

11213

12

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DISCORDANCIA EN LOS CRITERIOS DE CURACIÓN BIOQUÍMICA  
DE LA ACROMEGALIA 6 MESES A 2 AÑOS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA  
TRANSESFENOIDAL

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:

DR. OSCAR RENE / LIZAMA FLORES

MÉXICO, D.F.

MARZO, 2002

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 SEPÚLVEDA G."  
CENTROMEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**DR. MOISÉS MERCADO ATRI**

JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGIA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS**

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

# INDICE

## INTRODUCCIÓN

### I. ANTECEDENTES

*Prevalencia*  
*Etiología y Patogénesis de la Acromegalia*  
*Manifestaciones Clínicas*  
*Diagnóstico*  
*Tratamiento de la Acromegalia.*

### II. ESTUDIO CLINICO

1. *Justificación*
2. *Planteamiento del problema*
3. *Hipótesis*
4. *Objetivo*
5. *Material y Método*
  - 5.1 *Diseño del estudio*
  - 5.2 *Universo de trabajo*
  - 5.3 *Descripción de las variables*
  - 5.4 *Descripción operativa*
  - 5.5 *Análisis estadístico*
6. *Consideraciones éticas*
7. *Resultados*
8. *Discusión*
9. *Conclusión*
10. *Tablas y gráficas*
11. *Bibliografía*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN

*La acromegalia es una enfermedad que se caracteriza por la secreción excesiva de hormona del crecimiento (GH), que en casi todos los pacientes es causada por un adenoma hipofisiario productor de GH. En los pacientes acromegálicos existe una mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades cardiovasculares, respiratorias, osteomusculares y neoplasias malignas, particularmente cáncer de colon. El tratamiento de elección de la acromegalia sigue siendo la cirugía transesfenoidal. Reportes de grandes series quirúrgicas exponen tasas de curación de hasta 85% para microadenomas, aunque se han basado en niveles de GH < 5ng/mL. Los criterios actuales de curación consideran una supresión de GH < 2ng/mL después de una carga de glucosa y la normalización de los niveles de IGF-1, pero en pocos estudios los resultados han sido examinados con ensayos más sensibles para GH e IGF-1. De ahí que en ninguno de los trabajos a nivel mundial exista concordancia bioquímica para definir curación en pacientes postoperados de un adenoma productor de GH. Por todo lo anterior, realizamos este estudio con el objeto de investigar cuántos de nuestros pacientes postoperados de resección de adenoma hipofisiario productor de GH, cumplieron criterios más estrictos para definir cura de la enfermedad basándonos en niveles de GH < 1ng/mL y normalización de IGF-1 para edad y género.*

## ANTECEDENTES

Las características clínicas de la acromegalia fueron reconocidas desde muy temprano en el rey egipcio Akhenaton en la decimocuarta centuria AC. Y en el gigante Goliat, cuya derrota por David podría ser atribuida por complicaciones de la enfermedad. El mayor crédito en la primera descripción de la enfermedad fue hecha por Pierre Marie en 1886. La asociación de las manifestaciones clínicas con tumor hipofisiario fue observado por Minkowski en 1887. (1) En 1900, Benda reconoció que los adenomas hipofisarios en pacientes con acromegalia consistían principalmente de células adenohipofisarias eosinofílicas, las cuales él propuso como hiperfuncionantes. Subsecuentemente estudios clinicopatológicos por Cushing, Davidoff y Bailey fueron complementados por la demostración de la remisión clínica de los signos en los tejidos blandos de acromegálicos después de la resección quirúrgica de adenomas hipofisarios. (2)

Los experimentos de Evans y Long demostraron las características de gigantismo en ratas inyectadas con extracto de hipófisis anterior, confirmando la asociación de un factor hipofisiario con el crecimiento somático. (2)

### PREVALENCIA

Los adenomas hipofisarios están presentes en aproximadamente 25% de adultos al momento de una autopsia, sin embargo, las manifestaciones clínicas llevan al diagnóstico en sólo cerca del 1.85 por 100,000 habitantes por año. Los adenomas secretores de GH representan 10 a 15% del diagnóstico clínico de adenomas hipofisarios. En el estudio de una población estable de 3 millones de habitantes en la región de Newcastle, 164 pacientes con acromegalia fueron identificados en un intervalo de 11 años. En un estudio más reciente en España confirmaron estos hallazgos y sugirieron una incidencia anual de 3 nuevos casos por millón de habitantes o una prevalencia cerca de 40 a 60 por millón. Similares reportes se han obtenido de poblaciones en América del Norte. Debido a que el diagnóstico de acromegalia es frecuentemente retardado o errado, esto hace que la prevalencia verdadera de esta enfermedad no este reportada. (1)

### ETIOLOGÍA Y PATOGENESIS DE LA ACROMEGALIA

La vasta mayoría de los pacientes con exceso de GH resultan en acromegalia, gigantismo, o ambos, guardan un adenoma hipofisiario productor de GH. Muy raramente esta enfermedad es causada por la producción ectópica de GH o por Hormona liberadora de GH (GRH). (3)

Algunos pacientes con acromegalia y otros con gigantismo, tienen hiperprolactinemia en ausencia de un macroadenoma que podría explicar el fenómeno "efecto de tallo seccionado". Al momento se ha reconocido que algunos de los tumores productores de GH secretan prolactina. En estos paciente acromegálicos se ha encontrado que los niveles de la subunidad alfa de las hormonas glicoprotéicas están elevados. Ocasionalmente hay evidencia clínica y bioquímica de producción de TSH por estos mismos tumores. (3)

Estos modelos variables de plurihormonalidad fueron pobremente entendidos antes de la identificación de el factor de transcripción Pit-1. Este factor de transcripción hipofisiario se une a su sitio regulador específico en la región 5' de GH y PRL, también se ha identificado en células secretoras de TSH ( subunidad beta). Esto puede explicar la co-secreción ocasional de estas tres hormonas a partir de un adenoma. (4)

Los microadenomas se localizan en una de las alas laterales de la hipófisis, los grandes tumores pueden invadir tejidos adyacentes. Se ha pensado que los niveles de GH se correlacionan con el tamaño del tumor.

La apariencia microscópica de los adenomas productores de GH llevó a dividirlos en varias categorías. Esto se basó en la inmunohistoquímica de las células tumorales y en parámetros ultraestructurales. Los adenomas puros del somatotrópo han sido subclasificados en variantes densa y escasamente granulados. Los adenomas productores de GH y que tienen inmunoreactividad para prolactina son clasificados como adenomas del Mamosomatotropeo.

