

11213

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

14
2es.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**EFFECTO DEL OCTREOTIDO EN LOS NIVELES
DE COLESTEROL TOTAL Y TRIGLICERIDOS EN UN
GRUPO DE PACIENTES ACROMEGALICOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:

265861

DR. JUAN VILLAGORDOA MESA

MEXICO, D.F.

FEBRERO DE 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

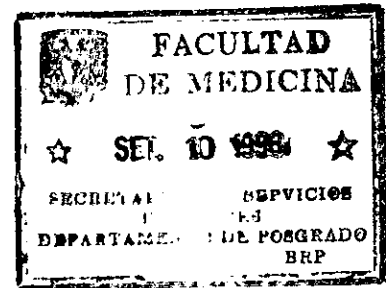
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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
IMSS

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
IMSS



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 SIGLO
IMSS

A mis padres

José Manuel y Magdalena

A mi familia

Yvette y Luis Santiago

INDICE

pag.

Antecedentes

1

Justificación

7

Planteamiento del problema

7

Hipótesis

7

Objetivo

8

Pacientes y método

8

Resultados

9

Discusión y conclusiones

11

Tabla I

15

Bibliografía

16

ANTECEDENTES:

La acromegalia es una enfermedad producida por un exceso en la secreción de hormona de crecimiento (GH) y consecuentemente, un exceso en la producción de factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1) antes llamada somatomedina C (1). En la mayoría de los casos, la enfermedad se produce por un tumor hipofisiario, aunque existen trastornos hipotalámicos muy raros que se manifiestan como acromegalia (2,3). La incidencia en los Estados Unidos es de 3 a 4 casos nuevos al año, con una prevalencia de 50 a 70 casos por millón (1). En un hospital de concentración, como el nuestro, la incidencia es de 1 a 2 casos nuevos al mes, lo que demuestra la importancia que tiene en nuestro medio esta entidad.

La acromegalia cursa con varias alteraciones debidas al crecimiento de tejidos blandos y óseos así como alteraciones en otros aparatos y sistemas por el exceso de GH e IGF-1, siendo este último el principal mediador de los efectos anabólicos de la GH, y se produce principalmente en Hígado y en forma local en tejidos extrahepáticos como el cartilago. La severidad de la acromegalia se correlaciona en forma directa con los niveles circulantes de las hormonas GH e IGF-1 (4).

Con respecto a la fisiopatología de la enfermedad, un cuestionamiento fundamental es el establecer el origen del adenoma hipofisiario (2). Por un lado, puede deberse a un problema intrínseco de la glándula pituitaria o como resultado de una alteración hipotalámica por exceso de hormona liberadora de GH (GHRH) o deficiencia de somatostatina. La primera premisa se apoya en el hecho de que la acromegalia cura hasta en un 70% de los casos con la resección quirúrgica de la lesión (7), además de la existencia de estudios recientes que nos orientan al origen monoclonal de las células tumorales.

Se han descrito mutaciones en el gen del receptor de GHRH, que es una proteína de siete dominios transmembranales y se acopla en su porción intracelular a una proteína G estimuladora. Estas mutaciones, englobadas en el término de mutaciones gsp-alfa, ocasionan una activación constitutiva del receptor, con aumento en los niveles intracelulares de AMP cíclico, lo que ocasiona finalmente la sobreproducción de la GH. Sin embargo, estas mutaciones no se han encontrado en todos los pacientes y su presencia varía con respecto al grupo étnico. En México aún no se realizan estudios que demuestren la existencia de esta mutación, cuya importancia radica en que puede predecir la respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina (2).

Las manifestaciones clínicas que se presentan en la acromegalia se deben tanto al efecto de masa del tumor, como a los efectos sistémicos de la sobreproducción de GH e IGF-1. Dentro de las primeras tenemos las alteraciones visuales hasta en 89% de los casos, según algunas series. La cefalea se presenta con una incidencia de 50 a 60%, y su presencia correlaciona con la presencia de alteraciones en los campos visuales. El hipopituitarismo ocasionado por el tamaño de la lesión se encuentra hasta en un 20% de los casos. Cerca del 70% de las mujeres afectadas pueden presentar amenorrea, y una proporción similar presentan galactorrea con hiperprolactinemia. La apoplejía hipofisaria puede ocurrir hasta en un 3.5% de los casos, a pesar de que, en algunas series, puede encontrarse tejido hemorrágico durante la cirugía hasta en un 40% de los casos (4,5,6). Con respecto a la composición corporal, la acromegalia se caracteriza por un aumento en la masa muscular y una disminución en la grasa corporal total, ya que existe un aumento en la síntesis de proteínas musculares y un aumento en la lipólisis del tejido graso. También existe un aumento en el agua corporal total y el fluido extracelular, debido a una acción antidiurética de la GH, lo cual explica en forma parcial la presencia de hipertensión en estos pacientes (2,3).

