

11213 1  
22



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTGACION  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**"DIAGNOSTICO, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS ADENOMAS  
HIPOFISIARIOS SECRETORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO"**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL DR.**

**DR. HUMBERTO ALEJANDRO SALAZAR ZARAGOZA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN**

**ENDOCRINOLOGIA.**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ**

**FEBRERO 2003**



**ISSSTE**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



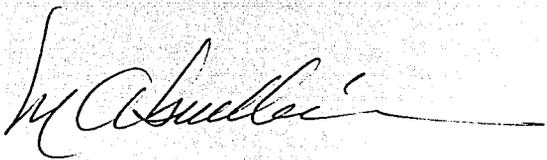
**DR. MAURICIO DI SILVIO**

**SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANA E INVESTIGACION**



**DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA**



**DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ**

**ASESOR DE TESIS**



**DR. HUMBERTO ALEJANDRO SALAZAR ZARAGOZA**

**MEDICO RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGIA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Dedicada a mis Padres:**

**Alberto y Cecilia, por su infinito apoyo.**

**Agradezco a mis Profesores:**

**Dr. Miguel Angel Guillén González  
Profesor Titular del Curso y Jefe del Servicio.**

**Dra. Alma Vergara López, Profesor Adjunto.**

**Dra. Evangelina Valdes Guerrero, Profesor  
Invitado.**

**Dr. Irineo Escudero Licona, Profesor Invitado.**

**Al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre  
donde se me dio la oportunidad de formarme  
como Médico Endocrinólogo.**

México D.F. Febrero 2004

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Introducción.....1

Material y Métodos.....4

Resultados.....5

Discusión.....10

Conclusión.....12

Bibliografía.....12

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Introducción

### Acromegalia

La acromegalia es una enfermedad clínica y metabólica causada por la hipersecreción de la hormona del crecimiento (GH) desde un adenoma hipofisario. La acromegalia es una enfermedad crónica insidiosa, asociada con un hipercrecimiento de los tejidos óseo y blando. La mayoría de los pacientes experimentan un aumento en el tamaño de las manos, pies y cabeza, ensanchamiento del maxilar inferior, agrandamiento de la lengua y endurecimiento de los rasgos faciales. Muchos órganos se agrandan, incluyendo el hígado y los riñones. Los síntomas clínicos comunes incluyen dolor de cabeza, sudoración excesiva, fatiga, parestesia, debilidad, dolor de articulaciones y aumento de peso<sup>1</sup>. Los pacientes también pueden presentar osteoartritis, síndrome del túnel carpiano, anormalidades visuales, apnea del sueño o desórdenes reproductivos<sup>2</sup>. Los pacientes muestran típicamente una combinación de signos y síntomas; pocos pacientes, de haber alguno, presentan todos los síntomas.

La hipersecreción de la hormona del crecimiento (GH) tiene como resultado niveles elevados del factor de crecimiento 1 similar a insulina (IGF-I). El IGF-I en plasma es el principal responsable de la mayoría de los síntomas clínicos de la acromegalia, y puede estar elevado aún en pacientes con una enfermedad mínimamente activa<sup>3</sup>. Mientras que la presencia física de la masa tumoral causa alguna morbilidad, los efectos de los niveles elevados de la hormona del crecimiento y de IGF-I contribuyen a un aumento de 2-3 veces en la mortalidad<sup>4</sup>. La muerte prematura es resultado de complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias, trastornos metabólicos como diabetes mellitus, y una predisposición a cáncer gastrointestinal.<sup>1</sup> Los datos epidemiológicos han demostrado hasta ahora que el nivel de secreción de la hormona del crecimiento está asociado con un aumento en la tasa de mortalidad y morbilidad. De hecho, los pacientes

acromegálicos que alcanzan niveles de la hormona del crecimiento de  $<2.5$  ng/ml han mostrado que se acercan a una tasa de supervivencia igual a la de la población normal de igual edad<sup>5</sup>.

