

11227
201. 431



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Centro Hospitalario "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE ACROMEGALICO ESTUDIO RETROSPECTIVO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. ALFONSO R. MONTES DE OCA SANCHEZ



Mexico, D. F.

1985

FALL DE ORIGEN



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 está 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.

I N D I C E

INTRODUCCION	I
GENERALIDADES	1
FISIOPATOGENIA	3
HORMONA DE CRECIMIENTO, CARACTERISTICAS .	5
TUMORES HIPOFISIARIOS, GENERALIDADES. . .	7
CUADRO CLINICO	9
DIAGNOSTICO	14
TRATAMIENTO	15
OBJETIVO, JUSTIFICACION	
MATERIAL Y METODO.	27
RESULTADOS	32
DISCUSION	47
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFIA	50

INTRODUCCION.

Los tumores hipofisarios ocupan el 10% de los tumores intracraneales, el adenoma productor de hormona de crecimiento es el segundo en importancia después del prolactinoma.

El tratamiento de este tipo de adenomas en el caso del productor de hormona de crecimiento tiene que ser oportuno y eficaz, debido a que la acromegalia es una enfermedad sistémica y debilitante que acorta la vida del paciente.

En la actualidad son tres las alternativas terapéuticas con que se cuenta : hipofisectomía transesfenoidal, tratamiento médico con bromocriptina y la radioterapia ya sea la convencional o la administrada con protones.

Ninguno de los tratamientos se excluyen, todo lo contrario se complementan.

En el presente trabajo se hace una revisión sobre el tema, siendo el punto central el tratamiento del paciente acromegálico; se revisan 21 expedientes de pacientes acromegálicos.

ACROMEGALIA GENERALIDADES

La acromegalia es una enfermedad sistémica, de lenta evolución, intermitente o rápida, que reduce la sobrevivencia en los pacientes no tratados o tratados tardíamente(1). Es causada por el exceso circulante de hormona de crecimiento (HC), también llamada somatotrofina. La exposición prolongada a la hormona determinará en el adulto-acromegalia y en el joven gigantismo. Esta hormona se produce por las células acidófilas de la adenohipófisis.

El exceso de HC o hipersomatotropismo se define como la elevación de HC por arriba de 10ng/100ml, la determinación sérica de la hormona se realiza desde 1962 por medio del método de radioinmunoensayo.

Antes de concluir que el exceso de hormona de crecimiento es originado por un adenoma hipofisario, es menester descartar las siguientes patologías (hipersomatotropismo funcional); deficiencia nutricional grave, diabetes sacarina descontrolada, hepatopatía y nefropatía crónica y rara vez retraso del crecimiento (29).

Esta enfermedad ocurre tanto en hombres como mujeres, a menudo aparece entre la segunda y quinta década de la vida. La extensión y curso de la enfermedad no siempre está en relación a los niveles séricos de hormona de crecimiento y de somatomedina.

Las manifestaciones clínicas y las alteraciones físicas de la enfermedad están determinadas por la excesiva producción de hormona de crecimiento y la combina-

ción del efecto de masa que provoca el tumor hipofisario. La función hipofisaria a menudo se encuentra comprometida, los síntomas por crecimientos intraselares son los mismos para cualquier tipo de lesión.

El comportamiento de los tumores secretores de HC es en extremo variable si se dejan sin tratamiento, la mayor parte invadirá el resto de la hipófisis, crecerán hacia arriba comprimiendo el quiasma óptico o el hipotálamo o hacia el seno esfenoidal; sin embargo algunos permanecerán inactivos. Por otro lado el exceso de hormona de crecimiento condicionará deterioro de las funciones orgánicas diversas que reducen la sobrevida (1,29).

La falta manifiesta de correlación entre las concentraciones plasmáticas de HC y los estigmas de la enfermedad han producido errores de apreciación (29). A menudo los clínicos no toman en cuenta la influencia importante de la duración del hipersomatotropismo.

Las manifestaciones clínicas del crecimiento patológico son acumulativas, de modo que puede haber hipersomatotropismo grave de duración breve con acromegalia menos notable que en caso de hipersomatotropismo leve de acción prolongada (29).

La HC tiene muchas acciones metabólicas y tisulares que son numerosas para enumerar por el momento, pero los efectos fisiológicos más importantes son: retención de sodio, potasio, fósforo, cloruros, fosfato, nitrógeno, determina crecimiento de los tejidos blandos, tejido óseo (5,12) y de la gluconeogénesis (27).

La mayor parte de las funciones son mediadas por hormonas secundarias llamadas, somatomedinas. El papel de estas substancias en los efectos metabólicos y sobre los tejidos blandos son inciertos, (29, 15).

FISIOPATOGENIA

(15, 27, 29) Existen evidencias de desordenes en el control hipotalámico o falta de respuesta en esos pacientes, Ver.: liberación anormal de hormona de crecimiento -- después de una estimulación con TRH y LHRH, y el aumento paradójico de HC después de la administración de glucosa. Estas anomalías en el control de la HC, más el hecho que la acromegalia puede aparecer antes que un adenoma hipofisario pueda ser demostrado, ha sugerido que los tumores hipofisarios secretores de hormona de crecimiento pueden ser resultado de estimulación hipotalámica. Sin embargo el microadenoma sin crecimiento de la silla turca puede causar acromegalia.

La hormona de crecimiento al igual que la prolactina, carece de un mecanismo de retroalimentación negativo relacionado con un órgano blanco específico que ayude a regular su secreción, pero en cierta medida la glucemia cumple este propósito.

La principal influencia reguladora esta representada por un factor liberador de hormona de crecimiento (GHRF) de origen hipotalámico, que al ser liberado a través del sistema porta de la hipófisis estimula a los somatotrofos de la adenohipofisis, produciendo liberación de hormona de crecimiento.

Parece existir cierto grado de retroalimentación negativa entre la HC y el GHRF; ciertos niveles de hormona de crecimiento suprimen la secreción de GHRF o estimulan la secreción hipotalámica de un factor inhibidor de la HC (GHRF-IF), llamado somatostatina (24, 25) que actúa directamente a nivel hipofisiario suprimiendo la secreción de la hormona de crecimiento.

Como ocurre con los demás sistemas hormonales hipotalámico-hipofisiario, éste se encuentra bajo la influencia reguladora de sustancias neurotransmisoras de los centros superiores, siendo las más importantes: dopamina, norepinefrina y la serotonina.

Durante mucho tiempo este síndrome clínico que se produce como resultado de una secreción excesiva de HC fué vinculado a la presencia de un adenoma hipofisiario, por lo general un tumor eosinófilo de la antigua clasificación. Sin embargo se ha determinado que el 30% de estos tumores son en realidad cromóforos.

Como podría esperarse, existe actualmente controversia en cuanto a si el adenoma se origina de novo o como resultado de algún trastorno en los mecanismos de neurotransmisión o en los de regulación hipotalámica; dando lugar a la secreción excesiva de GHRF o a una secreción disminuida de GHRF-IF.

El hecho que la secreción de hormona de crecimiento no sea totalmente autónoma en algunos pacientes (se suprime con glucosa; aumenta con la hipoglucemia) y el éxito transitorio en la reducción de los niveles de dicha -

hormona con antagonistas de los neurotransmisores, favorecen una etiología neurotransmisor-hipotalámica.

Por otro lado, la respuesta no sostenida a los fármacos utilizados como única forma de tratamiento, y la remisión prolongada observada en muchos pacientes tras la ablación selectiva del tumor, apoyan la teoría de una fuente hipofisaria primaria.

Probablemente lo correcto sea una combinación de ambas teorías; en la fase temprana de la enfermedad los trastornos en los mecanismos de regulación hipotalámica desempeñarían el papel principal, y en la fase tardía predominaría la secreción autónoma tumoral.

HORMONA DE CRECIMIENTO CARACTERISTICAS

La hormona de crecimiento es un polipéptido secretado por el lóbulo anterior de la hipófisis, estimula el crecimiento en la mayoría de los tejidos y mitosis celular, su estructura fué establecida en 1970 en que se logró purificar; desde 1962 se determina en plasma por radioinmunoensayo.

Consta de 191 aminoácidos, con dos puentes disulfuro, con peso molecular de 21 500, es sintetizada por ciertas células acidófilas de la hipófisis, existen otras células acidófilas productoras de prolactina.

Su regulación es afectada por varios factores fisiológicos, que se cree parte de ellos ejerce su fun --

ción por medio de factores estimulantes e inhibidores -- del hipotálamo. El factor estimulador GHRF, que es un po lipéptido que actúa en los somatótrofos acidófilos, no - ha sido aislado.

En la eminencia media se ha detectado un factor-inhibidor , llamado somatostatina (24,25) la cual al actuar sobre los somatótrofos bloquea su liberación (HC) - sin interferir con la síntesis de la misma (HC), la soma tostatina tiene otro efecto extrahipofisiario sobre el - páncreas.