Los cambios acrales, en huesos cortos y tejido cartilaginoso, son los que ocasionan el fenotipo característico de la enfermedad, además de las alteraciones musculoesqueléticas que van desde una artropatía simple hasta el síndrome del túnel del carpo. Las otras manifestaciones evidentes como el engrosamiento de la piel, el aumento en la transpiración corporal, la acantosis nigricans entre otras, son visibles a simple vista y pueden detectarse al momento de saludar de mano al paciente (4,5).

La acromegalia se asocia a un aumento de la mortalidad por problemas cardiovasculares en los hombres y por eventos cerebrovasculares en mujeres, y por eventos respiratorios en ambos sexos. La intolerancia a carbohidratos se presenta hasta en un 50% de los casos, y la diabetes mellitus franca se presenta en un rango de frecuencia de 10 al 25%. Esta última se resuelve hasta en dos tercios de los pacientes operados y curados. Las causas de la intolerancia a los carbohidratos no es del todo conocida, pero se cree que están involucrados mecanismos postreceptor y un aumento en la glucogenolisis y gluconeogénesis hepáticas. La hipertensión arterial se presenta en los acromegálicos con una incidencia 3 a 4 veces mayor a la de la población general. Las enfermedades cardíacas, que hasta en un tercio pueden ser las que ocasionan el motivo de la consulta, son de vital importancia en la mortalidad de estos pacientes. Se ha reportado la presencia de hipertrofia ventricular izquierda hasta en un 80% de los caso. Los síntomas de enfermedad cardíaca que con mayor frecuencia se presentan son la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y las arritmias. Finalmente, otra manifestación importante del la enfermedad es la asociación con ciertas neoplasias, de las cuales el cáncer de colon ocupa un lugar preponderante (6,19).El tratamiento de elección en la acromegalia es el quirúrgico. La respuesta al tratamiento con cirugía transesfenoidal varía dependiendo del sitio de realización de la cirugía, pero se sabe que en manos expertas alcanza hasta un 70% de éxito (6,7) .

Existen otras formas de tratamiento cuando existe una contraindicación para la cirugía o cuando no se obtiene un resultado exitoso con dos cirugías previas. La radioterapia es un tratamiento eficaz, que en algunos casos toma de 2 a 5 años para que presenten mejoría clínica evidente. Además, la mayoría de los pacientes desarrollará panhipopituitarismo con este manejo. El otro tipo de manejo médico se realiza con agonistas dopaminérgicos y más recientemente con los análogos de la somatostatina, como el octreótido, para lograr disminuir los niveles de GH e IGF-1 en forma rápida y sostenida que se traduce en una mejoría de los parámetros clínicos y bioquímicos (6,8,9). En un inicio, la somatostatina sintética tenía varios inconvenientes para ser usada en el tratamiento de la acromegalia (10). Su administración requería ser endovenosa necesariamente, su vida media plasmática resultaba muy corta (menos de 3 minutos) y existía un rápido efecto de rebote, con aumentos significativos en la secreción de GH, insulina y glucagón. El octreótido fue el primer análogo de la somatostatina en ser introducido para su uso clínico. Con respecto a la somatostatina, ofrece grandes ventajas, como son:

- Es 45, 11 y 1.3 veces más potente que la somatostatina para inhibir la secreción de GH, glucagón e insulina, respectivamente.
- Su administración es subcutánea
- Tiene una vida media plasmática de 2 hrs. luego de su administración
- Su efecto total dura de 6 a 8 horas
- Carece de efecto de rebote.

La diferencia en su potencia para inhibir determinadas hormonas radica en su diferente afinidad a los subtipos de receptores de somatostatina, que se encuentran distribuidos en forma distinta en los diferentes tejidos. Por ejemplo, el octreótido tiene mayor afinidad a los subtipos 2 y 5, que se encuentran más en hipófisis, y tiene menor afinidad por los subtipos 1 y 4, que se encuentran en mayor cantidad en el páncreas (10,12).

