

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11213

3
2es.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**UTILIDAD DE LOS NIVELES DE LA PROTEINA LIGADORA - 3
DEL FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINOIDE PARA
DETERMINAR ACTIVIDAD O CURACION DE PACIENTES
ACROMEGALICOS DESPUES DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO.**

PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:

263016

DRA. XOCHITL CHACON ITURRALDE

MEXICO, D.F.

FEBRERO 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

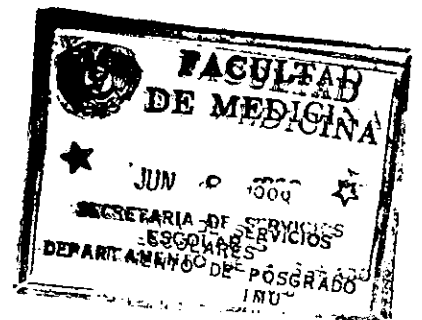
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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. NIELS HANSEN WACHER RODARTE.
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL .
I.M.S.S.

DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO.
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES
ENDOCRINAS.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL
I.M.S.S.

DR. MOISES MERCADO ATRI
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
ENDOCRINOLOGIA.
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL.
I.M.S.S.



A DIOS:

Por que estoy viva.

A TI CITLALLI:

Por ser la razón más poderosa de mi vida.

A TI GABRIEL:

Porque gracias a tu ayuda y a tu amor hemos salido adelante.

A MIS PADRES:

Porque siempre confiaron en mí.

A MIS MAESTROS:

Por brindarme en todo momento su apoyo y enseñanza.

INDICE:

1.- Fisiología del eje somatotropo:

- a). Secreción de GH, regulación hipotalámica, situación cromosómica.
- b). Transporte de GH.
- c). Acción de IGF-I e IGFBPs.

2.- Acromegalia.

- a).- Etiopatogenia.
- b).- Cuadro clínico.
- c).- Diagnóstico: Carga de supresión de GH, IGF-I, IGFBP3 y concentración integrada de GH.
- d).- Tratamiento: Médico y quirúrgico.
- e).- Definición de curación: recurrencia vs remanente. Acromegalia de bajo grado. Mortalidad cardiovascular y neoplasias.

3.- Justificación.

4.- Planteamiento del problema.

5.- Hipótesis.

6.- Objetivo.

7.- Material, pacientes y métodos.

CONTINUA .INDICE.

8.- Resultados.

9.- Tablas y gráficas.

10.- Conclusiones.

11.- Bibliografía.

ANTECEDENTES:

1.- FISILOGIA DEL EJE GH/IGF-I:

La hormona de crecimiento es una hormona polipeptídica de cadena única corta que consta de 191 aminoácidos, que es sintetizada, almacenada y secretada por las células somatotropas. El somatotrofo comprende el 35-45% de la adenohipófisis.(1).

Bajo condiciones normales, la GH es secretada en episodios pequeños separada de largos periodos de aparente inactividad hipofisaria (GH basal). Durante la infancia 3 a 5 pulsos ocurren en 24 hrs, durante la adolescencia, el número de pulsos tiende a incrementarse, después de los 40 años la secreción de GH declina, los niveles de hormona de crecimiento en mujeres en edad reproductiva son mayores que en el hombre, esto es atribuido a un efecto estimulador de los estrógenos en la secreción de GH, es liberada durante las primeras 5 horas del sueño(estadio IV) y es menos consistente en el post-prandio, otros efectos estimuladores son el ejercicio, estrés.

La regulación de la secreción de GH a nivel hipofisario se encuentra bajo el control de GHRH (hormona liberadora de hormona de crecimiento) : un factor estimulador, mientras que la somatostatina (factor inhibitorio de la hormona de crecimiento) : un factor inhibitorio, ambos son péptidos producidos por el hipotálamo y liberados a la hipófisis a través del sistema venoso portal. Existen factores adicionales que también regulan la secreción de GH y es la somatomedina C (IGF-I factor de crecimiento insulinoide tipo 1) que inhibe o estimula la secreción de GH representando un feedback de asa larga (2).

La GH causa síntesis y liberación de IGF-1 de diversos sitios específicamente el hígado, los niveles absolutos de IGF-1 representan la secreción integrada de 24 hrs de GH.

Baumann y Heriton descubrieron la existencia en el plasma de una proteína ligadora de la hormona de crecimiento (GHBP) la función de esta proteína no se conoce completamente, se sabe que corresponde al dominio extracelular del receptor de GH, estos autores sugieren que existe una down-regulación en las concentraciones de GHBP ocasionada por el exceso de GH (3-4). Dos GHBP circulantes han sido identificados, una proteína de alta afinidad de 60kDa que corresponde al dominio extracelular del receptor de GH a nivel hepático, la de baja afinidad es de 20 kDa, la unión de estas proteínas ligadoras a GH prolongan su vida media y disminuye la tasa de depuración.(1).