Los diferentes estímulos que liberan HC en general son : hipoglucemia, descenso de ácidos libres, amino-ácidos tales como arginina, histidina, fenilalanina, comidas con proteínas abundantes, prostaglandinas, estrógenos AMP-cíclico, trauma quirúrgico, situaciones de tensión, y durante el sueño normal hay liberación de pulsos de hormona de crecimiento.

La HC circula en forma de polipéptido intacto , - en casi todos los adultos los niveles séricos son inferiores de 3ng/ml , la vida media es de 20-25 minutos. Los sitios de metabolismo e inactivación son: hígado y riñón.

La hormona de crecimiento actúa por medio de un mediador llamado somatomedina, que es una substancia producida por el hígado, de la cual existen 3 tipos: A, B, C. El tipo B algunos no la consideran mediadora de la función. La somatomedina estimula la producción de DNA, RNA proteínas, retención de nitrógeno, captación de aminoácidos celulares y crecimiento celular.

La vida media de la somatomedina es de 3-4 horas.

Su acción sobre las proteínas es anabólica, tiende a condicionar un balance nitrogenado positivo, desciende de los aminoácidos circulantes, favorece la síntesis de DNA, RNA, disminuye la urea plasmática y urinaria, tiene acción lipolítica aumentando la circulación de ácidos grasos para obtener energía.

La acción sobre las grasas es a partir de la hidrólisis de los triglicéridos formando ácidos grasos; llegando a producir cetosis, esto determina ahorro de glucosa y de proteínas.

En cuanto a los carbohidratos reduce el catabolismo de las proteínas, aumenta la concentración de glucógeno intracelular a partir del ahorro de glucosa, altera la tolerancia de la glucosa impidiendo su captación celular condicionando así hiperinsulinismo. De no existir equilibrio entre la glucosa e insulina se provoca diabetes mellitus (23).

TUMORES HIPOFISIARIOS GENERALIDADES

Los tumores hipofisarios representan el 10% de los tumores intracraneales. De los tumores llamados funcionantes el productor de hormona de crecimiento es el segundo en importancia después del prolactinoma.

La adenohipofisis esta formada por los siguientes tipos de células: somatotrofas, lactotrofas, tirotrofas, gona

dotrofas, corticotrofas-lipotrofas y por último las células no secretoras llamadas cromóforas, las cuales no se tñen con las coloraciones llamadas histológicas.(29).

Estas células cromóforas con microscopia electrónica se ha observado contienen un número variable de gránulos secretores. Es probable que muchas células sean de granuladas, muchas de ellas lactotrofas.

El estudio actual de los adenomas hipofisarios se basa en las técnicas de microscopia electrónica, histoquímica, inmunofluorescencia, técnicas que superan en mucho a las anteriormente empleadas y que se basaban en el empleo de tinciones histológicas ácido-base. Las células con estas tinciones se clasificaban como células basófilas, acidófilas y cromóforas.

No obstante las nuevas técnicas de investigación aún se continua reportando los estudios histopatológicos en base a las tinciones histológicas básicas.

El adenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento que acompaña al acromegalico o al gigantismo con frecuencia son microadenomas que producen invasión local. Hasta el 20% de los tumores son mixtos de somatotrofa y lactotrofa, juzgar por la inmunocoloración de los dos tipos celulares por separado. A menudo se ha demostrado que una misma célula contiene dos hormonas.

Los tipos celulares inicialmente referidos, se agrupan en 5 unidades funcionales prácticamente independientes.

El adenoma cromóforo es considerado el más común

constituye el 35% de los adenomas hipofisarios, afecta por igual a hombres y mujeres, se presenta en todas las edades, predomina en un 73% entre los 20 y 50 años; sus gránulos se clasifican mejor con microscopia electrónica.

Los adenomas acidófilos constituyen el 10-14% de los tumores hipofisarios, a pesar de que el 37-49% de las células hipofisarias sean acidófilas. El sexo y la edad son igual que el anterior. Las células del tumor acidófilo contienen el mismo gránulo de secreción que la célula lactotrofa y somatotrofa, aunque por microscopia electrónica se evidencia mayor variabilidad de tamaño y aspecto, crecen más lentamente que el adenoma cromóforo.

CUADRO CLINICO ACROMEGALICO

La sintomatología del paciente acromegálico depende de dos aspectos: la determinada por el exceso de hormona de crecimiento y la condicionada por el efecto de masa del adenoma hipofisario.

El enfermo acudirá por notar cambios en sus rasgos faciales o corporales en general al paso de los años. Los síntomas determinados por la afección ósea son los siguientes: artralgias, artritis que puede progresar a la artropatía degenerativa, osteoporosis, afección de columna vertebral que puede condicionar compresión de las raíces nerviosas, proliferación osteofítica vertebral, rigidez de cuello, debilidad de extremidades inferiores, dolor toráci

co, tórax en tonel, engrosamiento de la bóveda craneal, -- compresión del nervio mediano, acentuación de rebordes -- óseos.

Crecimiento de manos y pies, rasgos faciales toscos mandíbula crecida, macroglosia, glándulas salivales crecidas, nariz crecida, espacios dentarios aumentados, tireomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, páncreas crecido, cardiomegalia, riñones crecidos.

Alteraciones dérmicas: la HG condiciona edema intersticial que cede a las pocas horas de disminuida la -- hormona de crecimiento, hay colagenización de la dermis.

El aumento de la tasa metabólica se manifiesta -- por intolerancia al calor, hiperhidrosis, piel sebacea.

Hay intolerancia a la glucosa en el 50% de los -- casos, pero solo el 10% desarrollará diabetes mellitus, mucho tiene que ver en ellos la predisposición genética. El 25% de pacientes con edad avanzada cursan con glucosuria polidipsia, polifagia.

Las mujeres pueden cursar con hirsutismo. Los pa -- cientes presentan además cambios en la tonalidad de la -- voz condicionada por el crecimiento del cartilago larin -- geo, molusco fibromata en el 25% de los casos, acantosis -- nigra, labilidad emocional, el 20% presenta acropares -- tias, neuropatía periférica (determinada quizás por -- proliferación fibrosa perineural y endoneural, es particu -- laramente grave sin tratamiento, gran parte de la debili -- dad se debe a ello), vértigo.

La astenia, adinamia, fatiga, letargia, amenorrea y --

disminución de la libido probablemente son consecuencia de algunos factores tales como: efecto metabólico de la hormona de crecimiento, neuropatía, y grados variables de hipofituitarismo. Puede haber galactorrea y enfermedad endocrina múltiple.

La cardiomegalia se observa universalmente en ausencia de manifestaciones funcionales. Pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva durante la quinta-sexta década de la vida (las fibras miocárdicas aumentan de tamaño con separación de las mismas por fibrosis intersticial.

El 25-50% de los casos presentarán hipertensión arterial, desconociéndose su patogenia, pero puede estar relacionada en parte a la retención de sodio inducida -- por la hormona de crecimiento, estos pacientes cursan con renina plasmática baja. Los problemas cardíacos tienden a ocurrir después de la cuarta década de la vida y pueden manifestarse como: enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad cardíaca coronaria aterosclerótica, cardiomegalia aislada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular.

Las manifestaciones tumorales locales son iguales para todos los tumores y dependen de la dirección en que se extienda el tumor. Inicialmente el tumor queda confinado dentro de la silla turca por el diafragma fibroso, el crecimiento determina presión sobre las paredes formando una silla llamada, abalonada. Amenudo existe depresión del piso hacia el seno esfenoidal; es difícil reco-

nocer pequeños agrandamientos de la silla.

Es precoz la pérdida de la vista por compresión de los nervios ópticos, el crecimiento del tumor condiciona compresión además del quiasma óptico. El arco arterial anterior del círculo de Willis que recubre los nervios ópticos constituye una banda constrictora no distensible -- contra la cual son comprimidos dichos nervios, impidiendo el desplazamiento continuo. La mayoría de los tumores sobresalen entre los brazos de los nervios ópticos y ejercen compresión sobre las caras inferoexternas de los nervios, este tipo de compresión hace que la pérdida del campo visual se localice primeramente en el cuadrante temporal superior, es posible que no sea apreciable al principio cuando se transforma en hemianopsia.

Esta compresión condiciona escotomas, pérdida de la visión en los campos nasales y finalmente ceguera total, la anisocoria se presenta cuando hay déficit visual en un ojo. Es importante la vigilancia del campo visual -- sobre todo cuando se administra radioterapia.

La cefalalgia es común en un tercio de los pacientes y probablemente sea secundaria a la tracción del -- diafragma y estructuras dures vecinas a las paredes de los vasos sanguíneos y a la mucosa del seno esfenoidal. La cefalea amenudo se acompaña de náuseas y vómito.

La afección de los pares craneales a excepción -- del primer par, es rara (17% de los tumores cromóforos) -- a pesar de la proximidad de los nervios craneales III, IV, V a toda tumoración supraselar que se extiende hacia --

arriba, la afección más común es la que corresponde al -- tercer par craneal.