La supresión de GH por octreótido depende del número de receptores en el tumor, y su efecto a corto plazo, predice su efecto a largo plazo en los niveles de GH e IGF-1. La dosis inicial del octreótido es de 100 microgramos s.c. 3 veces al día, con la posibilidad de aumentar la dosis hasta 600 microgramos al día. El tamaño del tumor disminuye en cerca de la mitad de los pacientes tratados, debido probablemente a una disminución reversible del tamaño individual de las células tumorales. Su efecto sobre la cefalea, la cual alivia en forma casi inmediata, parece estar mediado por receptores opioides, más que por efectos en el eje somatotrópico (19,11,14).

Los candidatos ideales al tratamiento con octreótido son aquellos pacientes en quienes la cirugía no fue exitosa, aquellos que esperan el efecto de la radioterapia y en ancianos en quienes el riesgo quirúrgico es muy alto. Recientemente se ha demostrado que el tratamiento con octreótido en forma prequirúrgica mejora el éxito en la cirugía, con dosis de 100 microgramos subcutánea cada 8 horas durante 3 a 6 semanas. Sin embargo, en algunos estudios, no hubo diferencias significativas en los tratados comparado con los no tratados, aunque sí se observó una clara tendencia a mejorar el éxito en los tumores intraselares que en los controles (17).

Sin embargo, el tratamiento con octreótido no es del todo inocuo. Se han reportado múltiples efectos adversos, la mayoría de ellos asociados a los efectos gastrointestinales del medicamento, como son dolor abdominal, diarrea, malabsorción intestinal, náusea y flatulencia (10,16). Estos efectos por lo general desaparecen luego de 10 días de uso continuo del medicamento. Otro de los efectos indeseables es el aumento en la formación de cálculos biliares, que se debe al aumento en la saturación del colesterol y la inhibición en la liberación de colecistoquinina, entre otros mecanismos descritos.

Se ha observado que la interrupción temporal del tratamiento puede evitar la formación de cálculos biliares (16). Se ha empleado el ácido ursodesoxicólico para disolver los cálculos biliares asociados a octreótido en acromegálicos con buenos resultados (16).

El octreótido modifica también los cambios metabólicos producidos por el exceso de GH e IGF-1. Existe una mejoría importante en la tolerancia a los carbohidratos y en la resistencia a la insulina. Con respecto a la movilización de grasa y cuerpos cetónicos, la cual se encuentra aumentada en la acromegalia, disminuye en forma importante con el octreótido, al igual que la retención hídrica y el recambio óseo (18).

Los efectos del octreótido sobre el perfil de lípidos han sido menos estudiados y con resultados contradictorios. Algunos autores han encontrado disminución en los niveles séricos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteína (a) y Apo-A1, sin modificaciones en el colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y Apo-B2 (23). Por el contrario, otros autores han encontrado disminuciones pequeñas pero significativas en los niveles de colesterol total y LDL, sin embargo estos niveles retornaron a sus valores basales después de un mes de tratamiento (21). Otros más encontraron disminución de los niveles séricos de triglicéridos luego de 3 meses de tratamiento (22).

JUSTIFICACIÓN:

Dada la falta de estudios concluyentes con respecto al efecto del octreótido sobre el perfil de lípidos, y que no es posible predecir cual será el efecto en una población de acromegálicos como la nuestra, es importante conocer el impacto del tratamiento con octreótido sobre el perfil de lípidos, siendo este último un importante factor de riesgo para la presentación de problemas cardiovasculares y eventos cerebrales en pacientes con acromegalia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Ya que existe controversia en la literatura acerca del efecto del octreótido sobre el perfil de lípidos en los acromegálicos, es imposible predecir cual será el efecto en una población como la nuestra. El conocimiento que se genere a partir de este estudio servirá para considerar el mejoramiento o empeoramiento del perfil de lípidos y su impacto en los problemas cardiovasculares que con frecuencia se asocian a estos pacientes.

HIPÓTESIS:

Ya que la acromegalia se caracteriza por una disminución en la cantidad de grasa corporal y a un aumento en la síntesis de proteínas musculares, es de esperarse que el tratamiento con octreótido tenga un efecto contrario, que se reflejaría en la disminución de los niveles séricos de colesterol total y otras fracciones de lípidos.