#### ADENOMAS DEL SOMATOTROPO DENSAMENTE GRANULADOS

Estos tumores acidofílicos son lesiones de relativo crecimiento lento que causan compresión gradual de la silla turca. Ellos tienen un modelo histológico trabecular, sinusoidal, o difuso y la inmunoreactividad para GH en el citoplasma es relativamente fuerte. A menudo contienen subunidad alfa. Además tienen moderada positividad para citokeratinas de bajo peso molecular en una distribución perinuclear, y característicamente tienen fuerte inmunoreactividad nuclear para Pit-1. (3)

#### ADENOMAS DEL SOMATOTROPO ESCASAMENTE GRANULADOS

Estos tumores cromofóbicos son ligeramente más comunes y más agresivos que los adenomas acidofílicos densamente granulados y generalmente son más grandes al momento del diagnóstico. El modelo histológico es casi siempre difuso, y las células tumorales muestran pleomorfismo nuclear y celular que puede confundirse con carcinoma metastásico. La inmunoreactividad para GH usualmente es débil y focal debido a el almacenamiento de la hormona en los gránulos secretores. Estos tumores raramente contienen subunidad alfa. Exhiben positividad para Pit-1 en el núcleo. El marcador inmunoreactivo más característico para este tumor es la positividad yuxtannuclear globular para citokeratinas de bajo peso molecular que decoran los cuerpos fibrosos, los cuales fueron reconocidos por primera vez por microscopía electrónica. (3)

#### ADENOMAS DEL MAMOSOMATOTROPO

Los adenomas bihormonales productores de GH y prolactina a menudo son asociados con acromegalia y son la causa más frecuente de gigantismo. Estos tumores acidofílicos tienen crecimiento difuso o sólido que recuerda a los tumores densamente granulados. Muestran intensa inmunoreactividad citoplasmática para GH como también para PRL y subunidad alfa. La tinción nuclear para Pit-1 es fuerte y algunos tumores pueden mostrar reactividad para el receptor estrogénico. Ocasionalmente estos tumores pueden producir subunidad beta de TSH y puede asociarse con hipertiroidismo y bocio. (3)

#### HIPERPLASIA DEL SOMATOTROPO

El fenotipo clínico de acromegalia causado por un tumor productor de GRH es usualmente indistinguible de una acromegalia de origen hipofisiario. El diagnóstico es particularmente complejo. Los pacientes con secreción ectópica de GRH muestra hiperplasia del somatotropeo. La hiperprolactinemia en esta situación es atribuida a la estimulación de la PRL secretada por GRH, y de ahí podría encontrarse hiperplasia del lactotropeo.

La hiperplasia del mamosomatotropeo no se ha asociado con tumor productor de GRH como en el reportado en un joven con gigantismo y en asociación con síndrome de

*McCune-Albright. La etiología de la hiperplasia es desconocida; eso podría reflejar el exceso de la estimulación de GRH o en pacientes con el síndrome de McCune-Albright, que resulta de una mutación constitutiva de proteína Gs mutada. (3)*

#### TUMORES HIPOTALAMICOS PRODUCTORES DE GR

*Los tumores neuronales hipotalámicos productores de GRH pueden asociarse con acromegalia. Esta lesión rara se presenta como una masa selar que imita un adenoma hipofisiario productor de GH. El examen microscópico revela un Gangliocitoma asociado con el adenoma hipofisiario en la mayoría de los casos. (3)*

#### PATOGÉNESIS DE LOS TUMORES PRODUCTORES DE GH

*Las bases moleculares de la formación de adenomas hipofisarios permanece desconocida. Las alteraciones moleculares que han sido comunes a otros tumores (mutaciones en ras, p53, y el Retinoblastoma Rb) no se han encontrado en tumores hipofisarios. Casi el 40% de los tumores del somatotropo, se ha asociado con mutación somática en las proteínas Gs. Un defecto similar se ha identificado en la hiperplasia del mamosomatotropo asociado con el síndrome de McCune-Albright. Este defecto resulta en una activación constitutiva de la adenilato ciclasa el incremento de los niveles de AMPc.*

*Se ha pensado que los factores de crecimiento tienen un papel importante en las múltiples vías de la tumorigénesis. La evidencia preliminar sugiere que las células de los tumores hipofisarios producen múltiples factores de crecimiento. Los eventos moleculares que inician el proceso de desorden en el crecimiento celular hipofisiario son desconocidos. (5)*

#### MANIFESTACIONES CLINICAS

*Las características clínicas asociadas con acromegalia incluyen los efectos de exceso en la secreción de GH y los efectos compresivos de una expansión de masa hipofisiaria. Esto último usualmente incluye deterioro en los campos visuales y cefalea. Aunque los rasgos faciales grotescos pueden ser obvios en retrospectiva, únicamente 10% de pacientes con acromegalia activa consultan al especialista por este agravio. La sudoración excesiva, interrupción de los períodos menstruales, impotencia, diabetes, hipertensión, apnea del sueño son manifestaciones comunes de esta enfermedad.*

*La apnea del sueño es de naturaleza obstructiva en dos tercios de los pacientes con acromegalia. En el otro tercio, una etiología central puede identificarse ( disfunción central de la vía somatostaginérgica, como factor putativo involucrado en la respiración). Otras manifestaciones poco comunes son síndrome del túnel del carpo, mala oclusión mandibular, artritis o pólipos en colon. Estos últimos se han visto asociados con acrocordones que pueden ser causa de morbilidad y mortalidad en pacientes de mayor edad con acromegalia (6).*

*Si la acromegalia no es tratada, resulta en artritis severa, deterioro de los campos visuales, hipertensión de difícil control, franca diabetes mellitus y enfermedades cardíacas (cardiomiopatía y arritmias). Esta última representa la causa primaria de mortalidad en los pacientes acromegálicos. También han sugerido que la acromegalia tiene mayor incremento en el riesgo de malignidad en el tracto gastrointestinal (6).*

#### DIAGNOSTICO DE ACROMEGALIA

*Los síntomas y signos de la acromegalia se desarrollan de forma insidiosa durante varios años de exposición a niveles elevados de GH e IGF-1.*

La secreción de GH normalmente es pulsátil, con pulsos durante el día, después del ejercicio, y en el período postprandial. Como la GH es rápidamente eliminada de la circulación, los niveles basales de GH son indetectables la mayoría de las veces. Por esta razón, la simple determinación aleatoria de GH no está indicada como indicador diagnóstico para acromegalia, y las pruebas dinámicas de regulación de GH son preferidas. (6,7)

GH causa la síntesis y liberación de IGF-1 en una variedad de sitios, especialmente en el hígado. La eliminación de IGF-1 de la circulación toma varias horas, y como el péptido está predominantemente unido a proteínas, como resultado los niveles de IGF-1 son menos variables que los niveles de GH. Los niveles absolutos de IGF-1 es una función de la integridad de los niveles séricos de GH en las 24 horas, por lo tanto, es un buen indicador de escrutinio para la presencia de hipersecreción de GH. (6,7)

Una curva de tolerancia a la glucosa debe ser la conducta para confirmar un modelo anormal de secreción de GH. Después de un ayuno nocturno, la ingestión oral de 75g de glucosa debe causar la supresión de GH en los siguientes 90 minutos al menos en 2ng/mL en pacientes normales, pero los niveles podrían permanecer arriba de los 2ng/mL en el 80% de todos los acromegálicos. (6,7)