Las metas de la terapia son erradicar el tumor, suprimir la secreción de la hormona del crecimiento, normalizar los niveles de IGF-I y preservar la función normal de la hipófisis<sup>1,4</sup>.

Se recomienda la resección quirúrgica transesfenoidal para la mayoría de los pacientes con microadenomas<sup>6</sup> bien localizados (diámetro de 10 mm o menos). La cirugía tiene la ventaja de producir una respuesta terapéutica rápida. Las concentraciones de la hormona del crecimiento pueden reducirse al nivel normal en horas y puede mejorar el agrandamiento del tejido blando, aún antes de que el paciente sea dado de alta del hospital. Los pacientes con macroadenomas con crecimiento invasivo (diámetro de más de 10 mm) normalmente tienen un pronóstico más pobre después de la resección quirúrgica, con una cura quirúrgica (definida como hormona del crecimiento suprimida a  $<2.5$   $\mu\text{g/L}$ ) típicamente menor a 50%, particularmente en aquellos con extensión supraselar<sup>4, 6</sup>. Un estudio citó índices de cura quirúrgica de 61% en pacientes con microadenomas, pero solamente de 23% en pacientes con macroadenomas.<sup>7</sup> El índice de cura quirúrgica general está probablemente más cerca de 20-40% cuando se usan criterios más estrictos de  $<2.5$   $\mu\text{g/L}$  y de normalización de IGF-I<sup>1,3</sup>. Los efectos secundarios de la cirugía incluyen complicaciones locales (fuga del líquido cefalorraquídeo, aracnoiditis), diabetes insípida permanente, y falla hipofisaria.<sup>4</sup> De los pacientes definidos como "curados", muchos continuarán mostrando niveles elevados de la hormona del crecimiento cuando se repiten las pruebas uno o más años después de la cirugía.<sup>8, 9, 10</sup>

Aunque la radiación se ha considerado como terapia de segunda línea después de la cirugía, una publicación reciente sugirió que la radioterapia es inefectiva para normalizar el IGF-I en pacientes acromegálicos<sup>3</sup>. Aún cuando la radiación es efectiva, se requieren más de dos años antes de que se note

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

una disminución en la hormona del crecimiento, y hasta 20 años para que 90% de los pacientes logren niveles de la hormona del crecimiento de  $<5.0 \mu\text{g/L}$ <sup>4</sup>. La irradiación tiene como resultado hipopituitarismo en más de 50% de los pacientes<sup>4</sup>, y rara vez puede resultar en alteraciones visuales, desarrollo de malignidades cerebrales secundarias, necrosis o daño cerebral<sup>11</sup>.

La terapia médica se emplea para lograr una supresión rápida de la secreción de la hormona del crecimiento después de una remoción incompleta del tumor, ya sea como adyuvante para la radioterapia como terapia de segunda línea después de la cirugía, o como una alternativa para la cirugía e irradiación en pacientes que no son candidatos para estos procedimientos.

El fármaco más ampliamente utilizado para este propósito es el acetato de octreotido, un análogo sintético de la somatostatina de acción prolongada (vida promedio de 80-100 minutos) que se usó inicialmente para tratar la acromegalia a mediados de los 80s. Estudios subsecuentes han demostrado la efectividad del Octreótide para el tratamiento de pacientes con acromegalia, con niveles de la hormona del crecimiento que disminuyen a  $<5.0 \mu\text{g/L}$  en 65% de los pacientes y a  $<2.0 \mu\text{g/L}$  en 40% de los pacientes. Además, el IGF-I se normalizó en aproximadamente 60% de los casos<sup>12, 13</sup>. A diferencia de la somatostatina, el Octreótide inhibe a la hormona del crecimiento, preferencialmente sobre insulina, y su administración no es seguida de un rebote de hipersecreción de la hormona. El Octreótide bien tolerado. Los principales efectos secundarios encontrados con la administración son locales y gastrointestinales, y sobretodo el hecho de requerir de al menos 2 aplicaciones diarias, vía subcutánea. Existe actualmente una presentación de Liberación lenta y repetida (LAR), aplicada vía intramuscular, u con una frecuencia mensual, se recomienda una dosis promedio de 20mg IM. De manera interesante, se registró una disminución del adenoma en más del 20% en 12 de 14 pacientes tratados con Octreótide LAR, que habían sido tratados anteriormente con inyecciones s.c. de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Octreótide, y en 11 de 18 pacientes que recibieron Octreótide LAR después del fracaso de la cirugía<sup>14</sup>.