JUSTIFICACIÓN:

Dada la falta de estudios concluyentes con respecto al efecto del octreótido sobre el perfil de lípidos, y que no es posible predecir cual será el efecto en una población de acromegálicos como la nuestra, es importante conocer el impacto del tratamiento con octreótido sobre el perfil de lípidos, siendo este último un importante factor de riesgo para la presentación de problemas cardiovasculares y eventos cerebrales en pacientes con acromegalia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Ya que existe controversia en la literatura acerca del efecto del octreótido sobre el perfil de lípidos en los acromegálicos, es imposible predecir cual será el efecto en una población como la nuestra. El conocimiento que se genere a partir de este estudio servirá para considerar el mejoramiento o empeoramiento del perfil de lípidos y su impacto en los problemas cardiovasculares que con frecuencia se asocian a estos pacientes.

HIPÓTESIS:

Ya que la acromegalia se caracteriza por una disminución en la cantidad de grasa corporal y a un aumento en la síntesis de proteínas musculares, es de esperarse que el tratamiento con octreótido tenga un efecto contrario, que se reflejaría en la disminución de los niveles séricos de colesterol total y otras fracciones de lípidos.

JUSTIFICACIÓN:

Dada la falta de estudios concluyentes con respecto al efecto del octreótido sobre el perfil de lípidos, y que no es posible predecir cual será el efecto en una población de acromegálicos como la nuestra, es importante conocer el impacto del tratamiento con octreótido sobre el perfil de lípidos, siendo este último un importante factor de riesgo para la presentación de problemas cardiovasculares y eventos cerebrales en pacientes con acromegalia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Ya que existe controversia en la literatura acerca del efecto del octreótido sobre el perfil de lípidos en los acromegálicos, es imposible predecir cual será el efecto en una población como la nuestra. El conocimiento que se genere a partir de este estudio servirá para considerar el mejoramiento o empeoramiento del perfil de lípidos y su impacto en los problemas cardiovasculares que con frecuencia se asocian a estos pacientes.

HIPÓTESIS:

Ya que la acromegalia se caracteriza por una disminución en la cantidad de grasa corporal y a un aumento en la síntesis de proteínas musculares, es de esperarse que el tratamiento con octreótido tenga un efecto contrario, que se reflejaría en la disminución de los niveles séricos de colesterol total y otras fracciones de lípidos.

OBJETIVO:

El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto del tratamiento prequirúrgico con octreótido sobre los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos en un grupo de pacientes acromegálicos.

PACIENTES Y MÉTODO:

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de acromegalia que recibieron octreótido como tratamiento prequirúrgico entre 1995 y 1997. Se define acromegalia como la presencia de cambios acrales en un paciente con evidencia de tumoración hipofisiaria por resonancia magnética nuclear (RMN) y que presentara una ausencia de supresión de los niveles basales de GH a menos de 2 nanogramos por mililitro a los 120 minutos de administrada una carga oral de glucosa de 75 gramos. Se registraron los datos concernientes al índice de masa corporal (IMC) (calculado como peso/talla al cuadrado) y los niveles séricos de IGF-1 así como de colesterol total y triglicéridos basales y luego de 2 meses de tratamiento con octreótido, a dosis de 100 microgramos s.c. repartido en 3 dosis cada 24 hrs. El análisis estadístico se realizó con análisis de varianza para los cambios en los niveles de colesterol y triglicéridos antes y después de tratamiento y con regresión lineal para buscar correlaciones entre el índice de masa corporal y los lípidos estudiados así como con los parámetros de actividad de la enfermedad, como son IGF-1 y GH suprimida con glucosa.

OBJETIVO:

El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto del tratamiento prequirúrgico con octreótido sobre los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos en un grupo de pacientes acromegálicos.

PACIENTES Y MÉTODO:

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de acromegalia que recibieron octreótido como tratamiento prequirúrgico entre 1995 y 1997. Se define acromegalia como la presencia de cambios acrales en un paciente con evidencia de tumoración hipofisiaria por resonancia magnética nuclear (RMN) y que presentara una ausencia de supresión de los niveles basales de GH a menos de 2 nanogramos por mililitro a los 120 minutos de administrada una carga oral de glucosa de 75 gramos. Se registraron los datos concernientes al índice de masa corporal (IMC) (calculado como peso/talla al cuadrado) y los niveles séricos de IGF-1 así como de colesterol total y triglicéridos basales y luego de 2 meses de tratamiento con octreótido, a dosis de 100 microgramos s.c. repartido en 3 dosis cada 24 hrs. El análisis estadístico se realizó con análisis de varianza para los cambios en los niveles de colesterol y triglicéridos antes y después de tratamiento y con regresión lineal para buscar correlaciones entre el índice de masa corporal y los lípidos estudiados así como con los parámetros de actividad de la enfermedad, como son IGF-1 y GH suprimida con glucosa.