Otro método diagnóstico potencial es la determinación de IGFBP-3. La elevada afinidad de las proteínas transportadoras de hormona de crecimiento (GHBP), representa una forma circulante de la porción extracelular del receptor de hormona del crecimiento (GHR). El significado biológico y fisiológico de GHBP es entendido incompletamente, pero al parecer modula la acción de GH en sus tejidos blancos por amortiguación de la secreción pulsátil de GH y por prolongar su efecto biológico en el líquido extracelular. En la presencia de exceso de GH, el GHR parecen estar agotados. Correspondientemente los niveles séricos de GHBP han sido encontrados disminuidos en pacientes con acromegalia activa. (8)

En un reporte reciente, los niveles séricos de IGFBP-3 fueron valorados en 44 pacientes con adenomas del somatotropo patológicamente confirmado. (9)

Actualmente la imagen por Resonancia magnética es el procedimiento de escoge para la valoración radiográfica de una masa hipofisiaria sospechosa. Raramente una masa hipofisiaria no es identificada, y en la mayoría de los casos, un tumor ectópico secretor de GH o GHRH debería considerarse. (5)

## TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA

### 1) CIRUGÍA

En 1909, Harvey Cushing, padre de la cirugía hipofisiaria, reportó una operación transesfenoidal de un paciente acromegálico. Gerard Guiot introdujo la adenectomía por microcirugía selectiva en 1970. El abordaje transesfenoidal para la extirpación quirúrgica de los tumores esta indicado para pacientes que tienen microadenomas. Este procedimiento tiene tasas de curación de 90%, sin embargo, en otras series reportan 42% de pacientes acromegálicos logran niveles de GH de menos de 5ug/L. (10) El éxito de la cirugía relacionado a los niveles preoperatorios de GH; 65% de los pacientes con niveles de GH < 20mU/l pero solamente 18% de los pacientes con niveles de GH > 100mU/l lograron niveles post operatorios < 5mU/l. Además, el tamaño del tumor influyó el resultado de la cirugía con 61% de pacientes con microadenoma y sólo 23% de los pacientes con macroadenoma lograron niveles post operatorios de GH de < 5mU/l. (10)

En el estudio de Swearingen y colaboradores, usaron criterios más estrictos de remisión (normalización de los niveles de IGF-1 o supresión de GH a < 2ug/L después de la ingesta oral de glucosa), reportaron que 90% de pacientes con microadenomas lograron exitosamente estos criterios Sin embargo, menos del 50% de pacientes con macroadenomas fueron bioquímicamente controlados. (11) Las complicaciones post operatorias ocurrieron en aproximadamente 5-8% de los pacientes. Los eventos adversos

relacionados a la cirugía incluyeron diabetes insípida permanente, fístula de LCR, meningitis, sinusitis severa e hipopituitarismo. (11)

En otro trabajo realizado por Wilson y colaboradores, revisaron 254 pacientes acromegálicos, operados vía transesfenoidal entre 1974-1992 y encontraron que el 76% de los pacientes tenían niveles de GH  $<5\text{ng/mL}$  30 días después de la cirugía. Además los niveles preoperatorios de GH fueron predictivos para persistencia de la enfermedad ( $P<0.01$ ). El seguimiento a largo plazo se obtuvo de 129 pacientes en remisión inicial. De estos 9 tuvieron recurrencia de la enfermedad y 120 permanecieron en remisión. Al igual que el trabajo de Swearingen, las complicaciones post operatorias fueron 8%. (12)

Los criterios de curación se han vuelto más estrictos en la última década. Aunque las series quirúrgicas en los ochentas definieron curación como una disminución en los niveles de GH por debajo de los  $10\text{ng/mL}$ , más tarde otras series usaron valores de  $5\text{ng/mL}$ , cuando comenzaron aparecer pacientes que todavía tenían activa su enfermedad. Recientemente, los criterios bioquímicos de curación se han vuelto más estrictos, y han incluido supresión de GH  $<2\text{ng/mL}$  (determinado por RIA) después de la ingesta de 75 a 100 g de glucosa y reducción de los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) a concentraciones dentro del rango normal para edad y sexo.

Algunas evidencias sugieren que pacientes tratados quirúrgicamente con niveles de GH entre 1 y  $2\text{ng/mL}$  después de la ingesta de glucosa tienen una elevada probabilidad de recurrencia. La curva de tolerancia a la glucosa es una prueba simple que determina el ciclo circadiano de la secreción de GH y es un buen marcador de hipersecreción. Después de la ingesta de glucosa, los niveles de GH deberían descender por debajo de  $1\text{ng/mL}$ . En la valoración de curación, el escoger un método de medición para GH es extremadamente importante. (13)

## TRATAMIENTO MEDICO PARA LA ACROMEGALIA

La mayor clase de medicamentos usados en el tratamiento de la acromegalia son los análogos de somatostatina.

### OCTREOTIDE

Es el análogo de somatostanina mayormente empleado en el tratamiento de la acromegalia. Tiene una porción de 7 a 10 aminoácidos similar a la somatostatina nativa y se une con gran afinidad a los subtipos de receptor para somatostatina dos y cinco. Este análogo es 45, 11 y 1.3 veces más potente que la somatostatina-14 en la inhibición de GH, glucagon y secreción de insulina respectivamente. Después de una simple inyección subcutánea de  $50\mu\text{g}$ , los niveles picos de octreótide de  $1.9$  a  $2.9\text{ng/mL}$  fueron encontrados 15 a 30 minutos más tarde. La vida media fue estimada en 113 minutos en comparación con 3 minutos para la somatostatina nativa, la cual debe aplicarse intravenosa. El pico de efecto supresivo del octreótide sobre las concentraciones plasmáticas usualmente se ha visto entre las 2 y 6 horas después de la inyección subcutánea. (14) En un estudio multicéntrico en Estados Unidos de octreótide en 115 pacientes acromegálicos, los niveles de GH disminuyeron significativamente en un 30% del valor basal 2 horas después de  $100\mu\text{g}$  de octreótide. Durante el seguimiento a largo plazo los niveles de GH de  $30.9\text{ng/mL}$  descendieron a  $5.7\text{ng/mL}$  dos horas después de la inyección de octreótide y permanecieron suprimidos a lo largo de 30 meses. (15,16)

La reducción de los niveles de IGF-1 hacia rangos normales en un estudio multicéntrico con período de duración 12 a 30 meses, 64% tuvieron rangos normales de IGF-1 Aunque la mayoría de los pacientes con acromegalia tienen buena respuesta bioquímica al octreótide, 35% puede responder de manera sub óptima o no responder. (16)

Los síntomas clínicos mejoran 54 al 78% de los pacientes al recibir dosis entre 250 a 750 ug de octreótide al día durante 6 meses. La reducción del tamaño del tumor se ha reportado entre un 20 a 50%, pero en la mayoría de los casos ha sido menos del 50%. Después de abandonar el tratamiento durante 1 mes con octreótide, puede haber reexpansión tumoral hasta de 20% de los pacientes, sin que se haya dado el caso de una expansión mayor al volumen original. (15)

Los efectos adversos más comunes son: Diarrea, dolor abdominal, flatulencia, náuseas, cefalea, litiasis biliar, y en 25% han presentado bradicardia. Estos síntomas pueden presentarse horas después de la primera inyección de octreótide y generalmente en las siguientes 3 semanas. (17)

#### ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE ACCION PROLONGADA

Los análogos de somatostatina de acción prolongada como el Octreótide-LAR (Sandostatina-LAR) y el de liberación lenta SR-Lanreotide, se han venido desarrollando en los últimos años. El primero se administra cada 28 días y el segundo 10 ó 14 días; ambos por vía intramuscular.