En el presente estudio, evaluaremos cual es el pronóstico en relación al diagnóstico y tratamiento de los adenomas hipofisarios secretores de hormona de crecimiento, que se presentan al Servicio de Endocrinología del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

### **Material y Métodos:**

Se realizó una revisión sistemática de los expedientes de pacientes que se presentaron al Servicio en un periodo de 5 años comprendido entre 1998 y Septiembre del 2003.

Se eligieron para este estudio pacientes previamente tratados en otras Unidades Médicas ó pacientes recién diagnosticados, con acromegalia activa documentada bioquímicamente.

Se definió como Microadenoma aquellas lesiones con un diámetro menor a 10 mm, y Macroadenomas cuando fuera mayor de los 10 mm.

El criterio de curación se estableció, al presentarse ausencia de supresión del nadir de hormona de crecimiento a  $< 1$  ng/ml, después de una Carga de glucosa oral de 75 grs<sup>15</sup>.

Con el propósito de facilitar la Investigación se estableció una base de datos que incluye la siguiente información: Edad actual del paciente, edad de inicio del cuadro clínico, tamaño del tumor, tratamientos específicos y compromiso a otras líneas hipofisarias, evaluación de campos visuales y la presencia de enfermedades asociadas como Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial.

Los resultados se expresan en forma gráfica para facilitar su descripción.

Se excluyeron pacientes egresados del Servicio y que no se contó con expediente clínico y pacientes que no han recibido tratamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Resultados.

Se seleccionaron 80 pacientes durante el periodo de revisión, 38 hombres (47.5%) y 42 mujeres (52.50%), la edad promedio de los hombres a la fecha de corte fue de  $48.97 \pm 12.62$  años y en el caso de las mujeres de  $50.36 \pm 10.85$  años.

La edad de presentación del cuadro clínico en el caso de los hombres fue de  $36.64 \pm 11.27$  años, y para las mujeres fue de  $38.57 \pm 11.27$  años.

Respecto a la edad de inicio de tratamiento que prácticamente coincide con la de diagnóstico y fue de  $41.83 \pm 12.97$  años para los hombres y de  $43.39 \pm 10.86$  años en las mujeres. Los datos se resumen en la tabla 1.

Sexo	Hombres	Mujeres
Inicio del cuadro clínico ( años )	$36.64 \pm 11.27$	$38.57 \pm 11.27$
Edad al Diagnóstico ( años )	$41.83 \pm 12.97$	$43.39 \pm 10.86$
Edad Actual ( años )	$48.97 \pm 12.62$	$50.36 \pm 10.85$

Tabla 1

Respecto al tamaño del tumor, los macroadenomas representaron el 66.25% (53 casos) en comparación con los microadenomas 33.75 % (27 casos).

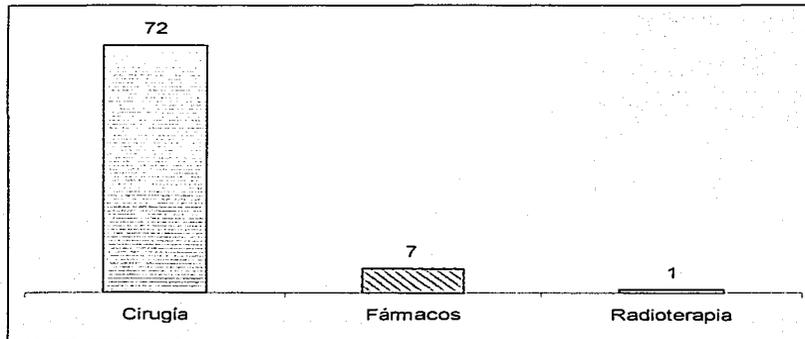
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los pacientes con adenoma secretor de hormona de crecimiento a pesar de tener un origen monoclonal, puede presentarse simultáneamente hipersecreción de prolactina como se observó en 12 pacientes (15%).