RESULTADOS:

En el servicio de Endocrinología durante el periodo de estudio, 26 pacientes con acromegalia fueron tratados en forma prequirúrgica con octreótido. De estos, sólo once tenían datos completos en el expediente para la realización del presente trabajo. Todos los resultados se resumen en la tabla I.

El grupo de estudio estuvo compuesto por 5 hombres y 6 mujeres, con edad promedio de 39.9 ± 13.96 . Su índice de masa corporal fue de 28.22 ± 4.48 . Todos los pacientes tuvieron criterios clínicos y bioquímicos de acromegalia y tenían evidencia en RMN de tumoración hipofisiaria. Todos los pacientes recibieron durante 2 meses el tratamiento con octreótido a las dosis indicadas. Ninguno de los pacientes presentó reacciones adversas tales que ocasionaran abandono del tratamiento y ninguno desarrolló durante el mismo litiasis biliar.

Con respecto a los indicadores de actividad de la enfermedad, todos presentaron una disminución de los niveles de IGF-1 (Inicial de 562.72 ± 143 y final 465 ± 145 mU/ml) y de GH basal (inicial de 20.29 ± 19.82 y final de 11.59 ± 15.24 ng/ml) y suprimida con glucosa oral (inicial de 18.27 ± 17.14 y final de 7.58 ± 9.08 ng/ml). Aunque estos cambios no tuvieron significancia estadística ($p=0.12$, 0.26 y 0.8 respectivamente), cabe señalarse que en cuatro pacientes se alcanzó luego del octreótido una supresión de GH a menos de 2 ng/ml (1.5, 0.7, 0.48 y no detectable) y ninguno de los pacientes presentó normalización de sus niveles de IGF-1 que les correspondían por edad. El IMC en el análisis de regresión no presentó relación con ninguna de las variables de actividad de la enfermedad ni antes ni después del tratamiento con octreótido. Así mismo, las variables de actividad de la enfermedad no presentaron relación con los niveles de colesterol total y triglicéridos.

Los niveles de colesterol antes del tratamiento fueron de 207.54 ± 45.75 mg/dl y posterior al tratamiento fueron de 214 ± 64.72 mg/dl. Los niveles de triglicéridos antes del tratamiento fueron de 207.27 ± 97.91 mg/dl y posterior al tratamiento fueron de 158.456 ± 58.73 mg/dl. Aunque el colesterol total aumentó y los triglicéridos disminuyeron luego del tratamiento, ninguno de estos cambios fue estadísticamente significativo ($p=0.77$ y 0.17 respectivamente). Cuando se realizó análisis de regresión lineal con el IMC y los niveles basales de colesterol y triglicéridos, sólo se encontró una relación significativa a del IMC con los triglicéridos ($r=0.7, p=0.006$).

DISCUSION Y CONCLUSIONES:

En el presente estudio no se encontraron cambios significativos en los niveles de colesterol total y triglicéridos con el uso prequirúrgico del octreótido en los pacientes con acromegalia. Estos hallazgos difieren de aquellos estudios donde se han encontrado cambios en los niveles de algunos lípidos. El grupo del Dr. Calanas encontró una disminución en los niveles de colesterol total y LDL luego de 15 días de tratamiento con octreótido en acromegálicos (21). Sin embargo, estos niveles regresaban a valores basales un mes después aún con el tratamiento. Esto sugiere que, al igual que los efectos en la secreción exocrina del páncreas y del intestino (10), los efectos del octreótido sobre los lípidos guardan una relación importante con el tiempo de administración. Es decir, que una vez que se ha alcanzado el efecto máximo, el sitio blanco de acción deja de responder. Esto explica por qué en el uso del octreótido para problemas gastrointestinales, como los de la diarrea por VIPomas (tumores secretores péptido intestinal vasoactivo), su efecto se pierde con el tiempo.