Acción de IGF-I e IGF-II: Son moléculas polipeptídicas de única cadena,, IGF-I esta compuesto por 70 aminoácidos con un peso molecular de 7.6 kDa, IGF-II consiste en 67 aminoácidos con un peso molecular 7.4 kDa. Ambos tienen un gen localizado en el cromosoma 12 y 11 respectivamente. Estudios sugieren que los niveles de IGF-1 en sangre son mucho más altos que en los propios tejidos, el hígado sintetiza más de IGF-I en respu

ta a la estimulación de GH, ambas acciones autocrinas y paracrinas de IGF-1 son necesarias para el crecimiento normal. (1,3).

Los factores de crecimiento forman un complejo por su unión a proteínas ligadoras denominadas IGFBPs, existen 6 tipos de la 1 a la 6, IGFBP-1 producida predominantemente en el hígado es una proteína de 30kDa, la IGFBP-2 es una proteína de 34kDa se encuentra en SNC, tanto IGF-I e IGF-II se unen a la proteína transportadora con diferente afinidad, las concentraciones de IGFBP-3 correlacionan con los niveles de IGF-1, la malnutrición, diabetes insulino dependiente, cirrosis, son asociadas a una disminución de la IGF-I y supresión de IGFBP-3.(5-6-7). Los niveles de IGFBP-1 son regulados por la insulina y se encuentra aumentados en la DM tipo 1 (1), las IGFBP-1,2,3 representan la mayor parte de las proteínas circulantes, IGFBP-3 une el 80-85% del total de IGF-I circulante. (7-8-9-10). IGFBP-3 es la proteína más abundante, en la circulación IGF-I e IGFBP-3 forman un complejo de 50kDa y una subunidad de ácido lábil que se une para formar un complejo terciario de 150kDa el cual representa más del 80% de IGF-I circulante.(11).

Las manifestaciones clínicas del exceso de GH son ocasionadas por una alteración en la regulación del eje GH/IGF-I que dan como consecuencia acromegalia, en las que se destaca acrocrecimiento, desfiguramiento facial, acortamiento de la expectativa de vida por complicaciones respiratorias, metabólicas y sobre todo cardiovasculares. La anormalidad más frecuente e el 98% de los casos de la hipersecreción de GH es por un adenoma de hipófisis con una prevalencia de 50-70 por millón de habitantes. Por lo que el diagnóstico temprano y la iniciación del tratamiento efectivo es crucial para prevenir la morbimortalidad de esta entidad. (4).

La acromegalia es una enfermedad insidiosa usualmente no reconocible hasta el sobrecrecimiento progresivo de tejido conectivo y hueso, ahora es bien reconocido que muchos tumores que secretan GH contienen una mutación en la proteína gsp la cual estimula la adenilciclasa en el 40% . En otros tumores que secretan GH se encuentra una delección del gen represor del tumor en el cromosoma 11. (12). Los adenomas hipofisarios secretan autónomamente GH a veces independiente de la influencia hipotalámica, la evidencia clínica de una lesión intrínseca hipofisaria ha sido observada después de la resección del adenoma trayendo como consecuencia curación, existen pacientes que después de la cirugía tienen marcadores bioquímicos de la enfermedad que sugiere una disfunción hipotalámica.(13).

DIAGNOSTICO:

La carga de glucosa oral debe confirmar el patrón de hipersecreción anormal, después de un ayuno nocturno, la ingestión de 50-100gr de glucosa causa supresión en la liberación de GH a los 30-90 minutos aproximadamente a menos de 2 ng/ml. La administración de glucosa tie

ne un efecto bifásico en la secreción de GH, permanecen suprimidos 2-3 hrs seguidos de incremento en la fase post-absortiva a las 3-5 horas después de la carga de glucosa: El efecto inhibitorio de la glucosa en los niveles de GH es probablemente una descarga de somatostatina a partir del hipotálamo o también un retraso en el incremento de GH con la ingesta de glucosa que puede ser debido a una disminución del tono somatostatinérgico hipotalámico y a una disminución de GHRH.(14-15).

Los pacientes acromegálicos no muestran una respuesta inhibitoria sino que pueden presentar un incremento paradójico en la carga de supresión de GH, además de que determinaciones aisladas no son útiles.(16).