Se puede comprometer el olfatorio y provocar alteraciones olfatorias, al infiltrar el hipotálamo condicio na trastornos del apetito, del sueño y de la regulación de la temperatura, a veces convulsiones del tipo uncinado algunas de las alteraciones de la adenohipófisis se deben a la infiltración del hipotálamo.

Puede suceder apoplejia hipofisiaria por trombo sis o hemorragia. El crecimiento tumoral condiciona alte raciones en el resto de la función hormonal hipofisiaria, el tejido sano se comprime y se altera su función, los -- síntomas se presentan cuando se destruye las 3/4 partes de la hipófisis.

El hipogonadismo se presenta en el 69% de los -- hombres y en el 3% de las mujeres y es el signo más pre-- cog de hipopituitarismo. En el caso de tumores muy grandes disminuye la excreción de los 17 cetos y los 17 hidroxii-- esteroides .

Los tumores no tratados alteran la neurofisiolo-- gía del metabolismo del agua, condicionando diabetes insípida en el 10% de los casos . Después de la hipofisecto-- mia es frecuente se presente en forma transitoria o perma nente diabetes insípida.

Otros aspectos del paciente acromegálico; se de-- tecta bocio en una cuarta parte, la función de tiroides y de suprarrenales usualmente se mantienen normales, casi -- todas las mujeres desarrollan irregularidades menstruales.

**DIAGNOSTICO
LABORATORIO Y GABINETE**

Determinación sérica de hormona de crecimiento, - perfil hormonal completo, pruebas de estimulación con TRH, LHRH, carga de glucosa, determinación de sodio sérico, potasio, fósforo, cloruros, calcio, glucosa, determinación de electrolitos urinarios. Estudio neuroftalmológico.

Serie de cráneo : aumento del seno frontal, crecimiento de la silla turca, Rx de manos con proliferación ósea en forma de ensanchamiento cortical y aparición de penachos corticales.

Tomografía lineal de silla: Identifica crecimiento inferior del tumor, podemos apreciar las siguientes imágenes: silla abalorada, doble fondo, ensanchamiento de la silla, erosión de las paredes. Los siguientes son los diámetros normales: profundidad 12mm, transversal 15mm, con una superficie de menos de 130mm^2 .

Tomografía axial computarizada: (9, 13, 19) algunos tumores son isodensos con el LCR y no podran diferenciarse de la cisterna supraselar. La densidad homogénea menor que la del tejido cerebral sugiere silla vacía o quiste hipofisario. La mayor parte de los tumores hipofisarios se ven mejor después de la inyección de medio de contraste.

La pneumocisternotomografía delimita extensión supraselar.

La angiografía delimita extensión lateral.

TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con acromegalia, por ser una enfermedad progresiva que acorta la sobrevida(1-3) debe ser oportuno y eficaz. Para cada paciente la terapia debe ser individualizada(28), por lo que es indispensable realizar una valoración clínica, neuroradiológica, y hormonal completa antes de determinar el tratamiento que se va a administrar.

Es importante tomar en cuenta los recursos con que cuenta la unidad hospitalaria que atienda a estos pacientes, ya que no siempre es posible realizar determinaciones séricas de HC en forma seriada o los estudios neuroradiológicos que el paciente requiera ; estudios que son indispensables en el diagnóstico y vigilancia del enfermo.

Son tres los recursos terapéuticos con que se cuenta para el tratamiento de estos pacientes ; hipofisectomía transesfenoidal, radioterapia convencional o con bomba de protones y el tratamiento médico con bromocriptina.

La meta de toda terapéutica es disminuir los niveles de hormona de crecimiento y preservar la función hipofisiaria con la menor morbimortalidad(26). La elección del tratamiento mucho depende del grupo tratante.

Hoy día, la microcirugía transesfenoidal (Baskin 1982); y la radioterapia convencional de hipófisis (Eastman 1979) parecen ser las dos opciones terapéuticas

más efectivas y las que causan menos daño(20,3,1,14,29). La bromocriptina es una terapia útil, más no debería --- susbstituir a las dos anteriores (22,23).

TRATAMIENTO QUIRURGICO

La hipofisectomia microquirúrgica .atraves de la ruta transesfenoidal es un tratamiento seguro, eficaz(3), que cuando se emplea tempranamente sus resultados son superiores (26), particularmente con tumores pequeños(20) - que no tienen extensión extraselar (1).

Desde los años veintes-treintas , este tipo de - cirugía fué favorecida por Harvey-Cushing (29);Guilot y - Hardy han revivido el interés en la ruta transesfenoidal de la pituitaria (26).

Varios son los investigadores que consideran a - este tipo de cirugía como tratamiento inicial y óptimo - para el enfermo acromegálico que no se acompañan de ex- tensión supraselar o invasión masiva(1, 20, 22, 26, 28).

El desarrollo de técnicas microquirúrgicas han - facilitado altamente la microhipofisectomia transesfenoi- dal(26); no obstante el haber mejorado dichas técnicas - las tasas de curación aún son bajas(Faglia 1973, Arafath- 1980, Jacquet 1980, Huhing 1982)(20).

Las ventajas del abordaje transesfenoidal sobre- el transcraneal es el siguiente: La cirugía transesfenoi- dal es idealmente aplicable a los microadenomas , es el- medio más eficaz de remover las extensiones dentro --

del seno esfenoidal; tiene poco riesgo de empeorar la función hipofisaria. La enfermedad esta asociada a baja mortalidad en pacientes con alteración metabólica avanzada.

Las indicaciones claras para la operación incluyen: microadenomas con extensión intraesfenoidal, extensión supraselar moderada sin extensión lateral. La edad avanzada o un paciente debilitado excluyen la practica de una intervención intracraneal mayor.

El abordaje transesfenoidal esta contraindicado cuando el adenoma tiene forma de halterio y constriñe el diafragma selar por lo que la visualización y la liberación esfenoidal segura requiere de una abertura selar amplia, cuando hay extensión supraselar lateral el abordaje debe ser por craneotomia.

La craneotomia es también la indicada para un tumor masivo supraselar de un tamaño tal que imposibilitaría la extirpación directa por una exposición limitada del seno esfenoidal.

La masa supraselar con compresión del quiasma óptico no representa problemas, ya que la presión intracraneal normal ayuda por medio de la pulsación del LCR a que la masa supraselar se desplace hacia abajo dentro de la silla expandida.

Hardy en reportes de 1965(26) describe cuatro tipos de operaciones, basado en la extirpación selectiva y extensión del tumor.

a.- extirpación total no selectiva: extirpación radical-- de todo el contenido intraselar, normal y patológico.

b.-Extirpación subtotal no selectiva; extirpación parcial del contenido intraselar con el conocimiento que permanece tejido residual.

c.-Extirpación total selectiva; la glándula hipofisiaria es visualizada y reconocido el problema. La extirpación del tumor es incompleta por intención, el objetivo es reducir la masa antes de la radiación.

d.-Extirpación total selectiva; la glándula hipofisiaria normal ha sido identificada y el cirujano esta seguro que el tejido patológico visible ha sido extirpado.

La clasificación operatoria anterior permite administrar oportunamente la terapia substitutiva hormonal según sea el caso, administrar el tratamiento complementario con radioterapia, bromocriptina según sea el caso.

Una vez ejecutado el acto quirúrgico es necesario implementar los criterios pronósticos de curación, para identificar aquellos pacientes que requerirán tratamiento adicional o control estrecho(8).

Hay quienes para valorar el éxito de la intervención quirúrgica han confiado en la respuesta clínica y en los niveles séricos de hormona de crecimiento, ya sea que se determinen durante la operación, en el postoperatorio inmediato o durante el seguimiento. Los niveles de HC elevados después de la operación en casos de tumor no invasivo, indica extirpación incompleta del tumor, hecho que puede ser resultado para reconocer el carácter invasivo verdadero o pequeñas áreas de tejido anormal (2 14).

Otros investigadores no creen sea suficiente la determinación sérica de hormona de crecimiento y el estado clínico(1), se recomienda la medición de hormona de crecimiento por estimulación de TRH, la cual ha sido reportado induce liberación de HC en el paciente acromegálico, probablemente por alteración de los receptores somatotrofos. No todos los acromegálicos tienen este tipo de respuesta (18,20) .

Además de emplear la prueba con TRH se ha empleado la carga de glucosa, hipoglucemia inducida, LHRH, L-dopa ritmo circadiano, arginina, metoclopramida. Cuando se obtiene respuesta paradójica indica residuo tumoral.

Aplicando solo el criterio de normalización de hormona de crecimiento o la aminoración o desaparición de síntomas un alto porcentaje de pacientes han sido curados. Presentamos los porcentajes reportados por otros autores cuando emplearon exclusivamente este criterio: 71% (Hay, J. D, 1978), 83% (Becker, 1974), 54-88% (Laws, 1979) 55% (Pelkonen, 1975), 75% (Hardy, 1979) .

