?

Un 80-90% de los adenomas que aparentemente no producen hormonas son gonadotropinomas. Son más frecuentes en hombres mayores de 50 años. La mayoría no dan sintomatología porque producen y secretan hormonas de manera ineficiente. Las hormonas que secretan de mayor a menor frecuencia son: FSH, FSH-beta, subunidad alfa, LH y LH-beta. La subunidad alfa no es biológicamente activa y no produce síntomas, pero puede ser medida en sangre y ayudar al diagnóstico.

2. ¿Qué síntomas son característicos de estos tumores?

Estos tumores son difíciles de diagnosticar hasta que son lo suficientemente grandes como para causar síntomas por el efecto masa. Las presentaciones más frecuentes son las alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico y cefalea. También producen déficit de función hipofisaria por compresión de la glándula sana, siendo el más frecuente el hipogonadismo (disminución de la libido, disfunción eréctil, alteración de los ciclos menstruales). Raramente pueden cursar con síntomas debido a una excesiva producción de las hormonas sexuales, dando lugar a hiperestimulación ovárica y pubertad precoz.

3. ¿Son frecuentes los adenomas tirotrópos o tirotrópoma?

Son los adenomas de hipófisis funcionantes o productores de hormonas menos frecuentes (alrededor del 1%). Se presentan en la edad media de la vida.

4. ¿Cuándo debe sospecharse un adenoma tirotripo o tirotropinoma?

La secreción excesiva de TSH por el tumor estimula la glándula tiroides. El resultado es un aumento en la producción y secreción de hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), las cuales producen hipertiroidismo: pérdida de peso, nerviosismo, temblor, intolerancia al calor, palpitaciones, etc.). También puede estimularse el crecimiento del tiroides (bocio).

A veces secretan sólo una subunidad de la TSH (alfa o beta), que puede analizarse en sangre. Aproximadamente el 20-25% de estos tumores también producen otra u otras hormonas hipofisarias, predominantemente hormona de crecimiento o prolactina.

Es frecuente que los pacientes puedan tener únicamente síntomas relacionados con el efecto de masa del adenoma, que debido al retraso en el diagnóstico acostumbra a ser macroadenomas. Cuando su resección quirúrgica no es completa se puede utilizar análogos de somatostatina como tratamiento médico.

B. ADENOMAS NO FUNCIONANTES

5. ¿Existen adenomas que no producen hormonas?

Si, son los llamados adenomas no funcionantes o no secretores, que se caracterizan por no producir hormonas biológicamente activas. Pueden representar un 30-35% del total de adenomas. Normalmente se diagnostican cuando han alcanzado un tamaño superior a 1 cm (macroadenomas). En estos casos, los síntomas son cefalea, disminución de la producción hormonal normal por la compresión de la hipófisis sana y síntomas debidos a la compresión de otras estructuras vecinas, como el quiasma óptico, pudiendo ocasionar déficits visuales.

6. ¿Qué es un incidentaloma hipofisario?

Existen algunos adenomas que se descubren de manera incidental o casual al realizarse estudios radiológicos craneales por otros motivos. Acostumbran a

tener un tamaño inferior a 1 cm y a no producir síntomas. En series de autopsias se ha descrito que hasta un 10% de hombres y mujeres presentan incidentalomas hipofisarios no diagnosticados en vida. La mayoría de los incidentalomas no secretan hormonas y permanecen estables en el tiempo. En estos casos se recomienda una actitud conservadora y de observación mediante controles periódicos con resonancia magnética.

C. CRANEOFARINGIOMA

7. ¿Qué es un craneofaringioma?

Los craneofaringiomas son tumores sólidos o quísticos que derivan de la bolsa de Rathke, un resto embrionario diferente a los adenomas de hipófisis. La mayoría se encuentran dentro o por encima de la silla turca. Se estima que constituyen aproximadamente el 1-3 % de todos los tumores cerebrales en la población general y entre el 5-10% de los tumores cerebrales en los niños.

8. ¿Cuáles son los síntomas más frecuentes de presentación de los craneofaringiomas?

En niños es el retraso del crecimiento, mientras que en adultos, las alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico. Además, son comunes los déficits de las hormonas hipofisarias por daño directo o compresión de la hipófisis. Los déficits hormonales más frecuentes son GH (75% de los casos), FSH/LH (40%), TSH (25%) y ACTH (25%). La diabetes insípida es frecuente en estos tumores debido a la compresión del tallo hipofisario. La extensión del tumor hacia otras zonas cerebrales, como lóbulos frontales, hipotálamo, tálamo o sistema límbico, puede causar alteraciones neurocognitivas, como hiperfagia o aumento del apetito, apatía, déficit de memoria, etc.