En otros estudios, como el realizado por Pintus y cols. (23), no se encontraron cambios en los niveles de colesterol total y triglicéridos en acromegálicos tratados con octreótido durante 6 meses. No se registraron valores intermedios durante el tratamiento, por lo que ignoramos si durante las primeras semanas se observaba disminución de los niveles estudiados. El estudio es congruente con el previo, en el sentido de que señala al tiempo de administración del medicamento como un factor a considerar en el efecto sobre el metabolismo de los lípidos.

Existe un estudio realizado por Cohen y cols (22), en el que luego de 3 meses de tratamiento con octreótido se observaron disminuciones en los niveles de colesterol y triglicéridos. Incluso proponen este efecto del octreótido como coadyuvante en la disminución de las complicaciones cardiovasculares en pacientes acromegálicos tratados con octreótido. Llama la atención que en este estudio, el tiempo de administración mayor de dos meses no parece interferir con el efecto sobre el metabolismo de los lípidos. La dosis utilizada por los autores fue similar, y el número de pacientes fue reducido (sólo siete se estudiaron). El estudio, sin embargo, no controló otras variables importantes para el desarrollo de enfermedad coronaria como la presencia o no de diabetes de larga evolución, el tabaquismo o la obesidad, ni el estatus físico de los pacientes, como IMC, actividad física o índices de distribución de grasa, como el de cintura/cadera. En nuestro estudio, si se observó una disminución en los niveles de triglicéridos, aunque no fue estadísticamente significativo, pero no de colesterol. Además, el objetivo de nuestro trabajo no era establecer una disminución de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, donde sabemos que los triglicéridos tienen un papel cuestionable. Es, por lo tanto, censurable presumir que los efectos en los lípidos ocasionados en el tratamiento con octreótido, sean considerados como responsables de la disminución de eventos cardiovasculares en los acromegálicos, cuando de antemano se sabe que la misma hipersomatotropinemia es la responsable directa del aumento en la mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, es por sus efectos en el eje somatotrópico como el octreótido ayuda a la disminución de los eventos cardiovasculares en los acromegálicos y no por su poco impacto en el perfil lipídico. En nuestro servicio, se indica el tratamiento quirúrgico del octreótido durante 2 meses dadas las observaciones reportadas en la literatura (11,14,17). En suma, todos los estudios sugieren que, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, los pacientes pretratados con octreótido tienen un mejor índice de éxito que los no tratados, sobre todo en los tumores intraselares (17).

El grado de reducción es variable, llegando a ser de hasta un 50% luego de 4 a 6 semanas de tratamiento. Después de este tiempo, no se observa mayor grado de disminución del tumor, pero se ha visto que al discontinuar el tratamiento, el tumor puede iniciar su crecimiento nuevamente. En nuestro hospital existe un diferimiento importante en lo que a tiempo quirúrgico para resección transesfenoidal de tumores hipofisarios se refiere, llegando a ser hasta de más de 2 meses. Es por esto que en la actualidad se ofrece a los pacientes acromegálicos la opción de mejorar sus condiciones generales antes de que pueda realizarse la cirugía curativa. Aunque los niveles en los indicadores de actividad de enfermedad (IGF-1, GH basal y suprimida con glucosa) no tuvieron cambios estadísticamente significativos, es de llamar la atención que en todos los pacientes disminuyeron. Incluso en cuatro pacientes, los niveles de GH suprimida con glucosa cayeron a rangos de curación (menor de 2 ng/dl). Estos pacientes, sin embargo, no disminuyeron sus niveles de IGF-1 a lo considerado como normal para su edad, por lo que no pueden considerarse como curados. De hecho, el tratamiento con octreótido no desplaza al quirúrgico como primer lugar de elección para la acromegalia hipofisaria, y sus indicaciones en la actualidad son muy precisas y han sido ampliamente comentadas en los antecedentes de este trabajo.

El cómo explicar los cambios en el perfil de lípidos es aún difícil. La remisión de los efectos lipolíticos ocasionados por la somatotropinemia es una buena posibilidad. El aumento en los ácidos grasos libres por la lipólisis de tejido graso ocasionada por IGF-1 explicaría un aumento en las fracciones de lípidos en plasma. Con el efecto contrario, es de esperarse una disminución de estas fracciones y un aumento en la cantidad de grasa corporal. Esto podría reflejarse en un cambio significativo en el IMC, antes y después del tratamiento, sin embargo en nuestros pacientes no pudo evidenciarse tal situación, ya que prácticamente el IMC no se modificó con el tratamiento (dato no presentado en tabla).