El compromiso de campos visuales de forma permanente, se reportó en 17 pacientes (21.25%).

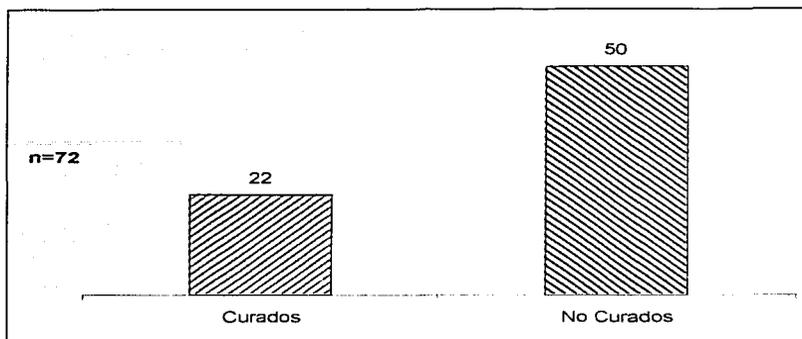
La cirugía continúa siendo el tratamiento de primera elección y se efectuó en 72 pacientes (90%) y el abordaje Transesfenoidal se realizó en la mayoría de los pacientes. Figura 1.

Los pacientes sometidos a un solo evento quirúrgico son 48 y representan el 66.66 %, y los que se han requerido dos, tres y cuarto evento han sido, 21(29.16%), 2 (2.77%) y 1(1.25%) respectivamente.



**Figura 1. Tipos de tratamientos empleados de forma inicial en todos los pacientes con Acromegalia.**

En cuanto al éxito de curación, se reporta en 22 pacientes (27.5%) y corresponde a 14 con macroadenoma (26.41%) y 8 (29.62%) con microadenoma.



**Figura 2. Número de pacientes con criterios de curación independientemente del tipo de tratamiento recibido.**

La curación según el tipo de tratamiento se presentó en 7 pacientes que sólo fueron operados en una ocasión.

La radioterapia, considerada como tratamiento de segunda línea se empleó en 36 pacientes (45%), en 33 pacientes fue aplicada de forma convencional con una dosis promedio de 50Gy. fraccionada en 25 sesiones y en 3 casos mediante estereotáxia.

En cuanto a la terapia farmacológica, que se considera como terapia de tercera línea en los pacientes que no han alcanzado la curación, consistió en el uso de análogos de somatostatina en 23 pacientes, de los cuales 17 reciben Octreotide de liberación lenta. Tres pacientes reciben análogo de dopamina (bromocriptina).

La concentración de hormona de crecimiento previa al inicio de Octreotide de liberación lenta se reporta en promedio de 21.52 ng/ml y después de un mes de tratamiento de 2.28ng/ml. Previo a su uso se realizó en los pacientes una Prueba de Supresión con carga de glucosa y posteriormente una Prueba de supresión con una dosis de 100 mcg de Octreotide subcutáneo, el promedio de los resultados de ambas pruebas se observan en la figura 3 y 4.