Usando las pruebas de estimulación hipofisaria las tasas de curación disminuyeron(14), no obstante el haber mejorado las técnicas quirúrgicas. A continuación citamos los resultados obtenidos en tres estudios cuando se usaron los criterios hasta la fecha implementados, observaremos el descenso de los porcentajes de curación:

Faglia en 1973, con la sola determinación de HC normalizada se curó el 72%, cuando se empleo la prueba de

TRH postoperatoriamente se encontró curación en el 50%, cuando se empleo TRH + L-dopa la curación reportada fué -- del 22%, cuando se empleo TRH + hipoglucemia inducida se reportó curación en el 27%.

Jacquet y cols en 1930, obtuvieron curación con normalización de hormona de crecimiento en el 73% , y cuando se uso la prueba con TRH se obtuvo curación del 27%.

Arafath en 1930 (1), reportó curación con normalización de hormona de crecimiento en el 84%, cuando se empleo prueba con TRH reportó 64%, cuando emplearon TRH + -- carga de glucosa se obtuvo curación del 46%.

Por lo antes dicho, en pacientes con niveles bajos o normales de hormona de crecimiento en el postoperatorio con pruebas de estimulación anormales quiere extirpación incompleta del tumor. Dichos enfermos pueden -- llegar a recer al término aproximado de un año(1).

No tiene valor predictivo de éxito quirúrgico -- el nivel preoperatorio de hormona de crecimiento(1), otros opinan que aquellos que muestren niveles menores de 70ng preoperatoriamente presentarán evidencia de cura(2).

No existe correlación entre los niveles de hormona de crecimiento y el tamaño del tumor, como tampoco con el tipo histológico, aunque el tumor acidófilo tiende a -- producir mayor cantidad de HC (26).

La invasión predicha por tomografía fué errada -- en el 29% cuando los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, cuando no fué predicha la invasión por tomografía se encontró un error del 20 % al ser intervenido --

el paciente (2) .

No existe relación entre el tamaño del tumor y la duración de los síntomas o con la invasión(2). El acto quirúrgico no es inocuo , puede presentar complicaciones--tales como: goteo LCR, fístula transitoria, sinusitis, meningitis, diabetes insípida, daño carotídeo o al seno cavernoso (26).

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

La radioterapia convencional es una buena terapéutica adjunta en el manejo del paciente acromegálico(1)--(10)(22)(23), pero debería ser reservada para aquellos pacientes que no pudieron ser curados por la cirugía o que no eran candidatos a la misma.

En el paciente operado que tuvo extensión extraselar la radioterapia probablemente reduzca la recurrencia del tumor, esta recomendación esta basada en la experiencia obtenida en el tratamiento con adenomas cromóforos (10). La radioterapia gama por supervoltaje o de cobalto 60 suele controlar el tamaño del tumor y prevenir complicaciones supraselares, pero suele ser incompleta para controlar la hipersecreción hormonal (29).

Con el supervoltaje rara vez se observan reacciones adversas y es raro reconocer lesiones tardías de los nervios craneales o del tejido hipotalámico. Los riesgos existen cuando se pasa de 5500 rads, por lo que debe administrarse en un solo ciclo y por varias vueltas de

entrada. El tratamiento con protones permite la administración de mayor dosis con menor lesión de los tejidos intermedios y vecinos, la dosis puede ser de hasta 10,000 rads, por vueltas múltiples o rotatorias. No se recomienda la administración de protones después de la administración de rayos gamma ya que la radiación es acumulativa.

En 1979 Eastman publicó un estudio bastante amplio a cerca de 43 pacientes tratados con radioterapia convencional (4000-5000 rads) que fueron seguidos durante 2, 5, y 10 años después del tratamiento. Los resultados obtenidos son los siguientes: la caída media de hormona de crecimiento después de 5 años fué del 77%, y la HC fué menor de 10ng/ml en el 73% de los casos. En la mayoría la HC siguió descendiendo sobre los siguientes 5-10 años después del tratamiento. A los 10 años la HC en plasma fué de menos de 10ng/ml en el 31% y menos de 5ng/ml en el 69% de los casos. Ningún paciente desarrolló extensión extraselar, la presencia de hipovituitarismo que era bajo aumentó a medida que paso el tiempo de vigilancia. (10)

La radiación con supervoltaje convencional produjo en 5-10 años la misma caída de HC plasmática como todas las otras formas de tratamiento para la acromegalia incluyendo la microcirugía transesfenoidal (10).

La tasa de caída de HC después de la radiación convencional es comparable a aquellas otras formas agresivas de radiación y es más bajo que aquellas administradas por métodos quirúrgicos, pero probablemente la radiación convencional tiene pocos efectos laterales serios.

Como complicaciones se observó abolición definitiva de TSH, ACTH, LH, FSH, prolactina, está pérdida aumenta con el paso del tiempo después de administrada la radioterapia (10).

Si bien los resultados obtenidos en este estudio dicen ser comparables con los obtenidos con la cirugía--transesfenoidal, la diferencia es tal que los resultados obtenidos con la cirugía se logran en cuestión de horas (1).

TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA.

La bromocriptina es un agonista dopaminérgico derivado del cornezuelo de centeno, representa un prototipo de las nuevas drogas cuyo mecanismo de acción puede ser atribuido a su función como neurotransmisor. Muchos desordenes endocrinológicos y vituitarios se deben a una disfunción del neurotransmisor primario .

La bromocriptina es considerada como un tratamiento útil, pero que no reemplaza la cirugía ni la radioterapia en el paciente acromegálico (22, 28). Como terapia adjunta se administra a aquellos pacientes que no obstante haber sido operados o tratados con radioterapia mantienen niveles altos de HC (20), o bien puede emplearse en primera instancia en aquellos pacientes que por algún motivo rehúsan la cirugía o no son candidatos quirúrgicos, hay casos en que se rechaza también la radioterapia (22) .

Como agonista dopaminérgico la acción de la bro-

mocriptina probablemente se deba a una inhibición directa sobre la hipófisis. De tal manera que su acción mucho depende de las influencias fisiológicas que tiene la dopamina en el control de la hormona de crecimiento (3).

Besser y cols, consideran una primer teoría como causa de acromegalia; que la enfermedad se deba a una deficiencia del factor inhibidor de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRF-IF), llegando a la conclusión que dicho factor depende de la dopamina ;por lo que la administración de bromocriptina lo elevaría.

Smyte considera que la bromocriptina puede trabajar en los receptores hipotalámicos de serotonina para suprimir la liberación de hormona de crecimiento (23)

Algunos acromegálicos que no han respondido al medicamento, se consideran carecen de receptores para drogas dopaminérgicas en células que secretan hormona de crecimiento (22).

La bromocriptina no reduce los niveles de hormona de crecimiento en personas no acromegálicas(22,23). Cuando surte efecto el medicamento existe caída de HC durante la primer semana de tratamiento, durante la segunda semana se observan los cambios metabólicos y la mejoría clínica se presenta entre la 3a y 4ta semana (22).

Los resultados hasta ahora obtenidos con este medicamento no son del todo satisfactorios(20,23), ya que se reportan porcentajes de hasta el 30% en la respuesta clínica y alrededor del 20% en el descenso de los niveles de hormona de crecimiento (23).

En algunos estudios los resultados han sido decepcionantes (Summers 1975) (Roelfsema 1979) (Lindholm -- 1931), en otros los resultados favorables solo han sido observados si los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento fueron inicialmente elevados (Pelkonen 1980, Quabbe-1932)(20).

Ha sido notado frecuentemente una discrepancia entre el descenso de hormona de crecimiento y la mejoría clínica (Wass 1977, Brooks 1979).

Reportes actuales sobre el empleo de la bromocriptina establecen que los pacientes acromegálicos que presenten una supresión de HC del 50% a la administración aguda de 2,5mg de bromocriptina, responderán al tratamiento crónico con el medicamento (4,11,20,23).

Los pacientes que han mostrado dicho descenso del 50%, se han caracterizado además por un aumento de HC después de la prueba con TRH (20), o bien han presentado disminución de más del 50% en los niveles de HC después de la infusión de somatostatina(21), y niveles de prolactina elevados (17) .

Nortier en 1984 (20) informa de los resultados obtenidos en el tratamiento de 27 acromegálicos que previamente habían sido tratados con cirugía o radioterapia. De los cuales 11 pacientes presentaron disminución del 50% con el tratamiento a base de bromocriptina, una dosis de 2.5 mgs de bromocriptina indujo más del 50% de disminución de HC en 3 de los 11 pacientes que habían respondido a la bromocriptina, y en 5 de 10 pacientes que no habían

respondido al medicamento. La inyección de TRH produjo un aumento de más del 100% de HC en 9 de los 11 pacientes que habían respondido a la bromocriptina.

Concluyendo que la supresión aguda con bromocriptina y TRH son de igual valor en la predicción de los niveles plasmáticos de HC en respuesta a la terapia crónica con bromocriptina (sensibilidad respectiva del 73 % y 82%) y (especificidad respectiva del 63% y 69%)(20).