9. ¿Tiene alguna característica especial por técnicas de imagen?

Un 60-80% de los craneofaringiomas presentan calcificaciones en la tomografía computarizada, característica que puede ayudar a su diagnóstico.

10. ¿Cuál es su tratamiento?

La resección quirúrgica es el tratamiento inicial. En caso de no haberse podido realizar una escisión completa, la radioterapia es especialmente útil en este tipo de tumores.

D. MENINGIOMA

11. ¿Es el meningioma un tumor frecuente?

Es el tumor primario más común del sistema nervioso central (15-20%). Es más frecuente en mujeres y su pico de edad se encuentra entre los 40 y los 60 años.

12. ¿Es benigno?

Es habitualmente un tumor benigno que se desarrolla en las meninges, membranas que cubren todo el sistema nervioso central. Algunos crecen cerca de la silla turca, causando alteraciones visuales y déficits hormonales por compresión.

En la resonancia magnética los meningiomas producen una señal más brillante y homogénea que los adenomas hipofisarios y, normalmente tienen componente por encima de la silla turca o “supraselar” y una zona más engrosada que es donde contacta con la duramadre (la más externa de las tres membranas que rodean el encéfalo y la médula espinal). Sin embargo, el diagnóstico definitivo lo dará el estudio por parte del patólogo de la pieza quirúrgica.

E. QUISTES HIPOFISARIOS

13. ¿Existen quistes en la hipófisis?

Si, los más frecuentes son los quistes de la bolsa de Rathke, que son benignos. La mayoría son pequeños (pocos milímetros) y se descubren de manera incidental gracias a una resonancia magnética, y en muchos casos sólo requieren control mediante esta técnica. Si los quistes son más grandes (1-2 cm), pueden causar dolor de cabeza, alteraciones visuales y déficits hipofisarios hormonales anteriores. Raramente pueden sangrar, causar apoplejía, romperse y provocar meningitis aséptica.

F. HIPOFISITIS

14. ¿Puede inflamarse la hipófisis?

Si, la hipofisitis es el nombre que recibe una inflamación de la glándula hipofisaria. La causa más frecuente es la infiltración de la glándula por linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) debido a un mecanismo autoinmune (hipofisitis linfocítica). La hipofisitis autoinmune acostumbra a ocurrir durante el embarazo o en el postparto, aunque también puede verse en mujeres en otras ocasiones y con menos frecuencia en hombres. En los últimos años ha aumentado su frecuencia, ya que algunos nuevos tratamientos contra el cáncer (como ipilimumab) pueden causarla. Se caracteriza por síntomas compresivos, como cefalea, déficits de hormonas hipofisarias, diabetes insípida o aumento de prolactina. Existen otras causas menos frecuentes de hipofisitis, como las granulomatosas, las xantomatosas y las secundarias a sarcoidosis o tuberculosis.

15. ¿Cual es el tratamiento de la hipofisitis?

El tratamiento incluye la sustitución del déficit funcional hipofisario y el empleo de corticoides, en general a dosis elevadas. El tratamiento quirúrgico se reserva para los casos sin mejoría de los síntomas con el tratamiento conservador.

16. ¿Existen tumores malignos en la hipófisis?

Algunos tumores malignos pueden crecer dentro o cerca de la silla turca e incluyen los tumores germinales, sarcomas, cordomas y linfomas. Existen también carcinomas pituitarios, aunque son muy poco frecuentes. Otros son metastásicos, es decir, llegan hasta la hipófisis procedentes de otros órganos.

Carcinomas pituitarios: son excepcionales y en general producen hormonas, sobre todo prolactina y ACTH. Los síntomas son similares a los de los adenomas productores de estas hormonas, sumados a síntomas relacionados con su crecimiento e invasión de estructuras vecinas, como el nervio óptico.

Metastásicos: un 1-2% de las masas hipofisarias corresponden a metástasis o diseminación de tumores de otras localizaciones, como cáncer de mama en mujeres y cáncer de pulmón en hombres. Pueden manifestarse con diabetes insípida, disfunción hipofisaria anterior, alteración de los campos visuales, dolor retroorbitario y oftalmoplejia (parálisis de los movimientos oculares).

Guía de

TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

10

Panhipopituitarismo

CRISTINA ÁLVAREZ

Unidad de Neuroendocrinología,
Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Universitario La Paz, Madrid

1. ¿Qué es el hipopituitarismo? ¿A qué se denomina panhipopituitarismo? ¿Qué es la diabetes insípida?