Otra buena posibilidad, y quizá la que más explique lo reportado en la literatura, es el hecho de que el octreótido ocasiona en forma transitoria una malabsorción intestinal, dada la presencia de esteatorrea durante el manejo inicial con octreótido. Esta incapacidad para la absorción de grasa puede disminuir la cantidad de quilomicrones provenientes de la dieta que se transformarían en el hígado en otras circunstancias en fracciones de colesterol y triglicéridos. Dado que este efecto sobre la absorción intestinal es pasajero (en la mayoría de los pacientes desaparece a la primer semana de uso), es de esperarse que el efecto en la disminución de lípidos sanguíneos también lo sea. Esto explicaría por que los cambios en los lípidos se observan en etapas tempranas del tratamiento y también porque no hay deficiencias de carotenos, vitaminas K o D en el tratamiento a largo plazo con octreótido,

Actualmente en nuestro servicio se encuentra en proceso una revisión exhaustiva de todos los casos de acromegalia en los que se ha empleado el octreótido en forma prequirúrgica. Esta revisión, tanto prospectiva como retrospectiva, arrojará datos importantes como la tolerabilidad del tratamiento, su impacto en el resultado quirúrgico y en la presentación de complicaciones en los pacientes acromegálicos. Pronto se contará en México con el análogo de somatostatina de depósito llamado Sandostatina-Lar (15), la cual eventualmente podría ser considerada una modalidad terapéutica independiente de la cirugía. Esperamos que en nuestro servicio puedan llevarse a cabo los estudios pertinentes para demostrar o rebatir esta posibilidad. Por el momento, el uso de octreótido prequirúrgico seguirá siendo aplicado a todo paciente acromegálico, ya que la disminución de los niveles GH e IGF-1 en forma tan rápida mejoran la calidad de vida de estos pacientes en forma importante, aunque no tenga un efecto significativo en su perfil de lípidos.

TABLA I. EFECTO DEL OCTREOTIDO SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL TOTAL Y TRIGLICERIDOS Y LOS PARAMETROS DE ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD EN UN GRUPO DE PACIENTES ACROMEGALICOS *

SEXO	EDAD	IMC	IGF-1i	GH(b)i	GH(s)i	COLi	TRIGi	IGF-1f	GH(b)f	GH(s)f	COLf	TRIGf
M	27	33	835	64.3	36.3	145	422	755	25.8	25.7	145	122
F	23	23.4	594	29	23	170	98	599	17	13	173	101
M	22	33	517	48	34.6	245	231	406	50	21	321	190
M	27	29	554	8.3	53	157	144	524	2.6	1.5	160	156
F	55	23	405	16.3	13.7	225	137	380	3.8	2.7	203	130
M	41	33.6	495	2.6	2.3	286	346	488	1.2	0.7	300	201
F	40	24.9	698	15	7	250	199	501	17.1	12.7	257	291
F	42	27.5	600	22	22	176	151	281	0.48	0.48	122	166
F	45	23.6	480	10	4.6	208	149	420	4.1	3.2	186	66
F	53	34.1	686	4.5	3.8	245	236	526	3.8	2.4	233	166
M	64	25.4	326	3.2	2.3	176	167	235	1.7	0	260	154
M/F:5/6												
promedio	39.90	28.22	562.72	20.29	18.27	207.54	207.27	465	11.59	7.58	214.54	158.45
SD	13.96	4.48	143.00	19.82	17.14	45.75	97.91	145.11	15.24	9.08	64.72	58.73

*Abreviaturas y unidades de medición:

IMC= índice de masa corporal, expresado en kg/m².

i= inicial, antes de tratamiento

f= final, después de tratamiento

IGF-1= Factor de crecimiento insulinoide tipo 1, expresado en mU/ml

GH(b)= Hormona de crecimiento basal, antes de carga de glucosa, expresado en ng/ml

GH(s)= Hormona de crecimiento suprimida, valor mínimo obtenido durante una carga de 75gr. de glucosa, expresado en ng/ml

COL= Colesterol sérico, expresado en mg/dl.

TRIG= Triglicéridos séricos, expresado en mg/dl.