La combinación de pruebas de TRH y bromocriptina predice la respuesta al tratamiento con bromocriptina, con la misma sensibilidad pero con mayor especificidad - (85%) que las pruebas separadas (17)(20) .

Por cuanto se refiere a la reducción del tamaño del tumor con este medicamento, su efecto es menos convincente ;como sucede en el caso de prolactinomas tratados con bromocriptina (16,22).

La ventaja de la bromocriptina sobre la radioterapia es que no interfiere con las funciones hipofisarias; el tiempo de tratamiento con bromocriptina aún no se ha establecido como tampoco sus consecuencias a largo plazo (16) .

La bromocriptina se absorbe rápidamente en el tubo digestivo (estomago), se metaboliza en cerca de 30 productos de degradación, se excreta por la vía biliar ,en el 70% aparece a los 5 días en las heces y un 6-7% por orina . Los pacientes pueden presentar tolerancia al medicamento, los síntomas de toxicidad son: náuseas, vómitos, hipotensión, alucinaciones, mareos, sangrados estómago etc.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El fin perseguido con la presente investigación clínica, es conocer los resultados obtenidos en los pacientes con diagnóstico de acromegalia tratados en el "CH 20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE. Ya sean tratados en forma única o mixta con los siguientes procedimientos: hipofisectomía transesfenoidal, bromocriptina o radioterapia.

JUSTIFICACION

Hasta el momento actual, en el "CH 20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE no se cuenta con reportes que hablen de -- los logros obtenidos en el tratamiento del paciente acromegálico. El conocimiento de estos resultados permitirá unificar criterios de estudio y tratamiento, como también facilitará el seguimiento de los pacientes.

MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio clínico retrospectivo, que analice el tratamiento administrado a 21 pacientes acromegálicos (doce mujeres y 9 hombres); tratados desde su inicio por el mismo equipo de médicos. Son pacientes de los servicios de endocrinología, neurocirugía y un solo caso correspondió al servicio de neurología. Se estudiaron sus estudios en forma detallada.

No se consideró necesario limitar el estudio -

a un año en especial, de tal manera que son varios los años en que estos pacientes iniciaron su estudio y tratamiento, a continuación enumeramos los años y el número de pacientes de acuerdo a la fecha de su primer consulta: un paciente del año 1969, dos pacientes de 1970, dos pacientes de 1975, dos pacientes de 1977, un paciente de 1978, tres pacientes de 1979, dos pacientes de 1980, un paciente de 1981 cinco pacientes de 1982, y por último dos pacientes de 1983.

Los criterios de inclusión son: enfermos con diagnóstico clínico y químico de acromegalia, cuyo estudio y tratamiento inicial así como el manejo subsecuente fue determinado por el equipo de médicos del "CH 20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE.

Criterios de exclusión: pacientes con adenoma hipofisario no productor de hormona de crecimiento, enfermos con gigantismo, enfermos inicialmente estudiados y tratados en otro centro hospitalario.

Seleccionados de esta manera los casos, se procedió al escrutinio del expediente, partiendo siempre de la nota inicial, es decir de la consulta de primera vez. Se tomaron los datos básicos, antecedentes heredofamiliares Vgr.: diabetes mellitus, hipertensión. Se tomó nota del tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la fecha de consulta de primera vez. La sintomatología referida se ordenó por sexo y por orden de frecuencia.

Los estudios de laboratorio se ordenaron cronológicamente e incluyeron: perfil hormonal, pruebas de estimulación hipofisaria, prueba de inhibición con bromocrip

tina, determinación sérica de hormona de crecimiento, glucosa, sodio, potasio, calcio, fósforo, osmolaridad sérica y urinaria cuando fué necesario.

Las valoraciones neurooftalmológicas y los estudios neuroradiológicos se ordenaron cronológicamente. De los estudios neuroradiológicos practicados se tomó nota de las interpretaciones consignadas y con ayuda de un neuroradiólogo se procedió a clasificar el tumor, se empleó la clasificación consignada en la referencia No 26.

Adenomas no invasivos: grado I.- la silla turca es de tamaño normal, pero con evidencia tomográfica de asimetría, son microadenomas. Grado II.- la silla está crecida, el piso intacto y la extensión supraselar puede o no estar presente. Este grupo se subdivide en: a.- extensión supraselar ligera con alguna obliteración de la cisterna supraselar. b.- obliteración completa de la cisterna supraselar con insignificante o ninguna distorsión del tercer ventrículo. c.- marcada extensión supraselar con definitiva deformidad ventricular.

Adenomas invasivos son aquellos que han cradeado el piso y se han herniado dentro del seno esfenoidal. Grado III.- la erosión es bien localizada en el piso de la silla se subdividen en a.- con extensión supraselar, b.- sin extensión supraselar. Grado IV.- hay una erosión difusa del piso entero, con límites apenas visibles. a.- con extensión supraselar, b.- sin extensión supraselar.

Todo lo anteriormente dicho, permitió conocer el estado clínico, hormonal, neuroradiológico de los nacien

tes antes y después de administrados los tratamientos.

Al orden en que se administraron los tratamientos se denominaron como primero, segundo, tercer y cuarto tratamiento. Se tomo nota de la fecha de administración, indicaciones, y tipo de complicaciones presentadas.

El grupo de 21 pacientes se agruparon de acuerdo al tipo de tratamiento que se indico en primera instancia, formandose de esta manera tres grupos:

Grupo I.- 8 pacientes tratados inicialmente con hinfisectomia transesfenoidal (seis mujeres 2 hombres).

Grupo II.- 9 pacientes tratados inicialmente con bromocriptina (seis mujeres , tres hombres).

Grupo III.- 4 pacientes tratados inicialmente con radioterapia, todas mujeres.

Fueron cuatro los tipos de tratamiento empleados mismos que para facilitar su manejo se denominarán con números encerrados en parentecis : 1.- hinfisectomia transesfenoidal, 2.- tratamiento con bromocriptina, 3.- radioterapia, 4.- craneotomia.

Tomando en cuenta las notas clinicas, los niveles séricos de hormona de crecimiento y demás estudios de laboratorio, se clasificó el tipo de respuesta dentro de cualquiera de los tres tipos siguientes:

Respuesta (A) o curado.- clinicamente marcada mejoría o enteramente libres de síntomas acromegalicos y niveles de hormona de crecimiento menores de 10 ng.

Respuesta (B) o mejorados.- mejoría clinica de sus síntomas pero niveles elevados de HC, mayores de 10,

aunque reducidos en comparación de los iniciales.

Respuesta (C) o sin cambios.- ninguna modificación al cuadro clínico o en los niveles de hormona de crecimiento.

La clasificación de la respuesta se realizó en el momento en que se administró el último tratamiento. Se tomó nota de las pruebas de estimulación practicadas antes y después de administrado el tratamiento con el fin de conocer el tipo de respuesta que se obtiene cuando se emplean estos criterios de curación.

Por último se consigna el reporte histopatológico de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente.

RESULTADOS

Veintiun pacientes fueron estudiados, doce mujeres y nueve hombres; la edad promedio en el grupo femenino fué de 42 años con una edad mínima de 26 y una máxima de 64 años, en el grupo masculino la edad promedio fué de 34 años con una edad mínima de 23 y una máxima de 52 años.

El tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la consulta de primera vez fué variable; en el grupo femenino ocho pacientes consultaron entre los 0 y 5 años, dos entre los 6 y 10 años, y una a los doce años. El grupo masculino, ocho consultaron entre los 0 y 5 años y uno a los 10 años.

El síntoma que motivo la consulta en general fué el crecimiento acral, fué notorio observar que la mujer presentó cuadros clínicos más notorios.

De los veintitres signos y síntomas registrados en la consulta de primera vez, once no los presentaron - pacientes del sexo masculino, para mayor detalle ver el cuadro No 1 .

Cuatro pacientes informaron ser diabéticos, tres de ellos con antecedentes familiares . Tres pacientes -- eran hipertensos, dos informaron haber presentado en una ocasión insuficiencia cardiaca. Una paciente con antecedente de una hermana con prolectinoma.

Cuatro pacientes presentaron durante la etapa de tratamiento síndrome del túnel del carpo.