El **hipopituitarismo** es el cuadro clínico que se produce cuando existe disminución de una o más hormonas hipofisarias, lo que provoca una falta de función de la glándula que estimula la hormona deficitaria. Los síntomas dependen de la hormona que falta, de la intensidad de la deficiencia y de la velocidad con la que se instaura. Se denomina **panhipopituitarismo** a la falta de todas las hormonas producidas en la parte anterior de la hipófisis:

- hormona adrenocorticotropa (ACTH),
- hormona estimulante de la tiroides (TSH),
- hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH),
- hormona de crecimiento (GH),
- prolactina (su falta provoca fallo en la lactación).

En general, para que se produzca panhipopituitarismo debe haber una destrucción superior al 75% de la glándula hipofisaria. El tratamiento consiste en sustituir la hormona hipofisaria que falta (en el caso de la GH) o bien las hormonas que se fabrican en otras glándulas bajo el estímulo de la hipófisis (las hormonas tiroideas, suprarrenales, ováricas o testiculares). La prolactina no se sustituye. La **diabetes insípida** aparece cuando existe déficit de hormona antidiurética (ADH) producida en la parte posterior de la hipófisis; consiste en poliuria (más de tres litros de orina al día) con densidad baja y polidipsia (aumento de la ingesta de agua).

2. Insuficiencia suprarrenal secundaria ¿Cuáles son los síntomas? ¿Cómo se trata? ¿Qué situaciones requieren ajustes de la dosis? ¿Se puede llevar una vida normal? En caso de embarazo, ¿es necesario hacer cambios en el tratamiento?

La **insuficiencia suprarrenal secundaria** consiste en la falta de producción de cortisol en la suprarrenal por falta del estímulo por parte de la ACTH. Los síntomas más frecuentes son fatiga intensa, pérdida de apetito y de peso, náuseas, vómitos, debilidad muscular y depresión.

La insuficiencia suprarrenal secundaria se trata con hidrocortisona; en la mayoría de los casos la dosis total es de 15 a 30 mg al día repartida normalmente en dos o tres tomas. Con menos frecuencia se utiliza prednisona en una o dos tomas. En general, el inicio del tratamiento y su ajuste deberían ser llevados a cabo por un endocrinólogo. Las dosis deben regularse de forma individualizada y dependen del peso del individuo, de la presencia de otras enfermedades, de otros tratamientos hormonales o de otros tipos y de la respuesta clínica. Debe utilizarse la menor dosis posible que sea suficiente para evitar los síntomas. Como se trata de un tratamiento que no debe interrumpirse y que requiere ajustes es fundamental que el paciente tenga suficientes conocimientos para evitar omisiones de dosis y poder realizar ajustes en diversas situaciones, así como tener siempre disponible suficiente cantidad de medicación. Además, debe llevar un brazalete, chapa y/o tarjeta identificativa donde conste de forma clara que presenta «insuficiencia suprarrenal» que facilite su tratamiento adecuado en situación de emergencia.

El tratamiento sustitutivo adecuado no provoca aumento de peso, pero las dosis excesivas pueden producir incremento de peso y otros síntomas de exceso de cortisol. Puede ser importante en algunos casos vigilar los huesos para prevenir la osteoporosis.

En casos de fiebre, infección, vómitos o diarrea es necesario aumentar la dosis, (en general, se debe duplicar). También es necesario aumentarla en situaciones de estrés físico pero no de estrés psíquico. Cuando no sea posible tomar comprimidos, ya sea por problemas digestivos, por cirugía o por traumatismos, será necesario administrar hidrocortisona por vía intramuscular o intravenosa. Es muy importante que el paciente conozca estas circunstancias y sea capaz de realizar estas adaptaciones de la dosis. En caso de no conseguir un control adecuado o requerir aumentos de la dosis durante un tiempo prolongado, debería contactar con su médico.

En los casos de insuficiencia suprarrenal secundaria establecida, el tratamiento es diario y de por vida. Existen situaciones de insuficiencia suprarrenal transitoria: en el postoperatorio de tumores hipofisarios o debido a tratamientos prolongados con dosis altas de glucocorticoides. En estos casos su médico valorará la recuperación de la función suprarrenal y si es posible suspender el tratamiento. En general, con un tratamiento sustitutivo apropiado, con adecuados ajustes de dosis, se puede llevar una vida normal. Sin embargo pueden producirse alteraciones en la calidad de vida, especialmente cuando coexisten otras alteraciones asociadas. Las mujeres embarazadas con insuficiencia suprarrenal deben recibir tratamiento por parte de un equipo multidisciplinar integrado por un endocrinólogo, un obstetra y, en determinados casos, otros especialistas. El tratamiento con

glucocorticoides no se ha asociado ni con aborto ni con mayor presencia de malformaciones. Las indicaciones de cesárea son similares a las de las pacientes sin insuficiencia suprarrenal. La hidrocortisona es el tratamiento de elección. Durante el parto o la cesárea se administrarán dosis altas de hidrocortisona inyectable. A las 48 horas del parto generalmente pueden reanudarse las dosis habituales. No existe inconveniente para la lactancia, ya que menos del 0,5% de la hidrocortisona pasa a la leche.