La secreción de GH en sujetos normales ocurre en forma episódica con un rápido descenso de los niveles circulantes después de la carga de glucosa debido a su corta vida media y recuperación de la pulsatilidad. En contraste con los pacientes acromegálicos los niveles de IGF-I permanecen elevados en respuesta al efecto acumulatorio de la secreción total de GH de 24 hrs .(8).

Otro marcador de potencial utilidad para el diagnóstico de acromegalia es la medición de proteína ligadora tipo 3 del factor de crecimiento insulinoide (IGFBP-3), en estudios recientes los niveles séricos de esta proteína fueron encontrados como un indicador más sensible del exceso de GH, en pacientes en quienes la GH suprime a menos de 2ng/ml con la administración de glucosa.(4,12,17).

En las concentraciones integradas de 24 hrs la secreción hipofisaria ocurre episódicamente durante las horas de vigilia y durante el sueño, las determinaciones continuas de esta secreción integrada que refleja toda la producción de GH de 24 hr, tomando con intervalos de 20 minutos las determinaciones de GH, sin embargo estos parámetros son influenciados por la función tubular y glomerular.(16). Existen estudios donde se demuestra una asociación entre IGF-I y GH urinaria como secreción integrada de 24 hrs. (18).

TRATAMIENTO:

Idealmente la curación de acromegalia es definida como la restauración del crecimiento de los tejidos blandos, remisión de los síntomas y retorno de la pulsatilidad de la secreción de GH, así como preservar la función de la adenohipófisis. La microcirugía transfenoidal es el tratamiento de elección en los adenomas hipofisarios productores de GH, 70% de los paciente logran curación con cirugía, los criterios bioquímicos de cura post-operatoria o remisión es difícil de establecer, en las series quirúrgicas demuestran que el 61% tenían niveles de menos de 5ng/ml y hasta 80% menos de 10ng/ml hasta la década pasada, por lo que incrementa la tasa de recurrencia en un periodo de 112.5 meses reiterando que fueron pacientes mejorados con cierto grado de hipersomatotropismo, y en la actualidad conforme se han ido estableciendo criterios más estrictos a menos de 2ng/ml. (19)

Desde 1982 Bauer y colaboradores sintetizaron un análogo denominado somatostatina u octreótide que ejerce un control efectivo en los pacientes acromegálicos ya que mejora los síntomas, disminuye los niveles de GH a menos de 5ng/ml e incluso disminuye el tamaño del tumor, la administración de octreótide es una alternativa en pacientes en los que existe contraindicación para la cirugía o bien como tratamiento adicional cuando la resección del tumor ha sido incompleta, o bien combinado con radioterapia.(20). Ya que es el inhibidor de la GH.(16,21). Desde el punto de vista prequirúrgico además de mejorar los síntomas puede facilitar el manejo anestésico y así disminuye la morbimortalidad debido a riesgo quirúrgico.(21). Existen estudios que sustentan que el octreótide de larga acción es efectivo y que disminuye los niveles de GH en 94% de los casos, IGF-I en el 92%.(22).

La normalización de los niveles de GH a menos de 5ng/ml y la supresión de GH a menos de 2ng/ml durante la carga de glucosa es un criterio de cura quirúrgica, la remisión que se tiene en las series reportadas no varía siendo del 72% de los microadenomas y 50% de los macroadenomas, con las técnicas neuroquirúrgicas y la experiencia del neurocirujano que son necesarias para resecar y curar tumores e incluso del seno cavernoso o clivus.(23).

Uno de los problemas para evaluar la eficacia del tratamiento es la definición de lo que constituye cura, muchos clínicos aceptan el seguimiento a base de los niveles séricos menos de 2.5ug/l; supresión de GH a menos de 1ug/l con la carga de glucosa y normalización de los niveles de IGF-I.(22), estudios post-operatorios en estos pacientes muestran que la respuesta de GH a TRH, GnRH y carga de glucosa fue normalizada después de la cirugía y restaurándose el eje en un periodo de 1-14 años con un promedio de 6.8 años, persistiendo IGF-I altos (recurrencia latente). La definición de cura es controversial entre varios autores, y se considera una fuerte relación entre GH e IGF-I, siendo éste el mejor indicador de actividad de la enfermedad. Arafat reportó pacientes con recurrencia latente amén de IGF-I 2 a 3 meses después de cirugía y concluyó que los niveles de IGF-I no es un predictor adecuado de cura. Muchos factores preoperatorios influyen en la eficacia del tratamiento y han sido estudiados por numerosos investigadores como son los niveles preoperatorios de GH, IGF-I, tamaño del tumor, invasión del tumor y correlaciona significativamente con la cura post-operatoria.(24-25-26). En muchas ocasiones hay más controversia cuando se obtiene supresión con la carga de glucosa pero IGF-I alto, para esto existe otro parámetro como IGFBP-3, esta discrepancia traduce recurrencia latente cuando la resección fue inadecuada ocasionando crónicamente elevación de GH/IGF-I que actualmente Baumann denomina acromegalia de bajo grado. El promedio de supervivencia de los pacientes acromegálicos es de 57 años, la principal causa de muerte es cáncer, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares, un análisis univariado reveló que la disminución de la supervivencia fue asociada con los niveles de GH, los resultados confirman que cuando se otorga tratamiento después de 25 años de hipersomatotropismo, la acromegalia se acompaña de importante morbimortalidad.(27)