**SINTOMATOLOGIA INFORMADA
EN LA CONSULTA DE PRIMERA VEZ**

SIGNO/SINTOMA	MUJERES		SUMA		HOMBRES	
	No	%	No	%	No	%
	(12)	(21)	(21)	(21)	(9)	(9)
CRECIMIENTO ACRAL	12	100	21	100	9	100
CEFALEA	11	91	16	76	5	55
CAMBIOS DE LA VOZ	10	83	10	47	0	0
DOLOR ARTICULAR	7	58	10	47	3	33
CAMBIOS DE PIEL	7	58	9	42	2	22
TRASTORNO. VISUAL	2	16	8	33	6	66
HIPERHIDROSIS	4	33	6	28	2	22
AMENORREA	6	50	6	23	0	0
DM Y POLIS	3	25	6	28	3	33
HIPERTRICOSIS	5	41	5	23	0	0
PARESTESIAS	4	33	5	23	1	11
DISMINUCION LIBIDO	3	25	4	19	1	11
GALACTORREA	3	25	3	14	0	0
ASTENIA/ADINAMIA	3	25	3	14	0	0
HIPERTENSION ART.	3	25	3	14	0	0
SINTOMAS CARDIACOS	2	16	3	14	1	11
MIALGIAS	1	8	2	9	1	11
CRECIMIENTO/TIROIDES	1	8	2	9	1	11
NOLUSCO FIBROMATA	1	8	1	4	0	0
ACANTOSIS NIGRANS	1	8	1	4	0	0
SOMNOLENCIA	1	8	1	4	0	0
DISMINUCION/ MEMORIA	1	8	1	4	0	0
DISMINUCION AUDITIVA	1	8	1	4	0	0

CUADRO 1

VALORACION NEUROPTALMOLOGICA INICIAL

TIPO DE ALTERACION	No CASOS
Sin alteración	18
Dis. A-V; conserva visión central	1
Dis. A-V , solamente	1
Hemianopsia bitemporal con atrofia óptica	1

T O T A L = 21

Durante la evolución solamente un paciente de los que tenían disminución de la agudeza visual presentó hemianopsia bitemporal que ameritó intervención quirúrgica.

CLASIFICACION NEURORADIOLOGICA DE LOS
ADENOMAS HIPOFISIARIOS

GRADO	No CASOS
I	1
II sin extensión supraselar	13
con extensión supraselar	
IIA	2
IIB	3
IIC	1
III A con extensión supraselar	1
B sin extensión supraselar	0

T O T A L = 21

TRATAMIENTO INICIAL CON CIRUGIA
Y GRADO DEL TUMOR

GRADO	No CASOS
I	1
II	5
IIB	2

T O T A L = 8

TRATAMIENTO INICIAL CON BROMOCRIPTINA
Y GRADO DEL TUMOR

GRADO	No CASOS
II sin extensión supraselar	4
IIA	2
IIB	1
IIC	1
IIIA	1

T O T A L = 9

TRATAMIENTO INICIAL CON RADIOTERAPIA
Y GRADO DEL TUMOR

GRADO	No CASOS
II	4

T O T A L = 4

Observando los cuadros anteriores apreciaremos

que el tipo de tratamiento administrado no se basó en el grado de tumor que el paciente presentaba, esto es muy notorio en los grupos tratados inicialmente con cirugía -- transesfenoidal y bromocriptina. En cambio en el grupo -- inicialmente tratado con radioterapia el grado del tumor siempre fué el mismo.

Cuando se valoró el tiempo transcurrido entre la administración de uno u otro tratamiento encontramos que en el grupo que inicialmente fué tratado con bromocriptina no existe un tiempo uniforme para decidir cuando debe efectuarse el cambio de terapéutica independientemente de los criterios empleados. En el grupo antes citado -- el tiempo menor fué de 1.7 semanas y el mayor de 78.2 semanas, el promedio de tiempo en 9 pacientes tratados inicialmente con bromocriptina fué de 27.15 semanas.

El paciente que tuvo el tiempo de 73,2 semanas al cabo de 1,5 años de tratamiento abandonó el tratamiento, habiendo rehusado la cirugía previamente.

Del grupo tratado inicialmente con cirugía, solo dos pasaron a un segundo tratamiento y el tiempo de cada uno de ellos fué de 49.2 semanas y de 1.8 semanas. En el primer caso (49.2 sem) paso a tratamiento con bromocriptina y el segundo paso a radioterapia complementaria.

En el grupo tratado inicialmente con radioterapia de 4 , dos cambiaron de tratamiento: uno cambio al cabo de 256.4 semanas a bromocriptina y el otro cambio al cabo de 60.7 semanas a cirugía transesfenoidal.

En conclusión; no existe un tiempo preestableci-

do para modificar la terapéutica, independientemente del tratamiento que se trate y de los criterios que se empleen para su cambio.

A continuación consignamos las diferentes indicaciones implementadas, cuando se empleó uno u otro de los tratamientos, independientemente de si se emplearon como tratamiento inicial. La cirugía se empleó en 20 casos (19 hipofisectomía transefenoidales y una craneotomía), - en 14 ocasiones se empleó la bromocriptina, en seis ocasiones se empleó la radioterapia.

**CIRUGIA TRANSEFENOIDAL
INDICACIONES**

TIPO	No CASOS
Tumor supraselar	5
Tumor selar	4
No específica	4
Por alteraciones visuales	3
Por cefalea y HC elevada	1
Por tumor "que crece hacia abajo"	1
Por "microadenoma"	1

T O T A L = 19

Las indicaciones antes enunciadas son tal cual --
aparecen en el expediente.

**TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA
INDICACIONES**

TIPO	No CASOS
Por cursar con HC alta	6
No especifican	5
Por diferir cirugía	1
Por microadenoma	1
Por no estar activo el tumor	1

T O T A L =14

**TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA
INDICACIONES**

TIPO	No CASOS
Tratamiento complementario	2
No especifican	2
Rechazó la cirugía	1
Por edad avanzada, no actividad requerir control metabólico	1

T O T A L =6

Nuevamente encontramos diversidad de indicaciones cuando se iniciaron los tratamientos. Resta comentar que el caso que pasó a craneotomía fue por tumor residual al cual previamente se la había tratado con cirugía transesfenoidal y bromocriptina.

**PRUEBAS DE ESTIMULACION HIPOFISIARIA Y
TIPO DE TRATAMIENTO**

A continuación presentamos los resultados de las pruebas de estimulación de acuerdo al tipo de tratamiento, independientemente de si se indicó como tratamiento inicial, cirugía :

1.-La HC estuvo elevada en 15 de las 19 veces en que se empleó este procedimiento. 2.- La prueba con TRH - se realizó en 8 pacientes, todos mostraron elevación de - HC. 3.- La prueba de carga de glucosa se realizó en 11 pacientes (9 presentaron elevación de HC, uno presentó inhibición de HC ,uno presentó respuesta normal). 4.- La -- prueba con LHRH se practicó en 3 pacientes (2 no presentaron elevación hormonal , uno mostró elevación de HC). 5.- Se realizaron 4 pruebas de inhibición con bromocriptina (tres presentaron inhibición de HC y uno no).

Posterior al acto quirúrgico los resultados de - las pruebas de estimulación fueron los siguientes:

1.- Se determinó HC en 16 pacientes de los cuales solo 6 presentaron niveles menores de 10ng. 2.- se realizaron 5 pruebas con TRH (dos mostraron elevación de HC, 2 fueron normales, y una mostró inhibición de HC de 12ng paso a 2 ng). 3.- Se realizaron 4 pruebas de carga de glucosa (2 con respuesta normal y dos con respuesta paradójica).4.- Se practicaron 3 pruebas con LHRH (una fué - normal , dos con aumento paradójico de HC).

A continuación las pruebas de estimulación hipo-

fisiaria y el tratamiento con bromocriptina.:

1.- De las 14 ocasiones en que se indicó la bromocriptina, 13 determinaciones de hormona de crecimiento resultaron elevadas. 2.- Se realizaron 3 pruebas con TRH, todas con HC elevada. 3.- Se realizaron 5 pruebas de carga de glucosa de las cuales 4 tuvieron respuesta paradójica de HC y una mostró inhibición de HC y prolactina. 4.- Dos pacientes contaban con prueba con LHRH, uno presentó respuesta normal y el otro no consignan cifras. 5.- En tres se realizó inhibición con bromocriptina, de los cuales solo uno mostró inhibición de HC. 6.- Solo en dos ocasiones se contó con la combinación de pruebas predictivas: un caso con prueba TRH y HC elevada + prueba de inhibición con bromocriptina sin inhibición de HC, el otro caso mostró elevación de HC con la TRH e inhibición de la HC con la bromocriptina.

Por último, los resultados relacionados al empleo de radioterapia: 1.- Las seis ocasiones en que se empleó la radioterapia hubo HC elevada. 2.- Tres tuvieron prueba con carga de glucosa elevándose la HC. 3.- No se cuenta con pruebas de estimulación posteriores.

RESULTADOS DE LA TERAPEUTICA.

Una vez administrados uno o varios de los tratamientos se calificó el tipo de respuesta lograda; son tres los tipos de respuesta a considerar: (A) curados, (B) mejorados, (C) sin cambios.

**RESULTADO FINAL DEL TRATAMIENTO
21 ACROMEGALICOS**

TIPO	No PACIENTES	%
CURADOS (A)	11	52.39
MEJORADOS(B)	5	23.80
SIN CAMBIO(C)	5	23.30

T O T A L = 21 = 99.90

A continuación detallamos conque tipo o tipos de tratamiento fué que se consiguió los resultados antes referidos.