El octreótide-LAR a dosis de 20 a 30mg, suprime los niveles de GH entre 4 y 6 semanas respectivamente, esta condición es lograda después de 2 a 3 inyecciones. Dosis mayores a 40mg no proveen un beneficio adicional. Los niveles de IGF-1 descienden a rangos normales hasta un 67% de los pacientes. Aunque la reducción del tamaño tumoral no se ha estudiado prospectivamente, trabajos preliminares reportan una disminución 20%. Los efectos adversos van de leve a moderado (síntomas gastrointestinales <50% y solamente 2 días de duración) en pacientes tratados con octreótide-LAR. En 101 pacientes tratados a lo largo de 30 meses, la litiasis se desarrolló en 4 pacientes (microlitiasis) quienes permanecieron asintomáticos. (18)

#### RADIOTERAPIA EN ACROMEGALIA

Se recomienda el uso de la radiación en pacientes acromegálicos con persistencia o recurrencia de hipersecreción de GH no curada por cirugía. Que exista contraindicación para la cirugía. Una revisión de estudios de radioterapia en los mayores centros en Estados Unidos, observaron que aproximadamente 50% de los pacientes acromegálicos, lograron concentraciones séricas de GH <5ng/mL, 10 años después de radioterapia convencional. Otros reportan descenso en los niveles de GH a 2 años 50% y a 5 años 75%, con respecto al nivel basal. Los pacientes con GH inicial >100ng/mL es menos probable que logren niveles de GH <5ng/mL a lo largo del seguimiento.

El hipopituitarismo es un resultado predecible del tratamiento, es retardado, y quizá se presente en pacientes que ya han sido operados o radiados previamente. La pérdida de la visión es una complicación rara (2.2%). La necrosis cerebral y neoplasias secundarias a la radiación son extremadamente raras. (19)

#### JUSTIFICACION

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes acromegálicos con enfermedad activa, tienen una tasa de mortalidad dos veces mayor que la población general para enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares, respiratorias y malignas. En la última década, observaron problemas en encontrar criterios uniformes para la evaluación postoperatoria en acromegalia y era difícil comparar los resultados entre las series quirúrgicas. Inicialmente los valores para GH (después de la ingesta de 75

Los síntomas clínicos mejoran 54 al 78% de los pacientes al recibir dosis entre 250 a 750 ug de octreótide al día durante 6 meses. La reducción del tamaño del tumor se ha reportado entre un 20 a 50%, pero en la mayoría de los casos ha sido menos del 50%. Después de abandonar el tratamiento durante 1 mes con octreótide, puede haber reexpansión tumoral hasta de 20% de los pacientes, sin que se haya dado el caso de una expansión mayor al volumen original. (15)

Los efectos adversos más comunes son: Diarrea, dolor abdominal, flatulencia, náuseas, cefalea, litiasis biliar, y en 25% han presentado bradicardia. Estos síntomas pueden presentarse horas después de la primera inyección de octreótide y generalmente en las siguientes 3 semanas. (17)

#### ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE ACCION PROLONGADA

Los análogos de somatostatina de acción prolongada como el Octreótide-LAR (Sandostatina-LAR) y el de liberación lenta SR-Lanreotide, se han venido desarrollando en los últimos años. El primero se administra cada 28 días y el segundo 10 ó 14 días; ambos por vía intramuscular.

El octreótide-LAR a dosis de 20 a 30mg, suprime los niveles de GH entre 4 y 6 semanas respectivamente, esta condición es lograda después de 2 a 3 inyecciones. Dosis mayores a 40mg no proveen un beneficio adicional. Los niveles de IGF-1 descienden a rangos normales hasta un 67% de los pacientes. Aunque la reducción del tamaño tumoral no se ha estudiado prospectivamente, trabajos preliminares reportan una disminución 20%. Los efectos adversos van de leve a moderado (síntomas gastrointestinales <50% y solamente 2 días de duración) en pacientes tratados con octreótide-LAR. En 101 pacientes tratados a lo largo de 30 meses, la litiasis se desarrolló en 4 pacientes (microlitiasis) quienes permanecieron asintomáticos. (18)

#### RADIOTERAPIA EN ACROMEGALIA

Se recomienda el uso de la radiación en pacientes acromegálicos con persistencia o recurrencia de hipersecreción de GH no curada por cirugía. Que exista contraindicación para la cirugía. Una revisión de estudios de radioterapia en los mayores centros en Estados Unidos, observaron que aproximadamente 50% de los pacientes acromegálicos, lograron concentraciones séricas de GH <5ng/mL, 10 años después de radioterapia convencional. Otros reportan descenso en los niveles de GH a 2 años 50% y a 5 años 75%, con respecto al nivel basal. Los pacientes con GH inicial >100ng/mL es menos probable que logren niveles de GH <5ng/mL a lo largo del seguimiento.

El hipopituitarismo es un resultado predecible del tratamiento, es retardado, y quizá se presente en pacientes que ya han sido operados o radiados previamente. La pérdida de la visión es una complicación rara (2.2%). La necrosis cerebral y neoplasias secundarias a la radiación son extremadamente raras. (19)

#### JUSTIFICACION

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes acromegálicos con enfermedad activa, tienen una tasa de mortalidad dos veces mayor que la población general para enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares, respiratorias y malignas. En la última década, observaron problemas en encontrar criterios uniformes para la evaluación postoperatoria en acromegalia y era difícil comparar los resultados entre las series quirúrgicas. Inicialmente los valores para GH (después de la ingesta de 75

ó 100 gramos de glucosa) de 5ng/mL fueron aceptados, posteriormente se redujeron a 2ng/mL y en la actualidad se usan valores por debajo de 1ng/ml; así como la reducción de los niveles de IGF-1 a su rango normal para edad y sexo.

Sin embargo, en ninguno de los trabajos publicados a nivel mundial, existe concordancia bioquímica para definir curación en acromegalia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lista de complicaciones de una prolongada hipersecreción de GH es extensa, y estas secuelas en los pacientes acromegálicos incrementa el riesgo de muerte prematura.

El pronóstico clínico es obtenido por un cuidadoso seguimiento en la disminución de los marcadores bioquímicos (GH e IGF-1) y remisión de los síntomas. La remisión de los síntomas esta asociado fuertemente con la reducción de estos factores de crecimiento.

Siguiendo los criterios actuales para curación en acromegalia, ¿cuántos pacientes con esta enfermedad curaron 6 meses a 2 años después de tratamiento?

## HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de acromegalia que fueron tratados en este hospital se encuentran clínica y bioquímicamente curados 6 meses a 2 años después de tratamiento.

## OBJETIVO

Este estudio investiga cuantos pacientes acromegálicos cumplieron los criterios para definir cura de la enfermedad 6 meses a 2 años posterior de ser tratados.

## MATERIAL Y METODO

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Es un análisis retrospectivo ( transversal ).

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Revisamos 80 expedientes de acromegálicos tratados por los departamentos de Endocrinología y Neurocirugía, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período de enero de 1995 a diciembre de 1999.

Descripción de las variables:

Variable independiente: La Cirugía.

Variable dependiente: Hormona del Crecimiento (GH) y Factor de crecimiento similar a la Insulina-1 (IGF-1).

ó 100 gramos de glucosa) de 5ng/mL fueron aceptados, posteriormente se redujeron a 2ng/mL y en la actualidad se usan valores por debajo de 1ng/ml; así como la reducción de los niveles de IGF-1 a su rango normal para edad y sexo.

Sin embargo, en ninguno de los trabajos publicados a nivel mundial, existe concordancia bioquímica para definir curación en acromegalia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lista de complicaciones de una prolongada hipersecreción de GH es extensa, y estas secuelas en los pacientes acromegálicos incrementa el riesgo de muerte prematura.

El pronóstico clínico es obtenido por un cuidadoso seguimiento en la disminución de los marcadores bioquímicos (GH e IGF-1) y remisión de los síntomas. La remisión de los síntomas esta asociado fuertemente con la reducción de estos factores de crecimiento.

Siguiendo los criterios actuales para curación en acromegalia, ¿cuántos pacientes con esta enfermedad curaron 6 meses a 2 años después de tratamiento?

## HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de acromegalia que fueron tratados en este hospital se encuentran clínica y bioquímicamente curados 6 meses a 2 años después de tratamiento.

## OBJETIVO

Este estudio investiga cuantos pacientes acromegálicos cumplieron los criterios para definir cura de la enfermedad 6 meses a 2 años posterior de ser tratados.

## MATERIAL Y METODO

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Es un análisis retrospectivo ( transversal ).

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Revisamos 80 expedientes de acromegálicos tratados por los departamentos de Endocrinología y Neurocirugía, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período de enero de 1995 a diciembre de 1999.

Descripción de las variables:

Variable independiente: La Cirugía.

Variable dependiente: Hormona del Crecimiento (GH) y Factor de crecimiento similar a la Insulina-1 (IGF-1).

ó 100 gramos de glucosa) de 5ng/mL fueron aceptados, posteriormente se redujeron a 2ng/mL y en la actualidad se usan valores por debajo de 1ng/ml; así como la reducción de los niveles de IGF-1 a su rango normal para edad y sexo.

Sin embargo, en ninguno de los trabajos publicados a nivel mundial, existe concordancia bioquímica para definir curación en acromegalia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lista de complicaciones de una prolongada hipersecreción de GH es extensa, y estas secuelas en los pacientes acromegálicos incrementa el riesgo de muerte prematura.

El pronóstico clínico es obtenido por un cuidadoso seguimiento en la disminución de los marcadores bioquímicos (GH e IGF-1) y remisión de los síntomas. La remisión de los síntomas esta asociado fuertemente con la reducción de estos factores de crecimiento.

Siguiendo los criterios actuales para curación en acromegalia, ¿cuántos pacientes con esta enfermedad curaron 6 meses a 2 años después de tratamiento?

## HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de acromegalia que fueron tratados en este hospital se encuentran clínica y bioquímicamente curados 6 meses a 2 años después de tratamiento.

## OBJETIVO

Este estudio investiga cuantos pacientes acromegálicos cumplieron los criterios para definir cura de la enfermedad 6 meses a 2 años posterior de ser tratados.

## MATERIAL Y METODO

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Es un análisis retrospectivo ( transversal ).

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Revisamos 80 expedientes de acromegálicos tratados por los departamentos de Endocrinología y Neurocirugía, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período de enero de 1995 a diciembre de 1999.

Descripción de las variables:

Variable independiente: La Cirugía.

Variable dependiente: Hormona del Crecimiento (GH) y Factor de crecimiento similar a la Insulina-1 (IGF-1).

ó 100 gramos de glucosa) de 5ng/mL fueron aceptados, posteriormente se redujeron a 2ng/mL y en la actualidad se usan valores por debajo de 1ng/ml; así como la reducción de los niveles de IGF-1 a su rango normal para edad y sexo.

Sin embargo, en ninguno de los trabajos publicados a nivel mundial, existe concordancia bioquímica para definir curación en acromegalia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lista de complicaciones de una prolongada hipersecreción de GH es extensa, y estas secuelas en los pacientes acromegálicos incrementa el riesgo de muerte prematura.

El pronóstico clínico es obtenido por un cuidadoso seguimiento en la disminución de los marcadores bioquímicos (GH e IGF-1) y remisión de los síntomas. La remisión de los síntomas esta asociado fuertemente con la reducción de estos factores de crecimiento.

Siguiendo los criterios actuales para curación en acromegalia, ¿cuántos pacientes con esta enfermedad curaron 6 meses a 2 años después de tratamiento?

## HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de acromegalia que fueron tratados en este hospital se encuentran clínica y bioquímicamente curados 6 meses a 2 años después de tratamiento.

## OBJETIVO

Este estudio investiga cuantos pacientes acromegálicos cumplieron los criterios para definir cura de la enfermedad 6 meses a 2 años posterior de ser tratados.

## MATERIAL Y METODO

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Es un análisis retrospectivo ( transversal ).

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Revisamos 80 expedientes de acromegálicos tratados por los departamentos de Endocrinología y Neurocirugía, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período de enero de 1995 a diciembre de 1999.

Descripción de las variables:

Variable independiente: La Cirugía.

Variable dependiente: Hormona del Crecimiento (GH) y Factor de crecimiento similar a la Insulina-1 (IGF-1).

ó 100 gramos de glucosa) de 5ng/mL fueron aceptados, posteriormente se redujeron a 2ng/mL y en la actualidad se usan valores por debajo de 1ng/ml; así como la reducción de los niveles de IGF-1 a su rango normal para edad y sexo.

Sin embargo, en ninguno de los trabajos publicados a nivel mundial, existe concordancia bioquímica para definir curación en acromegalia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lista de complicaciones de una prolongada hipersecreción de GH es extensa, y estas secuelas en los pacientes acromegálicos incrementa el riesgo de muerte prematura.

El pronóstico clínico es obtenido por un cuidadoso seguimiento en la disminución de los marcadores bioquímicos (GH e IGF-1) y remisión de los síntomas. La remisión de los síntomas esta asociado fuertemente con la reducción de estos factores de crecimiento.

Siguiendo los criterios actuales para curación en acromegalia, ¿cuántos pacientes con esta enfermedad curaron 6 meses a 2 años después de tratamiento?

## HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de acromegalia que fueron tratados en este hospital se encuentran clínica y bioquímicamente curados 6 meses a 2 años después de tratamiento.

## OBJETIVO

Este estudio investiga cuantos pacientes acromegálicos cumplieron los criterios para definir cura de la enfermedad 6 meses a 2 años posterior de ser tratados.

## MATERIAL Y METODO

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Es un análisis retrospectivo ( transversal ).

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Revisamos 80 expedientes de acromegálicos tratados por los departamentos de Endocrinología y Neurocirugía, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período de enero de 1995 a diciembre de 1999.

Descripción de las variables:

Variable independiente: La Cirugía.

Variable dependiente: Hormona del Crecimiento (GH) y Factor de crecimiento similar a la Insulina-1 (IGF-1).

*Descripción operativa: Fueron revisados 80 expedientes de pacientes con acromegalia tratados entre 1995 y 1999.*

#### *Estudio endocrinológico:*

*Protocolo diagnóstico: La acromegalia fue diagnosticada en base al cuadro clínico, asociado con una falta de supresión de GH a menos de 2ng/ml después de la ingesta oral de una carga de 75 g de glucosa y además IGF-1 basal elevada. La RMN de silla turca reveló la presencia de adenoma hipofisario ( Macro o microadenoma).*

*La hormona de crecimiento (GH) fue medida por radioinmunoensayo (RIA), policlonal de doble anticuerpo con límite de detección 0.7ng/ml y coeficiente de variación (CVs) intra e interensayo de 2.7% y 4.2%, respectivamente. (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA). El factor de crecimiento similar a la Insulina-1 (IGF-1), fue separado a partir de su proteína transportadora utilizando ácido etanol; los niveles totales de IGF-1 fueron cuantificados usando ensayo inmunoradiométrico (Diagnostic Systems Laboratory, Webster, TX) con CVs intra e interensayo de 2.6% y 4.4%, respectivamente. Los valores de referencia para IGF-1 usados por nuestro laboratorio de acuerdo a edad y sexo son los siguientes: 20 a 30 años, 202 a 336ng/ml en hombres y 126 a 439ng/ml en mujeres; 30 a 40 años, 137 a 273ng/ml en hombres y 107 a 298ng/ml en mujeres; 40 a 50 años, 70 a 300ng/ml en hombres y 50 a 318ng/ml en mujeres; y de 50 a 60 años, 120 a 190ng/ml en hombres y 40 a 170ng/ml en mujeres.*

*Protocolo de seguimiento. Nuestros criterios de curación para el control de los pacientes al cumplir 6 meses a 2 años post operatorio fueron, supresión de GH a <1ng/ml después de la ingesta oral de una carga de glucosa de 75 g y descenso a rangos normales de IGF-1 para edad y sexo.*

*Criterios de Inclusión: Seleccionamos pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía fue el tratamiento inicial y que en su expediente clínico disponibles los datos preoperatorios y de seguimiento de 6 meses a 2 años posterior a la cirugía.*

*Criterios de exclusión: Excluimos los expedientes que encontramos incompletos y que al momento de la fecha de corte no hubiesen cumplido 6 meses a 2 años postoperatorio.*

*Criterios de eliminación: Pacientes que recibieron radioterapia antes de la primera cirugía y aquellos operados en otro hospital.*

*ANÁLISIS ESTADÍSTICO: El análisis de las variables se realizó por medio de la " t de Student de dos colas ". Y se consideró estadísticamente significativa una p de menos 0.05.*

*CONSIDERACIONES ETICAS: Este estudio fue retrospectivo, no involucró la manipulación de ningún paciente y el protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica de la División de Enseñanza del HE CMN Siglo XXI.*

*Descripción operativa: Fueron revisados 80 expedientes de pacientes con acromegalia tratados entre 1995 y 1999.*

#### *Estudio endocrinológico:*

*Protocolo diagnóstico: La acromegalia fue diagnosticada en base al cuadro clínico, asociado con una falta de supresión de GH a menos de 2ng/ml después de la ingesta oral de una carga de 75 g de glucosa y además IGF-1 basal elevada. La RMN de silla turca reveló la presencia de adenoma hipofisiario ( Macro o microadenoma).*

*La hormona de crecimiento (GH) fue medida por radioinmunoensayo (RIA), policlonal de doble anticuerpo con límite de detección 0.7ng/ml y coeficiente de variación (CVs) intra e interensayo de 2.7% y 4.2%, respectivamente. (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA). El factor de crecimiento similar a la Insulina-1 (IGF-1), fue separado a partir de su proteína transportadora utilizando ácido etanol; los niveles totales de IGF-1 fueron cuantificados usando ensayo inmunoradiométrico (Diagnostic Systems Laboratory, Webster, TX) con CVs intra e interensayo de 2.6% y 4.4%, respectivamente. Los valores de referencia para IGF-1 usados por nuestro laboratorio de acuerdo a edad y sexo son los siguientes: 20 a 30 años, 202 a 336ng/ml en hombres y 126 a 439ng/ml en mujeres; 30 a 40 años, 137 a 273ng/ml en hombres y 107 a 298ng/ml en mujeres; 40 a 50 años, 70 a 300ng/ml en hombres y 50 a 318ng/ml en mujeres; y de 50 a 60 años, 120 a 190ng/ml en hombres y 40 a 170ng/ml en mujeres.*

*Protocolo de seguimiento. Nuestros criterios de curación para el control de los pacientes al cumplir 6 meses a 2 años post operatorio fueron, supresión de GH a <1ng/ml después de la ingesta oral de una carga de glucosa de 75 g y descenso a rangos normales de IGF-1 para edad y sexo.*

*Criterios de Inclusión: Seleccionamos pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía fue el tratamiento inicial y que en su expediente clínico disponibles los datos preoperatorios y de seguimiento de 6 meses a 2 años posterior a la cirugía.*

*Criterios de exclusión: Excluimos los expedientes que encontramos incompletos y que al momento de la fecha de corte no hubiesen cumplido 6 meses a 2 años postoperatorio.*

*Criterios de eliminación: Pacientes que recibieron radioterapia antes de la primera cirugía y aquellos operados en otro hospital.*

*ANÁLISIS ESTADÍSTICO: El análisis de las variables se realizó por medio de la " t de Student de dos colas ". Y se consideró estadísticamente significativa una p de menos 0.05.*

*CONSIDERACIONES ETICAS: Este estudio fue retrospectivo, no involucró la manipulación de ningún paciente y el protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica de la División de Enseñanza del HE CMN Siglo XXI.*

## RESULTADOS

Encontramos 80 expedientes de pacientes con el diagnóstico de acromegalia vistos de enero de 1995 a diciembre de 1999. Seleccionamos 53 que completaban los criterios establecidos para su inclusión ya que la cirugía había sido el tratamiento inicial y sus datos preoperatorios y postoperatorios se encontraron completos 6 a 24 meses después de la resección tumoral transesfenoidal. La edad promedio de nuestros pacientes fue de 42.5 años ( rango 22 a 80 años ). Veinticuatro (45.3%) fueron hombres y 29 ( 54.7%) mujeres.