3. ¿Cómo se trata el hipotiroidismo secundario? ¿Qué debo hacer si se me olvida o no puedo tomar una dosis? ¿Cómo se regula la dosis? ¿Durante el embarazo hay que hacer ajustes en la dosis? ¿Se puede dar de mamar tomando tiroxina?

El hipotiroidismo secundario consiste en la falta de producción de hormonas tiroideas debido a la deficiencia de TSH.

El tratamiento sustitutivo es la administración de tiroxina. La tiroxina debe tomarse a diario aproximadamente a la misma hora. Dado que distintos alimentos pueden interferir con su absorción, debe tomarse suficientemente separada de la ingesta: por ejemplo, tomarla en ayunas con agua y esperar al menos 30 minutos antes de ingerir cualquier alimento. También algunos fármacos de uso habitual, como los suplementos de calcio o hierro y los antiácidos, pueden alterar su absorción; es aconsejable que pasen al menos 4 horas entre su toma y la toma de tiroxina. Si se olvida la dosis matutina, puede tomarse en cualquier otro momento del día, siempre separada de los alimentos o de la toma de estos fármacos. Como la acción de la tiroxina es muy prolongada, la omisión ocasional de una dosis no supone ningún problema.

A diferencia de lo que ocurre en el hipotiroidismo primario, para el ajuste de la dosis de tiroxina no son útiles los valores de TSH, que serán bajos independientemente de la dosis utilizada. La dosis se regula mediante la determinación de tiroxina o T4 libre, que se debe mantener dentro de valores normales y por encima de 1 ng/dl. El día del análisis la dosis de tiroxina se debe tomar después de la extracción de sangre.

Durante el embarazo es necesario ajustar la dosis de tiroxina en base a los controles de T4 libre. Normalmente es necesario aumentarla; después de cada

ajuste de dosis se hará un nuevo análisis de control a las 4-6 semanas. Después del parto hay que volver a la dosis previa al embarazo y ajustar durante las 4-6 semanas posteriores.

Se puede dar de mamar tomando tiroxina independientemente de la dosis, ya que los niveles de tiroxina en la leche materna de las mujeres en tratamiento son similares a los que existen en las que tienen una función tiroidea normal.

4. Hipogonadismo hipogonadotropo (déficit de LH y FSH). ¿Cuál es el tratamiento en el caso de la mujer que no desea fertilidad? ¿Y en el caso del hombre? ¿Se puede conseguir fertilidad de forma espontánea? ¿Qué tratamiento hay que realizar si existe deseo de fertilidad? ¿Pueden dar de mamar las mujeres con hipogonadismo?

Se denomina **hipogonadismo hipogonadotropo** a la falta de función de las gónadas (ovario en la mujer y testículo en el hombre) que se produce por la deficiencia de dos hormonas hipofisarias: FSH y LH (gonadotropinas). En el caso del hombre, existe falta de formación de espermatozoides y de producción de testosterona, con infertilidad, disminución de la libido (deseo sexual), disfunción eréctil, disminución del vello y del desarrollo de genitales, y osteoporosis. En la mujer, la ausencia de función en el ovario condiciona falta de ovulación y de la producción de estrógenos y progesterona, con ausencia de reglas, infertilidad, sequedad vaginal y osteoporosis. Cuando esta deficiencia aparece en la infancia, no se produce pubertad ni desarrollo de los caracteres sexuales.

El tratamiento en la mujer antes de la menopausia y que no desea fertilidad consiste en sustituir estrógenos y progestágenos si tiene útero, y sólo estrógenos si no lo tiene. Normalmente se utilizan por vía oral preparados similares a la píldora anticonceptiva; también se pueden administrar los estrógenos a través de la piel (vía transdérmica).

En el caso del hombre que no desea fertilidad, se utiliza tratamiento sustitutivo con testosterona, que se administra a través de la piel en forma de geles o par-

ches, o bien inyectada intramuscular con una periodicidad variable dependiendo del tipo de preparado.

La fertilidad espontánea no es posible y hay que recurrir a la fertilización asistida. Tanto en el hombre como en la mujer se requiere tratamiento con gonadotropinas (FSH y LH) inyectadas de forma secuencial.

Las mujeres con hipogonadismo hipogonadotropo que consiguen embarazo pueden dar de mamar normalmente.

5. Déficit de GH en adultos, ¿cómo se lleva a cabo el tratamiento? ¿Qué posibles efectos secundarios tiene? ¿Existen problemas si se omite una o más dosis? ¿Se mantiene el tratamiento durante el embarazo y/o la lactancia?