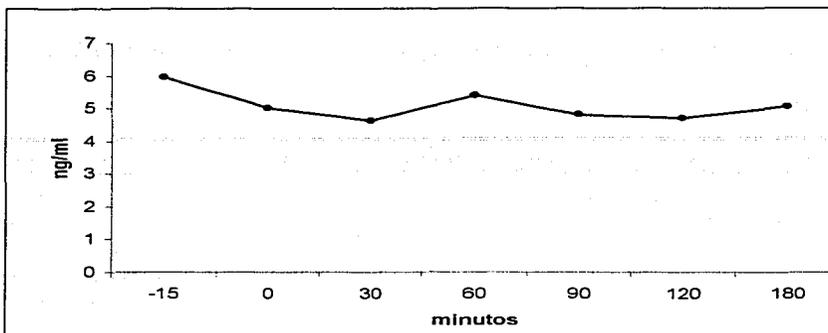


Figura 3. Curva de Supresión de Hormona de Crecimiento con Carga de 75 g glucosa oral en los pacientes no curados antes del inicio de Terapia con Octreótide.

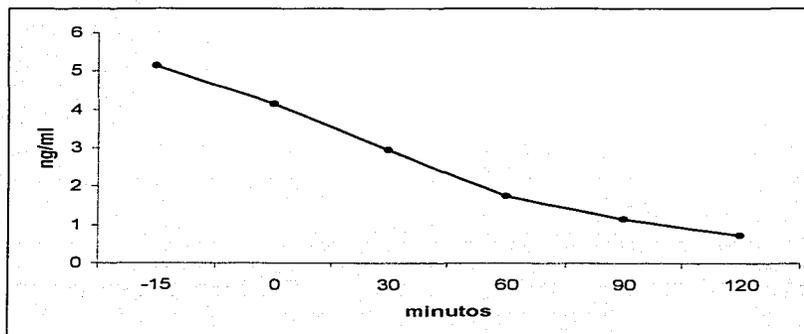
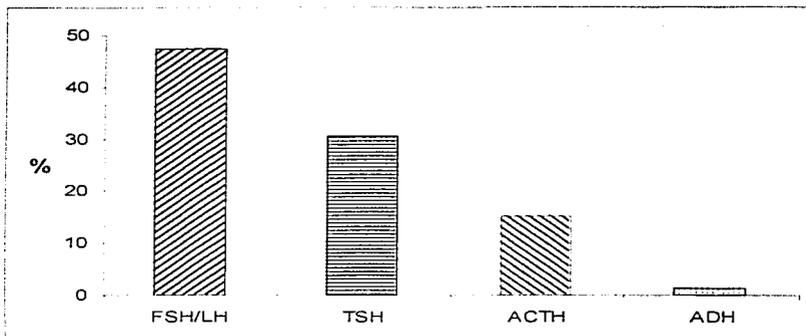


Figura 4. Curva de Supresión de Hormona de Crecimiento con Monodosis subcutánea de 100 mcg. de Octreótide.

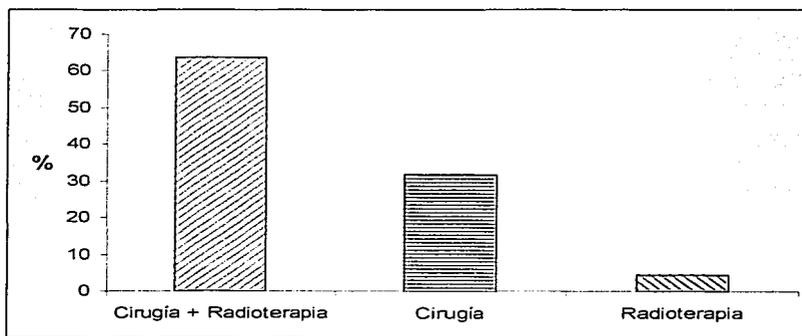
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En cuanto a la falla del resto de líneas hipofisiarias, después del tratamiento quirúrgico se encontró falla de una línea en 32 pacientes, 12 pacientes tienen afección de dos, y los 8 restantes en 3 líneas.

La línea más afectada fue el gonadotropo en 47.22%, el tirotrópico 30.55%, corticotropo 15.27% y sólo un paciente (1.38%) con Diabetes Insípida permanente. Figura 5.