BIBLIOGRAFIA

1. Melmed S: **Medical progress: Acromegaly.** 1990 N Engl J Med 322(14):966-77.
2. Melmed S. et al : **Recent Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Managment of Acromegaly.** 1995 J Clin Endocrinol Metab 80(12):3395-402.
3. Melmed S: **Etiology of Pituitary Acromegaly.** 1992 Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 21(3)539-51.
4. Molitch M. **Clinical Manifestations of Acromegaly.** 1992 Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 21(3)597-614.
5. Trouillas J, Sassolas M, Guigard P, Ansaneli-Naves L, Perrin G: **Relationships Between Pathological Diagnosis and Clinical Parameters in Acromegaly.** 1996 Metabolism 45(8) 53-6.
6. Frohman L: **Therapeutic Options in Acromegaly.** 1990 J Clin Endocrinol Metab 72(6) 1175-81.
7. Davis D, Laws E, Ilstrup D, et al: **Results of surgical treatment for growth hormone-secreting pituitary adenomas.** 1993 J Neurosurg 79:70-5.
8. Acromegaly Therapy Consensus Development Panel: **Consensus Statment: Benefits Versus Risks of Medical Therapy for Acromegaly.** 1994 Am J Med 97:468-73.
9. Krishna A, Phillips L: **Managment of Acromegaly: A Review.** 1994 Am J Med Sci 308(6):370-5.

10. Lambert S, Van der Lely A, De Herder W, Hofland L: **Drug Therapy: Octreotide.** 1996 N Engl J Med 334(4):246-54.
11. Newman C, Melmed S, Snyder P, et al: **Safety and Efficacy of Long Term Octreotide Therapy of Acromegaly: Results of a Multicentric Trial in 103 Patients- A Clinical Research Study.**1995 J Clin Endocrinol Metab 80(9):2768-75.
12. Lambert S, Reubi J C, Krenning E: **Somatostatin Analogs in the Treatment of Acromegaly.** 1992 Endocrinology and Metabolis Clinics Of Norht America 21(3):737-52.
13. Hansen T, Gram J, Bjerre P, Hagen C, Bollerslev J: **Body Composition in active acromegaly during tratment with octreotide: a double-blind, placebo-controlled cross-over study.** 1994 Clin Endocrinol 41:323-9.
14. Tolis G: **The Role of Somatostatin Agonistic Analogs in the Treatment of Acromegaly.**1996 Metabolism 45(8)Supl 1:109-10.
15. Stewart P, Kane K, Stewart S, Lancranjan J, Sheppard C: **Depot Long-Acting Somatostatin Analog (sandostati-LAR) Is an Effective Treatment for Acromegaly.** 1995 J Clin Endocrinol Metab 80(11):3267-72.
16. Erlinger S, Chan son P, Dumont M, Ponsot P, Warnet A, Harris A: **Effects of Octreotide on Biliary Lipd Composition and Occurrence of Cholesterol Crystals in Patients with Acromegaly. A Prospective Study.** 1994 Digestive Diseases and Sciences 39(11):2384-8.

17. Stevenaert A, Harris A, Kovacs K, Beckers A: **Presurgical Octreotide Treatment in Acromegaly.** 1992 Metabolism 41(9) Suppl 2:51-8.

18. Quabbe H, Plöckinger U: **Metabolic Aspects of Acromegaly and Its Treatment.** 1996 Metabolism 45(8)Suppl 1:61-2.

19. Lombardi G, Colao A, Ferone D, et al: **Cardiovascular Aspects in Acromegaly: Effects of Treatment.** 1996 Metabolism 45(8)Suppl 1:57-60.

20. Lamberts S, Van der Lely A, De Herder W, Hofland L: **Somatostatin Analogs: Future Directions.** 1996 Metabolism 45(8)Suppl 1:104-6.

21. Calanas B, Galvez MA, Corpas, MS: **Effect of Octreotide on plasma lipid metabolism in acromegaly.** 1994 Annals of Pharmacotherapy 28:1198.

22. Cohen R, Chanson P, Buckert E, Timsit J, et al: **Effects of octreotide on lipid metabolism in acromegaly.** 1992 Hormone and Metabolic Research 24:394-400.

23. Pintus S, Piras C, Pintus P: **Decrease of lipoprotein (a) values during therapy with octreotide in a group of acromegalic patients.** 1995 Giornale della Aterosclerosi 20:43-6.