La GH también se sustituye en los adultos con producción insuficiente de esta hormona, ya que, a pesar de lo que parece indicar su nombre, no sólo sirve para crecer. Cuando existe deficiencia de GH en la vida adulta, la composición corporal está alterada, con menor masa muscular y mayor cantidad de grasa; la capacidad para el ejercicio es menor, existe mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, puede disminuir la calidad de vida, y hay mayor tendencia a la osteoporosis. Los criterios de tratamiento han sido establecidos por diferentes comités asesores; la GH se indica en adultos menores de 60 a 65 años, pero puede mantenerse en edades más avanzadas.

La GH se inyecta por vía subcutánea en una dosis única por la noche. La dosis inicial se ajusta posteriormente según los niveles de IGF-1.

En general, cuando se utiliza la dosis adecuada los efectos secundarios son leves y transitorios. Los más frecuentes se deben a la retención de agua y sales –hinchazón, sensación de rigidez en las manos y síndrome del túnel carpiano– y pueden aparecer a los pocos días o semanas. Algunos pacientes también tienen dolores articulares. En los que tienen predisposición a la diabetes, debe realizarse un seguimiento estrecho. En algunos casos es necesario disminuir la dosis y ocasionalmente se debe suspender el tratamiento.

Aunque es aconsejable seguir regularmente el tratamiento, la omisión ocasional de una o más dosis no supone ningún problema y no requiere modificaciones en la dosis en los días siguientes.

En la actualidad no se sustituye GH durante el embarazo o la lactancia.

6. ¿Tiene algo que ver la diabetes insípida con la diabetes mellitus? ¿Cómo se trata? ¿Qué ocurre si se omite una o más dosis? ¿Existe riesgo de deshidratación cuando está alterado el mecanismo de la sed? ¿Se puede utilizar desmopresina durante el embarazo y/o la lactancia?

La **diabetes insípida** se caracteriza por una eliminación excesiva de orina (superior a tres litros diarios) muy diluida, provocada por la falta de acción de la ADH en el riñón. Aunque en ocasiones se debe a alteraciones en los riñones, aquí sólo nos referiremos a la que se produce por daño de la neurohipófisis.

No tiene nada que ver con la diabetes mellitus. La palabra *diabetes*, de origen griego, se refiere a la producción de una cantidad excesiva de orina. En la diabetes mellitus la orina es «dulce como la miel», en relación con la glucosa demasiado elevada en sangre, que ocasiona su eliminación por la orina; aquellos otros casos en los que la orina es muy diluida o «insípida» se deben a la falta de reabsorción de agua.

En las formas parciales leves, el mecanismo de la sed compensa las pérdidas con una mayor ingesta de agua y no es necesario el tratamiento. En cambio, sí lo será cuando exista deficiencia completa de ADH. Se administra desmopresina, una sustancia similar a la ADH pero con una acción más larga. Se utiliza por vía intranasal (inhalador), por vía oral, por vía sublingual y en circunstancias especiales se inyecta por vía subcutánea. Es aconsejable que los pacientes lleven un brazalete, una chapa o una tarjeta en la que se indique que padecen una diabetes insípida, para prevenir la deshidratación en situaciones de emergencia en las que les sea imposible beber.

Cuando una persona con diabetes insípida y mecanismo de la sed normal omite una o más dosis, orinará más cantidad (poliuria) y lo compensará bebiendo más agua (polidipsia). En cambio, cuando el mecanismo de la sed está alterado o cuando cualquier circunstancia impide la ingesta de líquidos, puede haber riesgo de deshidratación si se omiten dosis.

La desmopresina se puede utilizar durante el embarazo y la lactancia.

Guía de
TUMORES
HIPOFISARIOS

Para pacientes

capítulo

11

Tumores hipofisarios en situaciones especiales: embarazo e infancia

EVA VENEGAS, EMILIO GARCÍA, ALFONSO SOTO

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Durante el embarazo, el manejo de los tumores hipofisarios puede ser complejo, y debe hacerlo un equipo multidisciplinario con experiencia en este campo.

1. ¿Cómo afecta el tumor y su tratamiento al embarazo?

Los tumores hipofisarios pueden ser no funcionantes. En ese caso no suelen tener tratamiento médico y sólo pueden afectar al embarazo por su cercanía con el quiasma óptico, produciendo en algunos casos un déficit visual en la embarazada, o bien porque causen el fallo de una o más hormonas hipofisarias (hipopituitarismo). Los ajustes del tratamiento sustitutivo de estos déficits se detallan en el capítulo 10, Panhipopituitarismo.