La mayoría de los pacientes 43(81.1%) presentaron macroadenoma ( tumor hipofisario > 10mm) y solo 10(18.9%) tuvieron microadenomas (tumor hipofisario <10mm).

Los resultados hormonales de GH basal, GH nadir post carga de glucosa e IGF-1 tanto pre y postoperatorios de los 53 pacientes se resumen en la Tabla 1.

No encontramos diferencia estadística en los niveles preoperatorios de GH basal ( $p=0.16$ ), GH nadir post carga de glucosa ( $p=0.19$ ) e IGF-1 ( $p=0.6$ ) con respecto al tamaño del tumor.

El déficit hormonal global tanto en macro como en microadenomas fue el siguiente: Hipocortisolismo 11/53 (20.75%), hipogonadismo 17/53 (32.07%) e hipotiroidismo 8/53 (15%). Además 11/53 (20.75%) tenían 1 eje hormonal alterado, 6/53 (11.3%) 2 ejes y 7/53 (13.2%) 3 ejes hormonales. (Gráficas 1 y 2)

Cuarenta y cinco por ciento (24/53) de los pacientes fueron considerados CONCORDANTEMENTE CURADOS basándonos en la supresión de GH <1ng/mL después de la ingesta oral de una carga de glucosa de 75g y normalización de los niveles de IGF-1 ajustados para edad y sexo. De éstos, 18/43 (41.8%) correspondían a los macroadenomas y 6/10 (60%) a microadenomas. Veinte y dos por ciento (12/53) fueron catalogados como CONCORDANTES ACTIVOS debido a que no tuvieron supresión de los niveles de GH (GH>2ng/mL) después de una carga de 75g de glucosa y niveles anormalmente altos de IGF-1. Encontramos que 11/43 (25.5%) eran macro y 1/10 (10%) microadenomas. (Tabla 2)

Treinta y dos por ciento (17/53), tuvieron resultados DISCORDANTES, de los cuales 2/53 (3.7%) presentaron niveles de IGF-1 normales y GH nadir de 1 a 2ng/mL; 8/53 (15%) mostraron IGF-1 alta y GH nadir <1ng/mL; 7/53 (13.2%) permanecieron con niveles de IGF-1 alta con GH nadir entre 1-2ng/mL (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

Idealmente, la cura de acromegalia debería ser definida como la restauración del crecimiento excesivo de los tejidos blandos, remisión de los síntomas y retorno a la normalidad en la secreción de GH, así como la preservación de otras funciones de la hipófisis anterior. Los criterios de curación bioquímica se han vuelto más estrictos en la última década. En algunas series quirúrgicas como en la de Laws ER y colaboradores reportan tasas de curación de hasta 85% para microadenomas utilizando supresión de GH <2ng/mL después de la ingesta de 75 a 100g de glucosa, pero otros estudios como el de Bates AS., y colaboradores (1993), han demostrado elevada probabilidad de recurrencia con niveles postoperatorios de GH entre 1 y 2ng/mL.

Recientemente, Tindall GT, y colaboradores en 1993, al igual que Abosch, y colaboradores en 1998, han basado sus resultados de curación de acromegalia utilizando la normalización de los niveles de IGF-1. Las concentraciones séricas de IGF-1 permanecen relativamente constantes a lo largo del día, de ahí, que sean representativas de la secreción íntegra de GH. La medición de los niveles de IGF-1 es considerada una parte esencial de la evaluación bioquímica de esta enfermedad y los niveles de IGF-1 deberían normalizarse si la cura bioquímica de acromegalia ha sido lograda. De hecho los autores de estas series han reportado 76% de tasa de curación basándose en este parámetro.

Desafortunadamente no todos los laboratorios reportan valores normales para IGF-1 con respecto a edad y sexo, ya que cuando se interpretan dichos resultados la secreción de GH es más alta en las mujeres que en hombres y la producción declina con el incremento de la edad, resultando en valores bajos de IGF-1 en adultos mayores que en sujetos normales jóvenes. Por lo anterior la valoración de cura en acromegalia después de la cirugía trasfenoidal se vuelve cada día más compleja. En dicha valoración, escoger un método de medición mucho más sensible para GH e IGF-1 es extremadamente importante.

En nuestra serie de 53 pacientes, utilizando criterios estrictos de curación (IGF-1 normal para género y edad, GH nadir <1ng/mL después de carga de 75 a 100g de glucosa), 24/53 (45.2%) fueron catalogados concordantemente curados y de éstos 18 eran macroadenomas y sólo 6 eran microadenomas.

En 1992, los trabajos de Fahlbusch y colaboradores habían reportado que mientras más grande e invasivo era el tumor, peor era el pronóstico de la acromegalia. Así también, si mayor era el grado de hipersomatotropinemia, el porcentaje de curación era menor. Resulta interesante que en nuestra serie no encontramos diferencia estadísticamente significativa de los niveles preoperatorios de GH basal ( $P=0.16$ ), GH nadir ( $P=0.19$ ) e IGF-1 ( $P=0.6$ ) entre macro y microadenomas.

Resulta difícil estimar con precisión cual es la tasa de éxito, pues existen casos que han mejorado clínicamente y que alcanzan criterios de curación por supresión de GH con glucosa pero no por niveles de IGF-1 o viceversa. Sin embargo, muchos de estos pacientes permanecen discordantes por años hasta que la acromegalia se reactiva, lo que significa que en realidad nunca han curado. En nuestro trabajo 32% del global de pacientes fueron discordantes pues no normalizaron criterios de curación por supresión de GH y tenían niveles normales de IGF-1 o bien la supresión de GH era normal pero los niveles de IGF-1 persistían elevados.

## CONCLUSIONES

*Después de la cirugía transesfenoidal es difícil determinar la curación de la acromegalia. En nuestro estudio encontramos, al igual que en otras series, pacientes clínicamente mejorados pero que presentaron discordancia en las pruebas bioquímicas de seguimiento empleando criterios estrictos de curación.*

*Esto nos hace pensar en dos posibilidades: la primera es que muchos de estos pacientes simplemente son asincrónicos en la normalización de GH e IGF-1 y la segunda, que los pacientes pueden permanecer discrepantes por años y reactivar la enfermedad, pues realmente nunca han curado.*

*Así, sugerimos en estos pacientes con resultados discordantes un seguimiento más estrecho por la posibilidad elevada de recurrencia de la enfermedad.*

## ANEXO

Tabla 1. Resultados hormonales pre y posoperatorios de los 53 pacientes con acromegalia

	Macroadenomas	Microadenomas	Global
Edad (años)	42.1 +/- 12.7	44.3 +/- 11	42.5 +/- 12.3
Mujeres	21	8	29
Hombres	22	2	24
GHb preoperatoria	22.7 +/- 22.8	11.3 +/- 7.9	20.4 +/- 21.2
GHb posoperatoria	4.5 +/- 7.9	2.27 +/- 4.8	4.1 +/- 7.4
GHn preoperatoria	19.1 +/- 20.6	10.2 +/- 10.5	17.4 +/- 19.3
GHn posoperatoria	3.4 +/- 8	1 +/- 1.9	3 +/- 3
IGF-1 preoperatoria	609.8 +/- 150.7	628.0 +/- 171.6	613.6 +/- 153.4
IGF-1 posoperatoria	405.7 +/- 166.6	295.9 +/- 176.9	385.0 +/- 172.0