3. JUSTIFICACION:

La capacidad que tiene la carga de glucosa para suprimir los niveles de GH es el standar más usado para el diagnóstico de acromegalia. Otros marcadores de actividad han sido desarrollados basados en la regulación del eje somatotropo, tal es el caso de IGF-I el cual es distinto de GH y no es secretado en forma pulsátil. GH regula la producción de IGF-I por diversos tejidos y ejerce un efecto de feedback negativo en la secreción de GH en la hipófisis y en el hipotálamo; sus niveles reflejan una secreción de 24 hrs integrada. Los niveles de IGF-I estan elevados en pacientes con acromegalia y usualmente retornan a lo normal después de la resección quirúrgica del adenoma, sin embargo IGF-I usualmente correlaciona con el grado de somatotropinemia, no obstante que son altamente depedientes de la edad de los pacientes y algunas veces permanecen elevados después de cura clínica y bioquímica (supresión a menos de 2ng/ml). IGF-I circula en el plasma unido a proteínas denominadas IGFBPs, que prolongan su vida media y modulan las acciones biológicas: IGFBP-3 es GH dependiente y une aproximadamente el 80% de IGF-I circulante, los niveles de IGBP-3 además también reflejan la secreción integrada de GH y recientemente ha sido usado en el diagnóstico de deficiencia o exceso de GH.

Este estudio propone la utilidad de IGFBP-3 en el diagnóstico de acromegalia y curación bioquímica después de la cirugía transesfenoidal.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Es la determinación de IGFBP-3 útil en la valoración de curación después de cirugía transesfenoidal en pacientes con acromegalia?

¿Existe una relación directa entre IGF-I total y libre con IGFBP-3 en pacientes acromegálicos posterior a la cirugía transesfenoidal?

La determinación de IGFBP-3 guarda relación directa co la supresión de GH con glucosa en pacientes acromegálicos posterior a la cirugía.

3. JUSTIFICACION:

La capacidad que tiene la carga de glucosa para suprimir los niveles de GH es el standar más usado para el diagnóstico de acromegalia. Otros marcadores de actividad han sido desarrollados basados en la regulación del eje somatotropo, tal es el caso de IGF-I el cual es distinto de GH y no es secretado en forma pulsátil. GH regula la producción de IGF-I por diversos tejidos y ejerce un efecto de feedback negativo en la secreción de GH en la hipófisis y en el hipotálamo; sus niveles reflejan una secreción de 24 hrs integrada. Los niveles de IGF-I estan elevados en pacientes con acromegalia y usualmente retornan a lo normal después de la resección quirúrgica del adenoma, sin embargo IGF-I usualmente correlaciona con el grado de somatotropinemia, no obstante que son altamente depedientes de la edad de los pacientes y algunas veces permanecen elevados después de cura clínica y bioquímica (supresión a menos de 2ng/ml). IGF-I circula en el plasma unido a proteínas denominadas IGFBPs, que prolongan su vida media y modulan las acciones biológicas: IGFBP-3 es GH dependiente y une aproximadamente el 80% de IGF-I circulante, los niveles de IGBP-3 además también reflejan la secreción integrada de GH y recientemente ha sido usado en el diagnóstico de deficiencia o exceso de GH.

Este estudio propone la utilidad de IGFBP-3 en el diagnóstico de acromegalia y curación bioquímica después de la cirugía transesfenoidal.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Es la determinación de IGFBP-3 útil en la valoración de curación después de cirugía transesfenoidal en pacientes con acromegalia?

¿Existe una relación directa entre IGF-I total y libre con IGFBP-3 en pacientes acromegálicos posterior a la cirugía transesfenoidal?

La determinación de IGFBP-3 guarda relación directa co la supresión de GH con glucosa en pacientes acromegálicos posterior a la cirugía.