Los tumores hipofisarios funcionantes, además de lo descrito para los no funcionantes, pueden producir problemas derivados de la producción hormonal excesiva que presenten.

Los **prolactinomas** no producen clínica derivada del aumento de prolactina una vez la paciente está embarazada, y el tratamiento con bromocriptina no afecta al embarazo.

Los **somatotropinomas** (tumores productores de hormona de crecimiento, GH) pueden producir efectos debidos al exceso de GH, como diabetes gestacional en la madre. Respecto a los tratamientos específicos para estos tumores, no hay datos sobre su efecto sobre el embarazo, por lo que en general no se recomiendan.

Los **corticotropinomas** (tumores productores de hormona adrenocorticotropa, ACTH) pueden producir en la embarazada síntomas de exceso de cortisol, hipertensión arterial y diabetes gestacional. Los tratamientos que se usan para este tipo de tumores no están autorizados en el embarazo.

2. ¿Cómo afecta el embarazo al tumor?

En condiciones normales, durante el embarazo se producen cambios hormonales que llevan al crecimiento de la hipófisis sana hasta incluso el doble de su tamaño. En casos de tumores cercanos al quiasma óptico, esto podría dar como resultado una afectación visual, y de ahí la importancia de planificar los embarazos. Los tumores hipofisarios más estudiados durante el embarazo son los **prolactinomas**. Los que son menores de 10 mm (microprolactinomas) muy raramente (1,5%) pueden crecer y dar afectación visual, mientras que los mayores de

10 mm (macroprolactinomas) pueden crecer y dar afectación visual en hasta un 15% de los casos. En los microprolactinomas no se suele poner tratamiento con fármacos durante el embarazo; en cambio, en los macroprolactinomas se debe valorar en cada caso si mantenerlos o retirarlos al conocer la gestación. No parece que los tumores productores de GH crezcan durante el embarazo, y hay muy poca información con respecto a los productores de ACTH.

3. ¿Puedo quedarme embarazada con un tumor hipofisario?

La respuesta dependerá de su caso concreto. El embarazo estará o no desaconsejado según el tipo de tumor.

En los **tumores no funcionantes**, depende del tamaño. La gestación suele autorizarse si el tumor es menor de 10 mm y se encuentra lejos del quiasma. Si se trata de tumores mayores o cercanos al quiasma, se recomienda cirugía previa a quedar embarazada.

Respecto a los tumores funcionantes, depende del tipo. Las pacientes que presentan un **microprolactinoma** pueden quedar gestantes bajo control médico. Si el embarazo es planificado, se recomienda cambiar cabergolina (el tratamiento más empleado) por bromocriptina. En general se suspende la medicación una vez que se conoce la gestación. Si la paciente presenta un **macroprolactinoma**, también se puede autorizar la gestación si no es de gran tamaño y está lejos de quiasma, pero se recomienda un mayor tiempo de seguimiento previo, y en muchos de estos casos se mantendrá el tratamiento con bromocriptina durante todo el embarazo. Si en cualquier momento una paciente embarazada con un prolactinoma y sin tratamiento tiene afectación visual, se tratará con bromocriptina como primera medida. En las pacientes con **tumores productores de GH** se recomienda intervenirlos y curarlos previo a la cirugía; sin embargo, en situaciones excepcionales, si no ha sido posible curarlo quirúrgicamente, queda un resto de tumor pequeño y está en tratamiento con análogos de la somatostatina, se puede suspender su administración y permitir la gestación con control médico. No se recomienda el embarazo en las pacientes con **tumores productores de ACTH**.

4. ¿Puedo operarme embarazada?

Sí, pero no es lo recomendable. Sólo se plantea cuando el tumor se diagnostica durante el mismo embarazo y hay afectación visual, o es un adenoma productor de ACTH con mucha sintomatología. También puede ser necesario si un tumor

conocido presenta durante el embarazo un crecimiento que afecta a la visión, y que en el caso de los prolactinomas no responda a tratamiento con bromocriptina. Si se debe intervenir, el mejor momento es el segundo trimestre de la gestación.

5. ¿Hay riesgo para el bebé? ¿Puedo lactar?

En los prolactinomas, independientemente de su tamaño, no hay riesgo para el bebé por el aumento de prolactina ni por la administración de bromocriptina en caso de que sea necesario.

En caso de pacientes con acromegalia, no hay riesgo para el bebé, ya que la hormona de crecimiento elevada en la madre no pasa la barrera placentaria. El tratamiento de estos tumores con análogos de la somatostatina no se recomienda de forma general, ya que se desconocen los posibles riesgos para el bebé. En tumores productores de TSH (hormona estimulante de la tiroides) y ACTH no se recomienda la gestación, ya que los riesgos para el bebé se desconocen, y podrían ser elevados.