**NUMERO Y TIPO DE TRATAMIENTO DE ACUERDO
AL RESULTADO FINAL.**

CURADOS (A)					
(3)	(1+3)	(3+2+1)	(2+1+3+2)		
(3)	(3+1)	(1+2+1)			
(1)	(2+1)				
	(2+1)				
	(2+1)				
MEJORADOS(B)					
(1)	(2+1)				
(1)	(2+1)				
(1)					
SIN CAMBIOS(C)					
(1)		(2+1+2)			
(1B)		(2+1+4)			
(2D)					
No Pac	9	7	4	1	= 21
%	42.85	33.33	19.04	4.76	=99.93

En el cuadro anterior, entre parentecis aparece el tipo de tratamiento tal como se dijo en el capítulo de material y método.

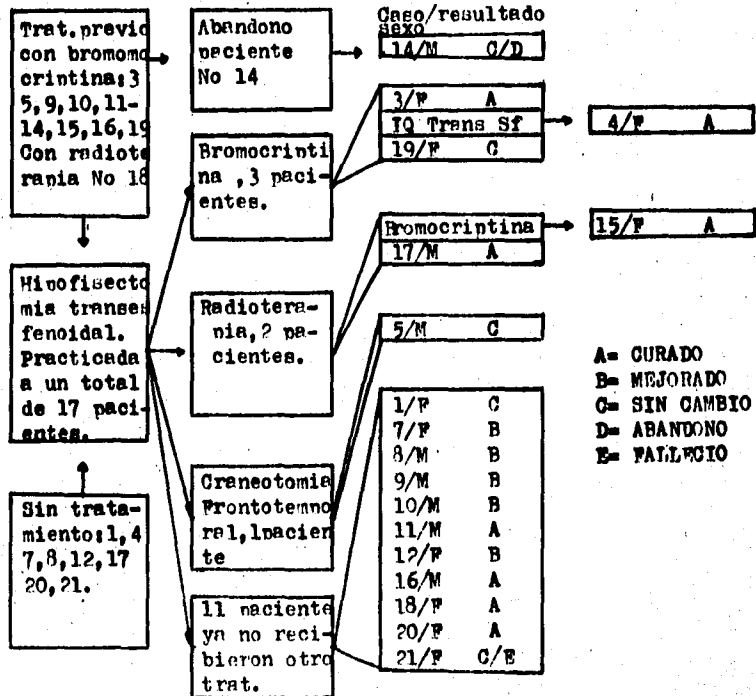
Fueron nueve los pacientes quienes recibieron exclusivamente un solo tipo de tratamiento; tres curaron tres mejoraron , los 3 últimos: uno falleció (1E), otro abandonó el tratamiento (1D) y el restante esta sin cambio.

En la columna número 2 del cuadro anterior, se encuentran los casos que recibieron dos tipos de tratamiento, resalta la combinación de bromocriptina- cirugía -- que logró una curación del 14.23%; la otra combinación -- fué la de radioterapia cirugía y viceversa que lograron una curación del 9.52%, la terapéutica con dos tipos de tratamiento curó en un 23.30% . Dos casos que mejoraron- tuvieron la combinación terapéutica de bromocriptina- cirugía. El resto del cuadro se explica por si mismo.

El cuadro número dos muestra el camino seguido por cada uno de los veintinueve pacientes aquí estudiados, desglosa el curso llevado .

CURSO DEL TRATAMIENTO Y RESULTADOS

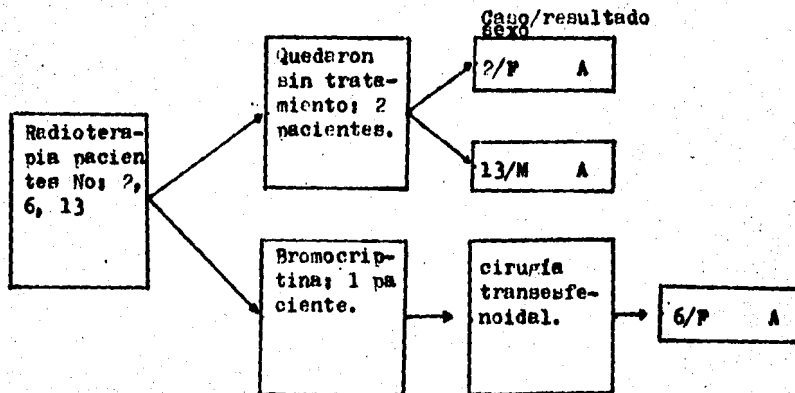
CUADRO No 2



- A= CURADO
- B= MEJORADO
- C= SIN CAMBIO
- D= ABANDONO
- E= FALLECIO

CURSO DEL TRATAMIENTO Y RESULTADOS

CUADRO 2



**COMPLICACIONES INHERENTES
A LA CIRUGIA**

TIPO	No
Escurrimiento LCR en el P.O.	5
Poliuria	4
Fístula LCR	2
Crisis hipertensiva	2
Polidipsia	2
Hipotiroidismo	1
Hipogonadismo	1
Perforación septal	1
Sininitis	1
Ptoxis palpebral	1
Anosmia transitoria en el P.O.	1
PVC, HGI	1
Neumoencefalo	1
SOC, afectivo ?	1
Hemorragia transoperatoria	1
Broncoaspiración en el P.O.	1
Hiperglucemia en el P.O.	1
Fallecimiento, por causa ?	1

Estas complicaciones corresponden a un total de 20 intervenciones quirúrgicas. Una paciente fué la que -- presentó PVC de HGI y neumoencefalo, requirió reintervención quirúrgica . El paciente que presentó SOC afectivo -- manifestó sus alteraciones al cabo de 24 hr de haber sido intervenido.

De los pacientes en quienes se indicó tratamiento con bromocriptina, solo uno presentó constipación por lo que se discontinuó el medicamento; no se consignan com plicaciones derivadas de la radioterapia.

Dieciocho fueron los pacientes que se intervinieron quirúrgicamente, presentamos los resultados histopatológicos de 15 de ellos, los tres restantes no se consiguieron :

REPORTE HISTOPATOLOGICO
15 PACIENTES

TIPO	No
Adenoma hipofisario	5
Adenoma eosinófilo	5
Adenoma mixto (eosinófilo-cromóforo)	4
Adenoma cromóforo	1

En el cuadro 3 se presenta en forma cronológica los casos. Incluye fecha de consulta de primera vez, fecha de última consulta, tipo de tratamiento administrado, resultado obtenido y tiempo de seguimiento.

Se aprecia que hasta abril de 1977, fueron seis los pacientes que recibieron radioterapia como tratamiento inicial o complementario, a partir de entonces en los casos aquí presentados no se volvió a indicar. Y es ---- a partir de 1977 en que la bromocriptina y la cirugía transesfenoidal se indican como primer tratamiento.

CUADRO 3

CASO No	FECHA 1 ^a VEZ	FECHA ULTIMA VEZ	TRATAMIENTO	RESULTADO	SEGUIMIENTO
17	MAR 1969	ABR 1984	1+3	A	736 semanas
13	SEP 1970	DIC 1983	3	A	690 "
6	1970	AGO 1984	3+2+1	A	730 "
2	FEB 1975	SEP 1984	3	A	499 "
18	SEP 1975	ENE 1983	3+1	A	382 "
15	ABR 1977	ABR 1982	2+1+3+2	A	260 "
12	ABR 1977	JUL 1984	1	B	377 "
20	AGO 1978	NOV 1982	1	A	221 "
11	ENE 1979	SEP 1984	2+1	A	299 "
1	ABR 1979	AGO 1984	1	C	280 "
19	SEP 1979	DIC 1982	2+1+2	C	171 "
9	AGO 1980	MAR 1981	2+1	B	31 "
14	OCT 1980	JUL 1982	2	C+D	90 "
3	NOV 1981	JUL 1984	2+1	A	137 "
21	FEB 1982	FEB 1983	1	R+C	52 "
5	FEB 1982	OCT 1984	2+1+4	C	138 "
10	SEP 1982	SEP 1984	2+1	R	104 "
4	MAR 1982	JUL 1984	1+2+1	A	121 "
8	ABR 1982	JUN 1984	1	B	112 "
7	AGO 1983	OCT 1984	1	B	60 "
16	NOV 1983	OCT 1984	2+1	A	50 "

DISCUSION

El tratamiento del paciente acromegálico fué evaluado en el presente estudio tomando en cuenta el criterio clínico y los niveles de hormona de crecimiento. Se encontró que el 52.28% de 21 pacientes curaron ya sea con tratamiento único o combinado. El 23.80% solo mejoró y el restante 23.90% cursó sin cambios.

La valoración del éxito terapéutico en pacientes tratados quirúrgicamente basada en pruebas de estimulación hipofisiaria, como lo practican los siguientes autores: Faglia 1978, Jacquet 1930, y Arafath 1930 (1), no fué posible en la presente revisión; ya que no siempre se practicaron las pruebas de estimulación hipofisiaria.