GHb: hormona del crecimiento basal  
 GHn: hormona del crecimiento nadir  
 IGF-1 factor de crecimiento insulinoide

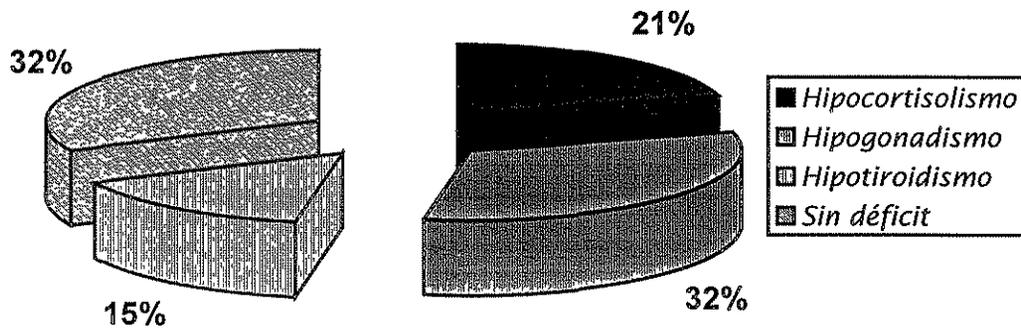
Tabla 2 Pacientes con acromegalia concordantes: curados y activos

	Macroadenomas	Microadenomas	Global
CONCORDANTES	67%	70%	67.9%
Curados	18/43 (41.8%)	6/10 (60%)	24/53 (45.2%) (IGF-1 N, GHn <1)
Activos	11/43 (25.5%)	1/10 (10%)	12/53 (22.6%) (IGF-1 alta, GH >2)

Tabla 3. Pacientes con acromegalia discordantes

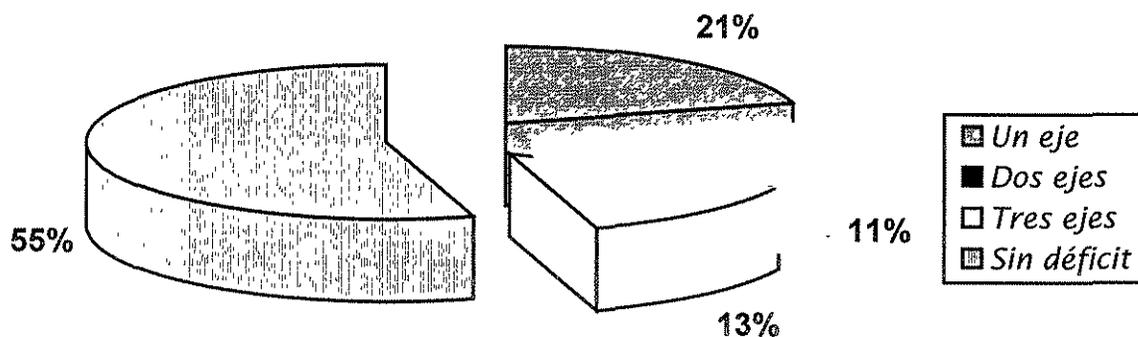
	Macroadenomas	Microadenomas	Global
DISCORDANTES	32.5%	30.0%	32.0%
IGF-1 N, GH 1-2	1/43 (2.23%)	1/10 (10%)	2/53 (3.7%)
IGF-1 alta, GH <1	7/43 (16.2%)	1/10 (10%)	8/53 (15%)
IGF-1 alta, GH 1-2	6/43 (13.9%)	1/10 (10%)	7/53 (13.2%)

Gráfica 1. Déficit hormonal global de los pacientes con acromegalia



Fuente: archivo clínico del HE CMN S XXI

Gráfica 2. Distribución de los pacientes acromegálicos por el número de ejes hormonales afectados



Fuente: archivo clínico del HE CMN S XXI

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ezzat S. *Endocrinol Metab Clin NA* 1997;26:703-719
- 2) Melmed S. *The Pituitary* 1995; Cap 10: 413-442
- 3) L. Asa Sylvia. *Endocrinol Metab Clin NA* 1999;28:16-21
- 4) Melmed S. *Endocrinol Metab Clin NA* 1992;21:539-551
- 5) Melmed S, Klibanski A, Thorner M. *Recent Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Acromegaly.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;76:3395-3402
- 6) Molitch M. *Endocrinol Metab Clin NA* 1992;21:597-614
- 7) Chang-DeMoranville B. *Endocrinol Metab Clin NA* 1992;21:649-668
- 8) Hernández I, Soderlund D, Espinosa de los Monteros A, Ochoa R, Zarate A, and Mercado M. *Differential effects of octreotide treatment and transsphenoidal surgery on growth hormone-binding protein levels in patients with acromegaly.* *J Neurosurg* 1999;90:647-650
- 9) Grinspoon S, Clemmons D, Swearingen B, Klibanski A. *Serum insuline-like growth factor-binding protein-3 levels in the diagnostic acromegaly.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:927-932
- 10) Sheaves R, Jenkins P, Grossman B, and Wass J. *Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure.* *Clinical Endocrinology* 1996;45:407-413
- 11) Melmed S *Editorial: Tight Control of Growth Hormone: An Attainable Outcome for Acromegaly Treatment.* *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3409-3410
- 12) Abosch A, Blake Tyrrell J, Wilson C, et al: *Transsphenoidal Microsurgery for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas: Initial Outcome and Long-Term Results.* *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3411-3418
- 13) Freda PU, Powell JS, Post KD, et al: *Evaluation of criteria for biochemical cure with a sensitive GH IRMA in 60 acromegalic patients (abstract P2-497).* In *Programs and Abstracts of the 80<sup>th</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, June 1998;* 24-27.
- 14) Lamberts SWJ, Oosterom R Neufeld M, et al: *The somatostatin analog SMS 201-995 induces long-acting inhibition of growth hormone secretion without rebound hypersecretion in acromegalic patients.* *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1161-1165
- 15) Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al: *Octreotide treatment of acromegaly: A randomized, multicenter study.* *Ann Intern Med* 1992;117:711-718
- 16) Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, et al: *Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: Results of a multicenter trial in 103 patients.* *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2768-2775
- 17) Lamberts SWJ, Van der Lely A-J, De Herder WW, et al: *Octreotide.* *N Engl J Med* 1996;334:246-243
- 18) Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, et al: *Depot long-acting somatostatin analog (Sandostatin-LAR) is an effective treatment for acromegaly.* *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3267-3272
- 19) Eastman R, Gorden P, Glatstein E, and Roth J. *Endocrinol Metab Clin NA* 1992;21:693-712