En caso de tumores hipofisarios no funcionantes no hay riesgo para el bebé. La lactancia no está contraindicada en los tumores no funcionantes ni en los prolactinomas incluso aunque estén en tratamiento con bromocriptina. Tampoco está contraindicada en los tumores productores de hormona de crecimiento, y el tratamiento con octreótida es de muy bajo riesgo.

Respecto a los tumores productores de cortisol, el tratamiento con ketoconazol puede utilizarse durante la lactancia.

En caso de dudas, puede consultarse la pagina www.e-lactancia.org/.

LA INFANCIA

6. ¿Por qué se producen los tumores hipofisarios en los niños? ¿Pueden aparecer en otros hermanos?

Los tumores hipofisarios se originan sin que se conozcan sus causas. Tampoco hay ningún factor conocido que justifique el hecho de que a veces aparezcan

en edades tan tempranas como la infancia o la adolescencia, salvo en los casos hereditarios, que sí suelen aparecer antes.

Por lo general son esporádicos, es decir, no se heredan. Sin embargo, en una minoría de casos pueden ser hereditarios y forman parte de síndromes de causa genética. Un síndrome conocido como AIP predispone exclusivamente a tumores hipofisarios; la neoplasia endócrina múltiple tipo 1, o MEN-1, puede incluir además otros tumores endócrinos, y el complejo de Carney predispone a tumores en glándulas y en otros órganos, como el corazón y los nervios periféricos. Estos síndromes se heredan con un patrón dominante, que implica una probabilidad del 50% de que el hijo o el hermano de un paciente esté también afecto.

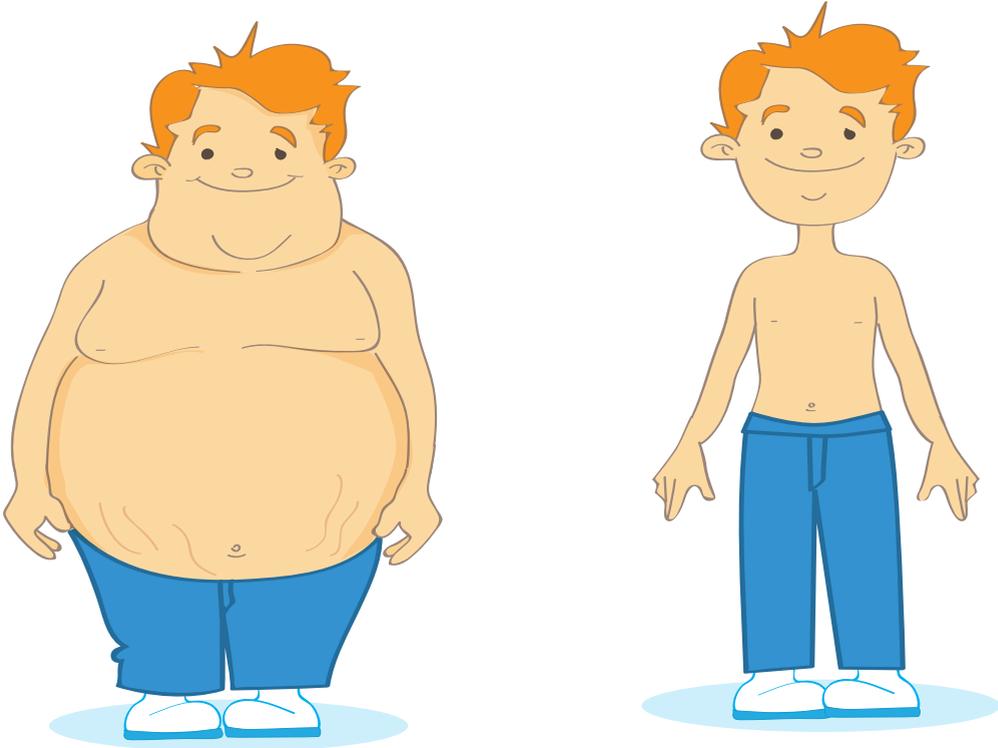
7. ¿Cuáles son los primeros síntomas a consultar para diagnosticar precozmente?

Los tumores funcionantes (productores de alguna hormona) darán síntomas rápidamente, incluso en niños muy pequeños, excepto en el caso de los adenomas productores de prolactina o de gonadotropinas, que en la infancia no dan clínica. El prolactinoma en un adolescente ya desarrollado producirá los mismos síntomas que en el adulto, mientras que no tendrá expresión en niños pequeños; en la etapa peripuberal retrasará el inicio de la pubertad o interrumpirá o enlentecerá su curso. En niñas sin desarrollo mamario no se producirá galactorrea (secreción de leche). El tumor productor de ACTH producirá la enfermedad de Cushing con los mismos síntomas y signos que en el adulto (Figura 1); algo muy característico de la infancia será el enlentecimiento del crecimiento, que, acompañado de aumento de peso, pondrá sobre la pista del problema. El tumor secretor de GH producirá gigantismo, con aumento del crecimiento, sobre todo de las manos, los pies y la mandíbula (Figura 2). El tumor secretor de TSH, muy raro en niños, acelerará la velocidad de crecimiento, además de dar los síntomas de exceso de hormonas tiroideas característicos que se observan en los adultos.