Recordemos que dichas pruebas predicen si se realizó una extirpación completa del tumor, permitiendo al médico tratante proporcionar el tratamiento complementario que haga falta.

Así también la evaluación predictiva para el empleo de bromocriptina no se realizó en forma obligada, a ello obedece que ningún paciente en quien se empleo dicho medicamento logrará mejorar su sintomatología o disminuir los niveles séricos de hormona de crecimiento.

Recientemente Nortier(20) publicó la importancia que tienen las pruebas de estimulación hipofisiaria como determinantes en la predicción de la eficacia de la bromocriptina en el tratamiento crónico.

El tratamiento a base de radioterapia, cuando se

empleó como tratamiento único, logró una remisión clínica y descenso de los niveles de hormona de crecimiento en -- dos casos de esta serie, uno a los 7.5 años y el otro al año cinco meses; datos que comparados con los reportados por Eastman 1979(10) caen dentro del tiempo esperado para poder evaluar la eficacia de la radioterapia.

Llama en forma importante la atención el hecho -- que en esta serie de 21 casos , la radioterapia no se indicó en ningún caso después del año 1977, ni como tratamiento inicial ni como tratamiento complementario.

Apartir del año 1977 la bromocriptina y la cirugía transesfenoidal se disputan el lugar de ser indicadas como primer tratamiento.

No olvidar que el empleo de la bromocriptina -- actualmente esta restringido para pacientes que no pueden ser intervenidos quirúrgicamente, pacientes que rehúsan la cirugía o la radioterapia o como tratamiento complementario.

Por los datos obtenidos se hace necesario implementar un protocolo que estandarice el estudio y tratamiento de los pacientes acromegálicos, esto permitiría un seguimiento adecuado y seguramente aumentaría la tasa de curación .

CONCLUSIONES.

- 1.- Con la terapia única o combinada se obtuvo una curación del 52.33% en 21 pacientes.
- 2.- Solo el 14.28% de 21 pacientes recibieron -- tratamiento único.
- 3.- Se deben realizar pruebas de inhibición con bromocriptina y prueba con TRH que predigan la eficacia del tratamiento con bromocriptina.
- 4.- Es importante hacer pruebas dinámicas de estimulación hipofisaria en pacientes intervenidos quirúrgicamente, para conocer a quienes no les fué extirpado completamente el adenoma.
- 5.- La radioterapia ha sido relegada, tanto como tratamiento primario o complementario.
- 6.- Es prioritario implementar un protocolo que estandarice el estudio y tratamiento del paciente acromegálico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arafah, Baha'udd M., J.S. Brodkey., B.Kaufman., M.Velasco A.Manni., O.H Pearson, Transsphenoidal Microsurgery - in the treatment of acromegaly and gigantism. *J Clin Endocrinol Metab* 50:578, 1980.
- 2.- Balagura, S., P. Derome, G.Guiot, Acromegaly : analysis of 132 cases treated surgically. *Neurosurgery* 8 :413-416 , 1981 .
- 3.- Bassetti, M., A. Soada, G. Pezzo, and G.Giannattasio, -- Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroadenomas ; a morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 59:268, 1984 .
- 4.- Belforte, L., F.Camanni, P.G.Chiodini, A.Liuzzi, F.Massara G.M.Nolinatti, E.E.Müller and F.Silvestrini. Long-term treatment with 2-Br-alfa-ergocryptine in acromegaly. *Acta Endocrinologica* 85:235-248, 1977.
- 5.- Bijlma, J.W.J., J.W.R. Nortier, S.A.Duursma, R.J.M.Crougths, R. Bosch and J.H.H.Thijssen. Changes in bone metabolism during treatment of acromegaly. *Acta Endocrinologica* 104:153-159, 1983 .
- 6.- Boyd III, A.E., S.Reichlin, and R.Nuran Turksoy. Galactorrhea-amenorrhea syndrome; diagnosis and therapy. *Annals of Internal Medicine* 87:165-175 , 1977 .
- 7.- Braunwald, E. Tratado de cardiologia. Manifestaciones cardiovasculares de la acromegalia .Pags 2009-2011.-- Nueva Editorial Interamericana, México D.F. 1984.
- 8.- Bynke, O., B.E.Karlberg, B.Kagedal, and O.R.Nilsson. Early post-operative growth hormone levels predict -- the result of transsphenoidal tumour removal in acromegalia. *Acta Endocrinologica* 103:159-162, 1983 .

- 9.- Daniels, D.L., A.L. Williams, R.S. Thornton, G.A. Meyer , --- J.P. Cusick, and V.M. Haughton. Differential diagnosis of intrasellar tumors by computed tomography. Radiology 141:697-701, December 1981.
- 10.- Eastman, R.C., P. Gordon and J. Roth. Conventional super voltage irradiation is an effective treatment for -- acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 49:931, 1979 .
- 11.- Halse, J., H.N. Haugen, T. Bohmer. Bromocriptine treat -- ment in acromegaly: clinical and biochemical effects Acta Endocrinologica 86:464-472 , 1977 .
- 12.- Halse, J., H.N. Haugen. Calcium and phosphate metabo -- lism in acromegaly. Acta Endocrinologica 94:459-467, 1980 .
- 13.- Hemminghytt, S., R.K. Kalkhoff, D.L. Daniels, A.L. Williams J.P. Grogen, V.M. Haughton. Computed tomographic study -- of hormone-secreting microadenomas. Radiology 146:-- 65-69, January 1983 .
- 14.- Hulting, A., S. Werner, J. Versall, B. Tribukait and M. An -- niko. Normal growth hormone secretion is rare after -- microsurgical normalization of growth hormone levels in acromegaly . Acta Med Scand 212:401-405, 1982 .
- 15.- Hurst, J.W., . Medicina Interna. Acromegalia y gigan -- tismo, caps 436-438 . Editorial medica panamericana - 1984 .
- 16.- Johnston, D.G., et al . Hibernoprolactinemia. Long-term effects of bromocriptine. The American Journal of Me -- dicine 75:363-373 , November 1983 .
- 17.- Lamberts, S.W.J., J.G.M. Klijn, G.H. Kwa and J.C. Birkenhã -- ger. The dynamics of growth hormone and prolactin se -- cretion in acromegalic patients with "mixed" pituita

- ry tumours. *Acta Endocrinologica* 90:193-210, 1979 .
- 18.- Leavens, M. E., N. A. Semaan, R. H. Jesse, R. M. Byers. Clinical and endocrinological evaluation of 16 acromegalic patients treated by transphenoidal surgery. *J Neurosurg* 47:353-360, 1977 .
 - 19.- Naldich, T. P., R. S. Pinto, M. J. Kushner, J. P. Lin, --- I. I. Kricheff, N. E. Leeds, N. E. Chase. Evaluation of sellar and parasellar masses by computed tomography. *Radiology* 120:91-99, July 1976 .
 - 20.- Nortier, J. W. R., R. J. M. Crougns, G. H. Donker, J. H. H. Thijssen and P. Schwarz. Changes in plasma GH levels and clinical activity during bromocriptine therapy in acromegaly. The value of predictive test. *Acta Endocrinologica* 106:175-133, 1984 .
 - 21.- Onpizzi, G., L. Botalla, G. Verde, R. Cozzi, A. Liuzzi and P. G. Chiodini. Homogeneity in the growth hormone-lowering-effect of domamine and somatostatin in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 51:616, 1980 .
 - 22.- Parkes, D., Bromocriptine. *The New England Journal of Medicine*. Vol 301 No 16 .October 1979 .
 - 23.- Press, M., W. V. Tamborlane, R. S. Sherwin. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *The New England Journal Medicine* 310:310-315, 1984 .
 - 24.- Reichlin, S., Somatostatin. First of two parts. *The New England Journal of Medicine*. Vol 309 No 24, 1983.
 - 25.- Reichlin, S., Somatostatin. Second of two parts. *The New England Journal of medicine*. Vol 309 No 25, 1983.
 - 26.- Sang U, H., G. B. Wilson, and J. Blake Tyrrell. Transphenoidal microhypophysectomy in acromegaly. *J Neurosurg*

47:340-352 , 1977 .

- 27.- Smith, Lloyd. H., S.O. Thier. Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad, pages 570-574. Editorial-medica americana, 1993.
- 28.- Spark, Richard. W., G. Dickstein, Bromocriptine and endocrine disorders. Annals of internal medicine 90:949--956, 1979 .
- 29.- Williams, R.H., Tratado de endocrinología. Adenohinofisiología, pages 80-126. 5a. Edición. Editorial Interamericana, 1984 .

DRA. EVANGELINA VALDES GUERRERO.

ASESOR

DR. RAFAEL SANCHEZ CABRERA.

PROFESOR TITULAR

DR. WILLIAM NAVARRETE Y PINEDA.

JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. FLORENCIA VARGAS V.

JEFA DE INVESTIGACION

IQ. MARGARITA LEZAMA COHEN.

ASESOR METODOLOGICO