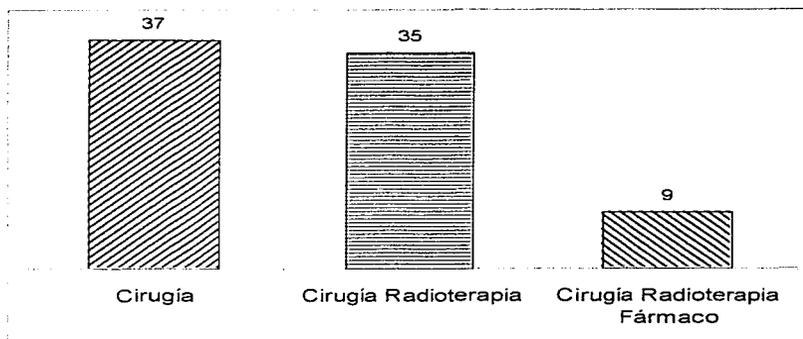


**Figura 5. Porcentaje de compromiso a líneas hipofisiarias, después del tratamiento Quirúrgico y Radioterápico.**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 6. Porcentaje de eficacia del tratamiento empleado en los pacientes curados.**



**Fig. 7 Tipo de tratamiento único ó combinado que han recibido los pacientes.**

## Discusión.

A pesar del avance en los estudios diagnósticos, la Acromegalia continúa siendo una enfermedad de instauración lenta, el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la fecha del diagnóstico, en promedio se reporta de 5 años esto no significa que se realizó un diagnóstico más oportuno, sino que el paciente refiere el inicio de su cuadro clínico, cuando sus manifestaciones son mas severas. En comparación con la literatura el tiempo de evolución de la enfermedad es de 10 años<sup>16</sup>.

Observamos una mayor frecuencia de macroadenomas, sin embargo la curación se ha reportado mayor cuando se trata de microadenomas. La tasa de curación, en general, se reporta en la literatura en valores de 55% cuando se considera la supresión del nadir de hormona de crecimiento a menos de 1 ng/ml<sup>17</sup>, en nuestro Centro este valor alcanza el 27.5%, sin embargo debemos tomar con reserva este valor, dado que no todos los pacientes se

logran mantener en vigilancia en el servicio y el nadir de Hormona de Crecimiento que consideramos es menor de 1ng/ml.

En una serie se reporta una tasa de curación del 18% cuando se considero un nadir <5 ng/ml, y en relación al tamaño del tumor, la curación se presentó en 39% de los microadenomas y 12% de los macroadenomas, sin embargo otras series con valores de nadir de < 2 ng/ml reportan del 52 al 61%<sup>17</sup>.

De los pacientes curados el 31.81% se obtuvo mediante una sola intervención quirúrgica, el 63.63 % con el tratamiento combinado de cirugía y radioterapia y el 4.54% mediante radioterapia únicamente. Figura 6.

El compromiso de otras líneas hipofisarias corresponde principalmente a la deficiencia del gonadotropo, que se ha reportado hasta en 50% de los pacientes con Acromegalia, el hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal secundaria se reporta en la literatura hasta en un 20 %<sup>18</sup>, que se correlacionan con nuestros resultados.

El objetivo de emplear tratamiento farmacológico para abatir los niveles de Hormona a menos de 2.5 ng/ml, se ha logrado adecuadamente mediante el empleo de Octreótide de Liberación lenta sin embargo aun no existe suficientes datos para establecerse como tratamiento de primera línea, además de que implica un mayor costo y no esta libre de efectos secundarios, sobretodo gastrointestinales.

El termino "curación" debe emplearse con reserva, actualmente se utiliza una escala de evaluación de tratamiento de los pacientes con acromegalia y se define, como controlados a aquellos pacientes que presentan supresión del nadir de hormona de crecimiento a menos de 1 ng/ml y sus niveles de IGF-1 son normales para su edad y sexo, y sobretodo que no debe tener síntomas de actividad.