Los tumores no funcionantes, así como los funcionantes de mayor tamaño, pueden producir síntomas de déficit hormonal al comprimir la glándula hipofisaria (más frecuentemente retraso del crecimiento y del desarrollo puberal, y más raramente falta de apetito, frío, mareos, mal rendimiento escolar y físico, astenia y adormecimiento) y síntomas por compresión de estructuras vecinas tales como beber y orinar mucho (diabetes insípida por afectación de neurohipófisis), así como alteraciones visuales (disminución del campo visual, de la motilidad ocular o de los párpados, visión doble, protusión del globo ocular) y neurológicas (dolor de cabeza inicialmente y más adelante vómitos en escopetazo y disminución del nivel de consciencia).

Figura 1

Niño de 11 años con enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario productor de ACTH). A la izquierda, en la primera consulta, con obesidad troncular y facial («cara de luna llena»), estrías rojizas en la piel y coloración pletórica. A la derecha, aspecto normalizado 9 meses después de la extirpación del tumor



8. ¿Qué consecuencias tienen los tumores hipofisarios sobre el crecimiento y el desarrollo en los niños? ¿Son estas consecuencias reversibles?

Los tumores productores de GH y de TSH aceleran la velocidad de crecimiento, que se normaliza con el tratamiento. En el primer caso conduce a una talla alta

Figura 2

Niño de 13 años con gigantismo (adenoma hipofisario productor de GH): talla alta respecto a sus familiares, crecimiento exagerado de manos y pies, y cara tosca



en la vida adulta, mientras que en el segundo la talla final será normal porque también se acelera el cierre de los cartílagos de crecimiento. Los tumores productores de prolactina y ACTH (enfermedad de Cushing) enlentecen el crecimiento y el desarrollo puberal; estos efectos son reversibles y una vez tratado el tumor el niño tendrá una fase de crecimiento recuperador que normalizará la talla y el desarrollo puberal (salvo que se produzcan déficits hormonales secundarios, descritos a continuación).

Sean funcionantes o no, si los tumores crecen y comprimen la hipófisis o bien si la glándula se daña con alguno de los tratamientos, puede producirse un déficit

de hormonas hipofisarias; entre otros síntomas, determinará enlentecimiento, o incluso detención total del crecimiento y del desarrollo puberal. Estos síntomas no mejorarán hasta que se inicie el tratamiento sustitutivo con GH o con hormonas sexuales, respectivamente, con el que se conseguirá una talla adulta y un grado de desarrollo puberal normales.

9. ¿Cómo se tratan los tumores hipofisarios y qué consecuencias puede tener este tratamiento sobre la salud futura?

El tratamiento en la infancia no difiere con respecto al del adulto, si bien no se suele utilizar radioterapia en niños menores de 8 años. Por otra parte, es excepcional encontrar estos tumores en niños tan pequeños.

Tanto la cirugía como la radioterapia pueden producir déficits de las hormonas hipofisarias, la primera de forma inmediata y la segunda al cabo de los meses o años. Hay que controlar los niveles hormonales periódicamente y suministrar las hormonas deficitarias. Con los tratamientos sustitutivos los niños pueden recuperar el déficit de GH y crecer normalmente (inyecciones subcutáneas diarias); de hormonas sexuales (pinchazos intramusculares el hombre y parches o pastillas la mujer), con las que pueden realizar el desarrollo puberal completamente y prepararse para ser padres en el futuro; de hormona antidiurética (administrada por pastillas o inhalador nasal), y de hormonas corticoideas y tiroideas (ambas por pastillas diarias). Cumpliendo adecuadamente los tratamientos pueden llevar una vida normal y mantener un buen estado de salud.

10. ¿Puede reaparecer el tumor en el futuro?

Todos los tumores hipofisarios, funcionantes o no, pueden volver a aparecer tras una aparente curación. Incluso en los casos de éxito del tratamiento hay que seguir revisiones médicas de por vida ante la posibilidad de una recaída, que se puede detectar por pruebas analíticas, por revisión de campo visual o por resonancia magnética. La frecuencia de las revisiones la indicará el endocrinólogo de acuerdo con el tipo de lesión y los tratamientos que haya recibido.