En cuanto al paciente inadecuadamente controlado, no presenta síntomas clínicos de actividad, sin embargo no ha alcanzado la supresión del nadir de hormona de crecimiento y sus niveles de IGF-1 son elevados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Y por ultimo el paciente pobremente controlado, muestra actividad clínica y bioquímica<sup>19</sup>.

En cuanto a la presencia de enfermedades relacionadas a la acromegalia se reporto Diabetes Mellitus en 17 pacientes (21.25%), Hipertensión Arterial en 18 pacientes (22.5%), Intolerancia a los carbohidratos en 7.5 %. A una pacientes se le diagnóstico Linfoma no Hodgkin, y un paciente falleció por Carcinoma de la vía biliar.

### **Conclusión.**

La cirugía como tratamiento único se empleo en 37 pacientes (51.38%), y fue el tratamiento más utilizado, la radioterapia sólo se empleo como tratamiento único en una paciente, y la combinación radioterapia y cirugía se empleo en 35 pacientes (48.6%), así también el triple tratamiento de cirugía, radioterapia y Octreótide se empleo en 9 pacientes (12.5%). Fig. 7

Actualmente la meta de tratamiento debe ser normalizar los niveles de IGF-1 con el propósito de disminuir la mortalidad de pacientes acromegálicos que esta dada por las complicaciones cardiovasculares que se reporta hasta un 60%<sup>19</sup>, actualmente contamos en nuestra unidad con determinaciones de IGF-1 por lo que en la medida de lo posible clasificaremos el nivel de actividad de la enfermedad e implementar medidas terapéuticas más oportunas.

Así también debemos ampliar el uso de Octreótide LAR, para disminuir la masa tumoral antes del tratamiento quirúrgico con el propósito de incrementar el éxito del tratamiento quirúrgico.

### **Bibliografía.**

TECIC CON  
FALLA DE ORIGEN

1. Melmed S. Disorders of the Anterior Pituitary and Hypothalamus. In: Braunwald E, et al. Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York 2001: McGraw Hill Inc. 2045-2049.
2. Nabarro JDN. Acromegaly. Clin Endocrinol. 1987; 26:481-512.
3. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, et al. Pituitary Irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol 1997; 82:3187-3191.
4. Acromegaly Therapy Consensus Development Panel. Consensus statement: benefits versus risks of medical therapy for acromegaly. Am J Med 1994; 97:468-473.
5. Bates, AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. Q J Med. 1993; 86:293-299.
6. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1998. 83:2646-2651.
7. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. Endocrinol 1996; 45:407-413.
8. Barkan AL. Acromegaly: diagnosis and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 1989; 18: 277-310.
9. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ. Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. Ann Intern Med. 1992; 117:719-726.
10. Fahlbusch R, Honegger J, Schott W, Buchfelder M. Results of surgery in acromegaly. In: Wass JAH, ed. Treating acromegaly. Bristol, UK. Journal of Endocrinology Ltd; 1994:49-54.
11. Jones A. Complications of radiotherapy for acromegaly. In: Wass JAH, ed. Treating acromegaly. Bristol, UK. Journal of Endocrinology Ltd; 1994:115-125.
12. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. Octreotide treatment of acromegaly: a randomized, multicenter study. Ann Intern Med. 1992;117:711-718.
13. Newman B, Melmed S, Snyder PJ, et al. Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients – a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:2768-2775.
14. Lancranjan I, Bruns C, Grass P, et al. Sandostatin LAR: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. Metabolism 1996; 8(suppl 1):67-71.
15. Giustina a et al. Criteria for cure of Acromegaly: A consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85:526-529.
16. Alexander L et al. Epidemiology of Acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol 1980, 12:71-79.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

17. Meimed S et Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Larsen et al. Eds. William's Textbook of Endocrinology. Philadelphia 2003.Saunders Inc. 177-279.
18. Drange MR et al. Pituitary Tumor Registry: a novel clinical resource. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85:168-174.
19. Ben-Shlomo A et Meimed S. Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 2001, 30:565-583.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN