



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11213

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

VALORACION DEL MANEJO QUIRURGICO EN LA ACROMEGALIA, TASA DE CURACION: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS CLINICA DE HIPOTALAMO HIPOFISIS SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE LA SALUD

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
P R E S E N T A:
DR. IVAN LEONARDO CANAL GARCIA

[Firma manuscrita]

TUTOR DE TESIS

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
DRA. EULALIA VALDES LIAS



MEXICO, D. F.,

2003.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1-A



Universidad Nacional  
Autónoma de México




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

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

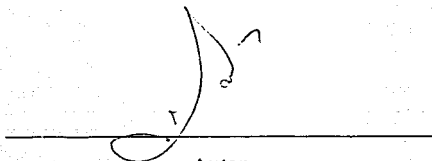
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



**Tutor de Tesis**

**Titular del Curso Universitario de Postgrado de Especialización en  
Endocrinología y Nutrición  
Dra. Eulalia Valdes Lias  
Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición**



**Autor  
Dr. Iván Leonardo Canal García  
Médico Especialista en Medicina Interna  
Residente de Endocrinología**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

# **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios**

**Por darme siempre los más bellos regalos**

**A mi Esposa**

**Por que sin ti no se entendería que pudiera lograrlo  
tu amor, comprensión y ayuda continúan haciendo que esto sea un T.B**

**A Iván mi hijo**

**Por brindarme los más bellos momentos, enseñarme a disfrutar más de la  
vida y ser un aliciente día a día**

**A mi Madre**

**Por que soy reflejo de ti, tu amor, enseñanzas y ayuda me han permitido  
llegar**

**A mi Hermana**

**Por ser mi ejemplo de fuerza y dedicación**

**A mi Padre (q.e.d)**

**Continúa teniendo la razón día a día**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**A la Dra. Eulalia Valdes Lias**

**Con cariño y respeto por brindarme en todo momento Enseñanza,  
Amistad y una enorme paciencia**

**Al Dr. Jorge Víctor Yamamoto Cuevas**

**Por ser amigo, maestro y guía en muchos aspectos**

**A mis profesores**

**Dra. Sara Arellano Montero  
Dra. Martha Villalobos  
Dr. Miguel Morales Cruz  
Dra. Evelyn Torres Acosta  
Dr. Javier Ismael Chavira López  
Dr. Léonides Cortinas**

**Por que me permiten día a día aprender, recordándome que mi  
enseñanza nunca acabará  
Y enseñándome a escuchar más**

**A mis Pacientes**

**Que día a día me dan la mejor de mis clases**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

INTRODUCCION.....	5
EPIDEMIOLOGIA.....	6
DATOS CLÍNICOS.....	6
ETIOLOGIA.....	9
MORBILIDAD Y MORTALIDAD.....	11
TRATAMIENTO.....	12
MEDICION HORMONAL Y PRUEBAS DINÁMICAS .....	24
CRITERIOS DE CURA .....	28
JUSTIFICACION.....	31
HIPOTESIS.....	31
OBJETIVOS.....	31
MATERIAL Y METODOS.....	32
MÉTODO ESTADISTICO.....	32
RESULTADOS.....	33
ANALISIS DE DATOS.....	38
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	43

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

Aunque desde tiempos bíblicos se han descrito pacientes con datos de Acromegalia (del griego *Akron*: extremidad y *megas*: grande), su descripción clínica, etiología y aceptación como entidad patológica no se realizó hasta tiempos modernos cuando Andrea Verga (1864) y Pierre Marie (1886) inician la descripción clínica en autopsias de pacientes con Acromegalia comentando la presencia de aumento de tamaño de la glándula hipófisis, sin poder establecer una relación.

Fue hasta finales del siglo XIX y principios del XX cuando los pioneros de la neuroendocrinología como Massalongo, Cushing y finalmente Evans proponen el rol de la hiperfunción hipofisiaria en el desarrollo de la Acromegalia, siendo Cushing pionero en el manejo quirúrgico de la enfermedad.

El avance científico desarrollado durante el siglo XX permitió establecer el papel fisiopatológico y medir el grado de hipersecreción de la Hormona de Crecimiento Humana (hGH Human Growth Hormona) y del Factor de Crecimiento parecido a la insulina (IGF-1 Insulin like Growth Hormone) o también llamada IGF-1, aunque sin llegar a descubrir hasta el momento, todas sus bases etiológicas y fisiopatológicas.

Con el mejor conocimiento de la Acromegalia y junto con el avance tecnológico en diversas áreas, se ha logrado también un avance en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad.

La mejora en los métodos de diagnóstico y tratamiento así como un mejor entendimiento de la Acromegalia han obligado a los endocrinólogos, neuroendocrinólogos y neurocirujanos a establecer al igual que en la mayor parte de áreas de la Medicina, criterios unificados de abordaje diagnóstico y terapéutico, manteniendo sin embargo conductas regionales difíciles de eliminar.

El constante cambio en el conocimiento y criterios relacionados con la Acromegalia, nos obliga a valorar la experiencia acumulada en nuestro entorno y compararla con la obtenida en otros sitios, con el fin de lograr un mejor manejo de nuestros pacientes.

El presente estudio sirva a dicho fin, además de dar una breve revisión sobre el conocimiento actual de la Acromegalia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## EPIDEMIOLOGIA

Se considera una enfermedad rara, con una prevalencia de 60 casos por cada millón de habitantes, con una incidencia de 3.3 casos nuevos por año.

Se reporta una relación hombre-mujer 1:1 sin diferencia en la distribución por raza, la edad de inicio se considera entre los 40 a 50 años, aunque se puede presentar a cualquier edad, si se presentan en niños antes del cierre de los cartilagos de crecimiento, puede desarrollarse gigantismo mas que Acromegalia.

El promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 8 años, aunque esto obviamente varía de acuerdo al sitio y efecto sobre el organismo y en segundo sobre el orden de aparición y el porcentaje de presentación.

## DATOS CLINICOS

Al hablar sobre los datos clínicos de la Acromegalia los podemos dividir en dos grandes grupos, el primero de acuerdo al sitio y efecto sobre el organismo y en segundo sobre el orden de aparición y el porcentaje de presentación.

Aunque la mayoría de los síntomas son de lenta aparición, los mas evidentes son los relacionados con el efecto de GH y de IGF-1 sobre hueso, articulaciones y tejidos blandos, obviamente su efecto en el sistema cardiovascular y respiratorio así como su probable relación con neoplasias son condiciones que son tardíamente diagnosticadas y se relacionan con la morbilidad y mortalidad de los pacientes.<sup>1</sup>

En la tabla I se enlistan los principales síntomas según localización y características.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



En nuestro medio según datos no publicados aún por la Clínica de Hipotálamo Hipófisis del Hospital General de México O.D, en una reciente revisión de las características clínicas de presentación en sus pacientes, se encontró que la mayor parte correspondía a:

- 1) Aumento en el tamaño de manos y pies
- 2) Aumento de tejidos blandos
- 3) Cefalea
- 4) Alteraciones del metabolismo
- 5) Alteraciones cardiovascular y respiratorias

Estos datos son similares a los reportados en la literatura internacional obviamente con la ventaja de haber sido valorados en nuestro medio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 1**  
**CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON ACROMEGALIA**

TIPO DE DATO CLINICO	CARACTERISTICA
<b>EFFECTO DIRECTO DEL TUMOR</b>	Cefalea Deterioro visual Galactorrea Hipopituitarismo Apoplejia hipofisiaria (rara)
<b>PIEL Y TEJIDOS BLANDOS</b>	Aumento acral y de tejidos blandos Aumento de pliegues cutáneos Acantosis Nigricans
<b>SISTEMA CARDIO-VASCULAR</b>	Hipertrofia de Ventriculo Izquierdo Falla Bi-ventricular Cardiopatía isquemica Hipertensión
<b>METABOLISMO</b>	Resistencia a la insulina Alteración de la glucosa en ayuno Diabetes Mellitus
<b>SISTEMA RESPIRATORIO</b>	Engrosamiento de tejidos de vias aéreas Enfermedad Pulmonar Obstructiva Apnea Obstructiva del Sueño Aumento del tono de voz (engrosamiento de cuerdas vocales)
<b>ARTICULACIONES</b>	Osteoartritis Osteopenia Síndrome del Tunel del Carpo Miopatía Proximal
<b>NEOPLASIAS</b>	Aumento de polipos colónicos - carcinoma de colon ¿? Cáncer de Mama y de Próstata ¿?

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ETIOLOGIA

La Acromegalia y sus complicaciones se asocian a un estado de hipersecreción prolongada y sostenida en la secreción de GH y de IFG-1 , asociada con tumores hipofisarios y extrahipofisarios. Diversos tipos de tumores hipofisarios secretan un exceso de hormona del crecimiento, 60% de esas lesiones son somatotropinomas puros que contienen ya sea gránulos citoplasmáticos teñidos densamente (crecimiento lento) o difuso (crecimiento rápido).<sup>2</sup>

Variantes de adenomas mixtos en los que se produce tanto GH como prolactina (PRL), incluyen adenomas dimorfos, comprometiendos dos tipos celulares maduros que secretan cada uno de los tipos hormonales producidos. Los adenomas de células monomorfas acidofilas que secretan ambas hormonas son de rápido crecimiento y mas agresivos con altos niveles de prolactina sérica.

Los adenomas de celulas mamosomatotrofas monomorfas provienen de celulas maduras que secretetan GH y PRL son mas indolentes proveniente de células madre que secretan tanto GH como PRL con bajos niveles de PRL. Los adenomas prlurihormonales que secretan una combinación de GH de diversa hormonas como PRL , Hormona Estimulantes de tiroides (Thyroid-Stimulating Hormone TSH), Hormona Adrenocoticotropica (Adrenocroticotropic Hormone ACTH) o subunidad alfa.<sup>3</sup>

Los carcinomas secretors de Hormona del Crecimiento con metastasis distantes son extemadamente raros.

De manera poco común la Acromegalia es causada por un tumor ectopico hipofisarios proveniente del remanente hipofisario funcional a lo largo de la migración dorsal de las celulas fetales adenohipofisarias.<sup>4</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se han documentado diversas alteraciones en el desarrollo de la Acromegalia, incluyendo aneuploidía, mutaciones, pérdida de alelos, co-producción de distintas hormonas y/o alteraciones post-receptor.

Se acepta que algunas de estas alteraciones sirven como un evento inicializador y posteriormente hay un evento promotor que estimula la expansión clonal de las células alteradas.

En realidad no existe una sola causa que explique la mayor parte de la etiología de la Acromegalia, sin embargo existen mutaciones que se reportan en un alto porcentaje de pacientes, la más común de estas mutaciones es la *gsp* descrita hasta en un 40% de los adenomas secretores de GH.

Esta mutación involucra a proteínas G, guanosin difosfato y receptores unidos a proteínas de membrana, dichos receptores pueden cambiar su conformación para promover la conversión de guanosin difosfato a guanosin trifosfato que después se une a su receptor para generar señales que involucran la división celular.<sup>5</sup>

El hipersomatotropismo es un componente de diversas alteraciones genéticas, el síndrome de McCune-Albright incluye displasia fibrosa poliostótica, manchas café-au-lait, pubertad precoz. Estos pacientes pueden tener acromegalia, hipertiroidismo, hiper cortisolismo e hiperprolactinemia. Con una respuesta dinámica a GH es indistinguible de la respuesta de pacientes con adenomas productores de GH, pocos pacientes tienen adenomas hipofisarios verdaderos. Se ha documentado mutaciones en el cromosoma 20q13.2 en el gene *GNAS1*, que resulta en una mutación de la proteína  $\alpha$   $G_s$  mutada, provocando un estado de hiperestimulación dependiente de proteína G con aumento de la actividad hormonal de las glándulas afectadas (hipófisis, tiroides, suprarrenales)

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1) produce la co-existencia de tumores pancreáticos, paratiroides e hipofisarios (pituitarios) que incluyen adenomas productores de GH y tumores pancreáticos productores de Hormona Liberadora de Hormona del Crecimiento (growth hormone-releasing hormone GHRH). La MEN 1 esta asociada con inactivación de gene supresor tumoral MENINA localizado en cromosoma 11q13.<sup>7</sup>

La Acromegalia familiar esta asociada con alguno de las alteraciones genéticas mencionadas o raramente en mutaciones en el cromosoma 11q13 distinta de la MENINA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MORBILIDAD Y MORTALIDAD

La Acromegalia reduce la expectativa de vida en los pacientes afectados, la mortalidad aumenta entre 2 y 4 veces más que la población general. <sup>1</sup>

Es importante señalar que aunque la mortalidad es asociada principalmente a patología cardiovascular y respiratoria, la causa *per se* es debida a los efectos de GH sobre dichos sistemas.

Diversos autores se han encontrado una relación directamente proporcional entre los niveles de GH y de IGF-1 y la mortalidad, observando que al normalizar los niveles de GH, la mortalidad se mantiene igual a la de la población general.

En pacientes con acromegalia y neoplasia asociada, Orme y cols <sup>8</sup>, encontraron que la mortalidad se relacionaba también con los niveles de GH más que con el tipo o extensión de la neoplasia.

Otros factores asociados son el tiempo de evolución de la acromegalia así como la presencia de co-morbilidad presente al momento del diagnóstico (Diabetes, Hipertensión, enfermedad cardiovascular).

Por lo tanto, el normalizar cifras de GH y de IFG-1, se convertido en una meta en el tratamiento para acromegalia.

Orme y cols. encontraron que al llegar a niveles de GH menores a 2.5  $\mu\text{g/l}$  la mortalidad disminuía a los niveles de la población general.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento de la Acromegalia sigue las recomendaciones del Acromegaly Treatment Workshop (ATW) que se llevó a cabo el año 2000, albergando a 68 neuroendocrinólogos y neurocirujanos de todo el mundo, permitiendo establecer un consenso de abordaje y tratamiento para la Acromegalia <sup>9</sup>, además de aceptar los criterios de cura propuestos por el Workshop for Criteria for Cure of Acromegaly (WCCA) realizado previamente en Cortina, Italia en febrero de 1999. <sup>10</sup>

El tratamiento recomendado de primera elección es el manejo quirúrgico con abordaje trans-esfenoidal ya que el abordaje por craneotomía raramente esta indicado y presenta mayores complicaciones.

El manejo quirúrgico ofrece varias ventajas: disminuye o elimina de manera rápida el efecto de compresión o extensión del tumor producido por macroadenomas que pueden lesionar estructuras ópticas, óseas y tejido cerebral incluyendo tejido neuroendocrino funcional.

Por otro lado ofrece una mejor tasa de cura en relación a tratamiento médico con una mayor rapidez en su efecto comparado con la radioterapia, teniendo un riesgo bajo de complicaciones mayores (incluyendo muerte) en un 2% y menores en 5%, obviamente esto dependiendo del centro en donde se realice el manejo así como de la experiencia del equipo quirúrgico. <sup>11</sup>

Idealmente el adenoma secretor debe ser completamente resecado con preservación o regresión subsecuente de la función hipofisiaria. La resección del tumor generalmente resulta en una rápida y sustancial reducción de los niveles de GH en el postoperatorio inmediato y los correspondientes niveles de IGF-I en las semanas siguientes del postoperatorio.

El manejo sin embargo en la mayor parte de los casos ya sea en macroadenomas o microadenomas, deberá acompañarse de otras modalidades terapéuticas incluyendo tratamiento farmacológico y/o radiocirugía en sus distintas modalidades. Esto permite menor tasa de recidiva y mejoría de la respuesta clínica, en los casos en que se contraindique el tratamiento quirúrgico por alguna razón se podrán emplear de manera individual y preferentemente combinada alguno de los manejos comentados.

## **CIRUGÍA.**

La cirugía transfenoidal ha mostrado eficacia como el tratamiento capaz de producir en el plazo mas corto de tiempo un descenso en los niveles básales de GH y la reversión de los efectos locales del tumor.

En este rubro, Barreiro y colaboradores <sup>12</sup>, evalúan 27 pacientes acromegálicos, 20 de los cuales reciben tratamiento quirúrgico 17 transfenoidales y 3 frontales, los otros 7 reciben radioterapia en un ciclo de 5000rads por 5 semanas a todos con prueba de 250ug de TRH intravenosa antes y después del tratamiento quirúrgico de 1 a 96 meses con 14TRH positivos y 13 negativos, ningún TRH positivo con respuesta supraselar.

En general en este estudio refieren que la positividad o negatividad al TRH persiste independientemente de la terapéutica empleada y de que los niveles básales de GH descieran, por lo que los pacientes valorados en este estudio no están curados.

Melmed y colaboradores establecen la cirugía transfenoidal con resección de microadenomas resulta según la experiencia de neurocirujano resulta en la normalización bioquímica de la GH en la carga de glucosa en 70% de los pacientes con microadenomas y en el 60% de los pacientes con macroadenoma o macroadenoma invasor se encuentra efecto en menos del 50% de los pacientes con este tipo de tumor, mostrando en general hipersecreción de GH. La irradiación de estos adenomas resulta en la atenuación de GH en mas de 5ng/ml en 50% de los pacientes después de 12 años. Cerca del 60% de los pacientes que reciben previamente tratamiento con análogos de somatostatina normaliza los niveles de IGF-1.

Van Lindert establece nuevamente como criterios de curación GH poscarga menor de 2ng/ml en un estudio de 56 pacientes 12 de los cuales recibieron tratamiento médico postcirugía y 2 radioterapia con seguimiento a 34 meses postcirugía 66% de los pacientes mostraron GH basal<5ng/ml, 64% GH poscarga<2ng/ml y 73% normalización de IGF-1, el criterio combinado se encontró en 59% de los pacientes, con óptimos resultados en 43% de los pacientes, ya que se encontraron complicaciones posquirúrgicas.

Podemos concluir entonces la efectividad del tratamiento quirúrgico para Acromegalia, que se pone de manifiesto en la recomendaciones del ATW en donde "...se recomienda el manejo quirúrgico como primera elección, siendo la vía transesfenoidal la mas recomendada".<sup>9</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **TRATAMIENTO MEDICO**

Gracias a los avances en la neurofarmacología y al estudio de la química peptídica, la Bromocriptina (BRL) como un dopamimético típico y la somatostatina, han mostrado alta capacidad de disminución de los niveles de GH, limitada quizá por sus efectos secundarios, pero no con la misma mejoría en todos los pacientes.

Mientras que los análogos de somatostatina se fijan tanto a receptores tanto tipo 1 como tipo 2 y los agonistas dopaminérgicos son específicos para D2, según se comenta en las clínicas de Norteamérica de Marzo 1999 <sup>13</sup>, los análogos de somatostatina reducen GH y alivian sintomatología en mas pacientes y restauran IGF-1 a niveles normales en 60-65% de los pacientes, y el crecimiento tumoral se limita a 40%, el uso de este medicamento se ha valorado mas en pacientes que a pesar de la cirugía presentaban niveles mayores de GH o pacientes que son pobres candidatas a cirugía o que rechazan la misma., con una experiencia de cura no quirúrgica en 70% y mejoran las expectativas quirúrgicas en un 40% de los macroadenomas.

## **OCTREOTIDO**

El octreotido se ha administrado como de novo en pacientes acromegálicos en primera línea de tratamiento pero también como terapia preparatoria prequirúrgica, o bien en casos que haya falla quirúrgica o de radioterapia. Se ha referido eficaz en la disminución de las características clínicas <sup>14</sup>, como la hiperhidrosis, fatiga, artralgias, acne y cefalea de un 50 a un 75%, con inicio de tratamiento a dosis de 50ug SC cada hora por 8hr. Una reducción de los niveles basales de más del 50% por 4hr durante 8hr es considerada una respuesta favorable. Reducción del tamaño de tumor en 30-50% en semanas pero con nuevo crecimiento cuando se suspende el medicamento.

En el consenso de Canadá <sup>14</sup> refieren que el uso de Octreotido:

1. Los niveles medios de hormona de crecimiento esta reducido a 5ug/L o menos en cerca del 50% de los sujetos y 2ug/L o menos en 20%.
2. Niveles medios de IGF-1 esta normalizado en 60% de los pacientes.
3. Cerca de 2/3 de los pacientes que responden a octreotido encuentran un beneficio máximo a dosis de 300ug en dosis divididas en 3 o 4 inyecciones subcutáneas cada 8hrs, el otro tercio de pacientes requiere dosis mayores de 1500ug cada día.
4. El uso de inyecciones mas frecuentes (cada 4 a 6hrs) o administración de infusión continua se asocia con mayor respuesta a sujetos que tienen respuesta suboptima a 3 inyecciones por día.
5. Complicaciones: En el 75% nausea y esteatorrea durante la primera semana de tratamiento. Colelitis y litiasis vesicular en 20-50% de los pacientes.

Refiriendo una dosis de 100 a 1500ug por 6 meses. Tolis <sup>15</sup> con una disminución del tamaño tumoral del 15 al 22%, con reducción de GH e IGF-1 en mas del 90% de los pacientes con GH menor de 2U/ml y de IGF-1 menor de 2U/ml en 46 y 49% de los pacientes, pero con reactivación clinica y bioquimica cuando se suspende el tratamiento.

Por otro lado Stevenaert <sup>16</sup>, estudia 172 pacientes a quienes aplica octreotido a 64 en grupos: Grupo 1 (n=14) 100mg 3 veces al día 3 a 6 semanas, grupo 2 (n=50) 3 a 9 meses y de 13 a 39 meses en 9 pacientes con determinación de GH y de IGF-1 antes y después del tratamiento con octreotide y de la cirugía. Reporta respuesta clinica excelente en 89% de los pacientes con disminución en el tamaño de cojinetes en manos y pies, incremento de la vitalidad, en los 64 pacientes disminuyo GH en 50% y niveles de GH menores de 2ng en 13 de los 14 del grupo 1 y 25 de los 50 del grupo 2, con disminución de IGF-1 a limites normales en 7 del grupo 1 y 31 del 2, con disminución del tamaño tumoral en 59.7% que inicia a las 3 semanas de tratamiento con un máximo a los 3 o 4 meses, tiempo que recomiendan como tratamiento quirúrgico adecuado, con mayor facilidad a la extirpación tumoral con incidencia de remisión ( $p < 0.05$ ) mayor en el grupo pre-tratado que los que no lo recibieron.

De esta manera Colao y colaboradores mostraron <sup>17</sup> que al año de tratamiento con OCT se encuentran efectos en la masa ventricular y la función sistólica normalizando el gasto

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

cardiaco y haciendo parcialmente reversible el pobre pronóstico de enfermedad cardiovascular en acromegalia.

Sin embargo el tratamiento con OCT se ha asociado a incremento de la presión arterial nocturna y con pérdida del ritmo circadiano de la presión sanguínea, esto causado por vasoconstricción esplénica <sup>18</sup>.

Se ha encontrado que la respuesta a Octreotido se encuentra dependiente a mutaciones

#### SANDOSTATINA-LAR

Somatostatina de liberación prolongada, cuya finalidad en la mejor liberación y fluctuaciones de octreotido, lo que disminuye la dosis. Grass <sup>19</sup> usa este medicamento en 120 acromegálicos a dosis de 10, 20 o 30mgs de sandostatina LAR, con determinaciones basales de GH horaria de 8AM a 8 PM y en los días 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 60 después de iniciada la sandostatina LAR con administración de la segunda dosis a los 60 días y de ese momento en adelante cada 4 semanas con medición de GH y de IGF-1 cada 8hrs los días 1 y 28 después de cada inyección los primeros 6 meses hasta un total de 13 aplicaciones. Con el análisis estadístico establece que la dosis adecuada para la reducción de GH con sandostatina LAR es 2 a 3 aplicaciones subcutáneas de octreotido (SC) por día o una intramuscular 30mg (IM) cada 4 semanas.

Mientras que Stewart <sup>20</sup> mostró que inyecciones mensuales son terapia efectiva contra acromegalia a dosis de 20-40mgs IM por 12-36 meses en un estudio de 12 pacientes en estudios cada 4 meses, pero lo importante es que mostró que posterior a la suspensión del tratamiento existe un paulatino pero constante incremento de GH y de IGF-1 incluso por arriba de los valores basales. De 7.7 a las 4 semanas, 9.9, 12.6, 13.1 a las 8, 12 y 16 semanas.

Hunter <sup>21</sup> compara el efecto mensual de la inyección intramuscular contra octreotido a múltiples inyecciones subcutáneas y con mediciones de GH, IGF-1 GH urinaria y de IGFBP-3, mostrando también mayor tolerabilidad con disminución de GH de 10.1+3.0ug/l con octreotido a 3.0+0.7 y con sandostatina-LAR a 2.8+0.7 sin mayores variaciones en la determinación de IGFBP-3.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Por otro lado Cozzi y colaboradores <sup>22</sup>, comparan el uso de sandostatina LAR(OCT-LAR) a dosis establecidas cada 28 días contra Lanreotido-LAR (LSR) a intervalos de 14 días. Los niveles de GH y de IGF-1 mejoran significativamente con LSR, de 41.6+14.6ug/l a 7.2+ug/l y 959ug/l a 460ug/l, a estos pacientes se les agrego tratamiento con OCR-LAR mejorando aún mas los niveles de GH a 5.1ug/l y 374ug/l. En general concluyen que el tratamiento con OC-LAR con medicación previa a base de LCR cada 7 a 21 días aumenta la expectativa de curación de los pacientes acromegálicos.

#### *SR-LANREOTIDO*

Suliman <sup>23</sup>, presenta una revisión sobre la eficacia y tolerabilidad del SR-Lanreotido en el tratamiento de la acromegalia activa en 30 pacientes con GH>5mIU/l o GH >2mIU/l postcarga de glucosa por una media de 60 semanas con SR-Lanreotido 30mg cada 7 a 14 días con disminución de GH de 10.5mIU/l a 3.2mIU/l y de IGF-1 de 88.8nmol/L a 56.8nmol/L, con mejor respuesta en pacientes jóvenes, en la mejoría de la sintomatología en 6 de 10 pacientes. Esta disminución de hormona de crecimiento se corrobora por Lin en la apertura de fase tres del estudio con Lanreotido <sup>24</sup>. De la misma manera se ha visto que el tratamiento con Lanreotido mejora a nivel cardiovascular de los pacientes Acromegálicos el índice de masa ventricular a 18 meses de tratamiento <sup>25</sup>.

En comparación de Lanreotido (LAN) (60-90mg/mes im) contra octreotido(OCT) (0.3-0.6mg/día sc) fue evaluado por Cozzi y colaboradores en 45 pacientes con acromegalia activa después de 6 meses de tratamiento en 23 con OCT y LAN en 26 no mostrando mayor disminución en uno y otro, solo diferencias y comodidad en la aplicación de LAR respecto a OCT <sup>26</sup>.

Chang y colaboradores analizan la aplicación de LAN y la reducción de las características secundarias con la aplicación de la misma, a dosis de 30mgs IM cada 24 semanas de manera inicial con dosis efectiva 2 a 3 veces por mes <sup>27</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGONISTAS DOPAMINERGICOS

Mecanismo desconocido, con reducción de GH a 5ug/L o menos en el 20% de los pacientes <sup>13</sup>, normalización de IGF-1 en 10% y reducción del tumor en 30% de los pacientes, comprobándose que altos niveles de prolactina relacionan mas con buena respuesta de GH a la bromocriptina como tratamiento, en estas pruebas dinámicas se ha encontrado que los pacientes TRH positivos (arriba del 50% de la basal) son mas bromo positivos, son más pequeños, más densos, mas hiperprolactinemicos y de mejor pronostico a diferencia de los TRH negativos. El tratamiento puede iniciarse a dosis de 1.25mg, incrementándose 1.25mgs por semana, requiriendo incluso mas de 40mgs en 3 o 4 veces por día.

En otra serie <sup>28</sup>, reporta una normalización en niveles de GH en 20% y mejoría clínica en 50% de los casos, menor que el uso de somatostatina en 34 pacientes acromegálicos 25 no tratados y 9 con cirugía no exitosa con masa residual y con GH así como IGF-1 aumentada, 20 con macroadenoma y 4 con microadenoma, tumor remanente en 9 y silla vacía en 1. Se dividieron en 3 grupos: Grupo 1 16 pacientes con Quinagolida (CV205-502) a dosis de 0.3-0.6mg/día por 6 meses a las 19hrs con basales de GH en 30.1+6.1ug/L y con IGF-1 de 315+-20ug/L. Grupo 2 11 pacientes tratados con Carbegolide (CAB) a dosis de 1.0-2.0mg semanalmente por 6 meses con dosis inicial 0.5mg 2/semana incrementado a 1.0mg dos veces por semana. Grupo 3 7 pacientes tratados con Bromocriptina LAR (BCR-LAR), a dosis de 100mg/cada 6 a 12 meses.

La administración de TRH causa incremento significante en PRL en 34 pacientes y respuesta paradójica de GH en 15.

En general en esta revisión refieren que el tratamiento con octreotido muestra un efecto terapéutico similar a la cirugía y radioterapia, mostrando solo 2 beneficios el tratamiento con agonistas dopaminergicos como lo es la administración oral y menor costo en comparación con octreotido. Con mayor respuesta en el tratamiento con Quinagolidos en 16 acromegálicos en comparación con CAB y BCR-LAR, ya que después de 3 meses con CV 205-502 tanto GH como IGF-1 normalizo en 7(37.5%).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La Carbegolida según Cozzi <sup>26</sup> y colaboradores tiene efectos a dosis de 0.5mg 2 veces por semana a 0.5mgs/día por 6 meses con efecto en el 46.8% de los pacientes en comparación con BRL con un 31%.

### *PEGVISOMANT*

Normalmente la GH se une a dos receptores para GH en los sitios 1 y 2 , cuando esto ocurre existe una dimerización del receptor y se produce activación por la GH permitiéndole iniciar todos los eventos de señalización celular.

El Pegvisomant es un análogo de la GH creado genéticamente que bloquea el sitio 2 de unión y aumenta la unión de GH al sitio 1, esto trae como consecuencia una pérdida de la dimerización del receptor con lo cual la GH no puede iniciar su señalización para la formación y secreción de IGF-1, se ha reportado una eficacia del 98% en reducir los niveles de IGF-1. Sesmilo y cols. reportan en año 2002 una mejoría del riesgo cardiovascular después de 18 meses de uso de pegvisomant, probablemente debido a la inhibición de la IGF-1 y el efecto de esta en los mecanismos inflamatorios.<sup>29</sup>

*Efectos secundarios* Principalmente asociadas a reacciones cutáneas en el sitio de inyección reportándose en un 10% siendo generalmente leves que no requieren tratamiento, otras reacciones cutáneas mas intensas incluyen aumento de tejido adiposo.

Se ha reportado solo dos casos de alteración de las pruebas de función hepática con transaminasemia leve que remitió al suspender el medicamento.

Se ha identificado alteraciones en el metabolismo de lípidos con la aparición de hipercolesterolemia en un 14% de los pacientes

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## *RADIOTERAPIA.*

En pacientes en quienes la cirugía y terapia farmacéutica no resulto con 3 técnicas de radiación:

1. Radiación externa a dosis de 4500rads(cada 3 semanas); GH disminuye en 15% por año con valores menores de 5ug/L en 40% de los pacientes después de 5 años y en 70% a los 10 años.
2. Radiación de partículas grandes, asociado a acción mas rápida que el tratamiento convencional.
3. Irradiación intersticial en centros especiales.

## GAMMA KNIFE.

Es un nuevo método que deriva de la radiación de hipófisis que han fallado a la cirugía y puede ser usado como tratamiento primario en determinadas condiciones en las cuales el paciente rechaza o no es candidato a cirugía, generalmente se administra en una sola sesión o en terapia fraccionada 4 a 5 veces por semana, puede ser usada en ablación de tumores que invaden el seno cavernoso y es segura para las estructuras ópticas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## *EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO*

Históricamente los pacientes se han clasificados como 1) curados o 2) no curados, este concepto fue basado inicialmente en el manejo quirúrgico y como se comentó anteriormente, en determinaciones poco sensibles de GH.

Estos criterios fueron aplicados posteriormente a los distintos tratamientos alternativos que se desarrollaron ulteriormente, los criterios actuales continúan con la misma tendencia aunque proporcionan criterios mas estrictos en los niveles de GH y de IGF-1 basados en la posibilidad de su medición mas sensible y en la correlación inversamente proporcional que existe entre morbilidad y mortalidad y los niveles de dichas hormonas.

### *Tratamiento Quirúrgico*

Si usamos los criterios de la Workshop de Criterios de Cura en Acromegalia del 2002 para la interpretación de la respuesta quirúrgica , aproximadamente un 60 a 80% de los pacientes con microadenomas y solo menos de un 50% de los pacientes con macroadenomas podrian definirse como curados.

Estos resultados varían considerablemente de acuerdo a la serie consultada, en la mayor parte de ellas se considera la experiencia del cirujano para lograr la cura del paciente, Freda y cols. en 1998 reportan una serie de 60 pacientes manejados quirúrgicamente a lo largo de 15 años con seguimiento cercano a 6 años, encontrando que el tipo de abordaje así como los niveles basales de GH se correlacionaban con lograr la cura, encontrando adenomas que el IRMA era un método mas sensible para determinar GH en relación al tradicional RIA policlonal, con ello solo 39% de los pacientes en su serie alcanzaban criterios de cura <sup>30</sup>.

Por lo que el método de medición de marcadores de actividad son de vital importancia ya que pacientes que fueron clasificados con los criterios anteriores de cura, podrian ser reclasificados actualmente como con inadecuado o pobre control si se emplean los nuevos métodos de medición de marcadores , mostrando un incremento al revalorarse al año o más después de la cirugía.<sup>31</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### ***Tratamiento Médico***

Después de la administración de análogos de larga duración de ligandos de receptores de somatostatina, los niveles de GH suprimen a menos de 2.5 ng/ml en 65% mientras que menor del 70% de los pacientes normalizan niveles de IGF-1 <sup>100</sup> (10).

Los nuevos compuestos resultan en una supresión de GH y de IGF-1 de manera persistente después de la administración intramuscular, los niveles pico se alcanzan a los 28 días y se sostienen por 4 semanas, alcanzándose niveles de GH < 2ng/ml en 70% de pacientes sensibles a ocreótid. El lan-ocreoítido administrado cada 14 días da resultados similares.

### ***Radioterapia***

Los efectos en los niveles de GH son tardíos aunque cerca del 90% de los pacientes alcanzan niveles de GH < de 5 ng/ml después de 18 años.

A pesar de que hay mejoría en los niveles de GH, se ha reportado que los niveles de IGF-1 pueden no llegar a normalizarse, sin embargo detiene el crecimiento tumoral.

La radiocirugía esterotáctica y la radiocirugía con Gamma-Knife han presentado resultados alentadores pero aún no se tienen estudios a largo plazo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **MEDICION HORMONAL Y PRUEBAS DINÁMICAS**

### *Técnicas de medición*

La primeras mediciones de GH se lograron a través del bio-ensayo en vacas, estableciendo como valores de medición 1UI/mg, obviamente se encontró la falta de correlación con la GH humana, posteriormente en la década de los 60's, se inicia el avance con la introducción del inmuno-ensayo logrando un mas rápido y accesible método sin embargo no se podían determinar microgramos y de manera arbitraria se empleo el valor de 2UI/mg. Durante cerca de 20 años no se logró avance hasta 1982 cuando se logró determinar GH humana con valores confiables de 2.5 UI/mg, iniciando los estudios como el radioinmunoensayo (RIA) policlonal, el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELIZA) y recientemente el ensayo inmunoradiométrico (IRMA) que cada uno de ellos presenta una mayor sensibilidad y rapidez en los resultados.<sup>30</sup>

### *RIA policlonal*

Se utiliza anti-suero policlonal proveniente de Conejos inmunizados con GH humana purificada, calibrada y marcada con  $I^{125}$ , posteriormente los niveles de hormona libre y ligada se separan por precipitación con anti-suero de oveja contra la gamma-globulina del conejo. El estudio determina niveles de GH de 0.5 m $\mu$ g/L, Este estudio había sido el más utilizado durante los últimos años, sin embargo debido a su baja sensibilidad y a la aparición de estudios más rápidos, confiables y sensibles ha disminuido su uso.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **IRMA**

El estudio utiliza dos anticuerpos monoclonales de ratón altamente específicos anti-hGH, uno de ellos marcados con  $I^{125}$  con niveles conocidos de GH humana recombinante, pudiendo medir cantidades de hasta 0.05  $m\mu g/L$  sin llegar a tener reacción cruzada con otras hormonas humanas como Prolactina.

## **ELISA**

Es un un inmunoensayo tipo sandwich ampliado enzimáticamente, empleando 2 anticuerpos monoclonales de ratón anti-GH y el sistema de detección de puentes de biotina-estreptovidina, con una cantidad ya conocida de hGH (22K) logrando determinar 0.01  $m\mu g/L$ .

## **IGF-I.**

Hasta el momento actual los distintos consensos aceptados para el manejo de Acromegalia así como para la valoración de la cura, consideran la determinación solo de GH y de IGF-1 tanto para el diagnóstico, seguimiento y criterios de cura, ya que el efecto evidente de la acromegalia es la hipersecreción de GH la cual estimula la producción hepática y extrahepática de IGF-1 por lo que sus determinaciones han permanecido como piedra angular.

Sin embargo desde finales de los 90's, se ha encontrado que tanto GH como IGF-1 viajan unidas en forma de complejos a proteínas de transporte.

La GH se une a la proteína transportadora de GH (GHBP) que corresponde a la parte extracelular del dominio de unión al ligando del receptor para GH en los tejidos, por lo que su concentración sérica puede reflejar el estado de los receptores en los tejidos.

La mayor parte de la IGF-1 se une a la proteína ligadora de IGF-1 tipo 3 (IGFBP-3) y a la Proteína de Sub-unidad Ácido-Lábil (ALS).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tanto la GHBP, la IGFBP-3 y la ALS son reguladas por las concentraciones séricas de GH ya sea en estado basal o bajo estimulación, por lo que han sido evaluadas como potenciales marcadores bioquímicos en la Acromegalia (anotar referencia) , sin embargo estos estudios no han logrado establecerse dentro de los criterios de diagnóstico , seguimiento y cura aceptados internacionalmente, aunque es posible que en el futuro puedan hacerlo.

### *Pruebas Dinámicas*

#### *Carga de Glucosa Oral*

Es una prueba que se considera se de primera elección para el diagnóstico y valoración de la Acromegalia, se basa en la falla para suprimir la secreción de GH después de una carga de glucosa en un paciente en que se tengan datos clínicos de Acromegalia, esta falla sugiere el diagnóstico de Acromegalia, pero el resultado debe ser valorado en contexto con la medición de IGF-1 debido a la presencia de condiciones que pueden elevar los niveles de GH.

Un aumento paradójico en las concentraciones de GH no proporciona un mayor grado de certeza y se debe tener cuidado cuando se realiza en el postoperatorio temprano debido a la posibilidad de ser efecto de esteroides o de otros medicamentos empleados durante la cirugía, incluyendo aminas, opiáceos y anestésicos.

Se prefiere la administración de 75 gr. sobre la de 100 gr. de glucosa por estar más estandarizada además de que la de 100 gr. no ha mostrado ser más sensible y/o específica.

Los niveles asociados de glucosa son de importancia para el diagnóstico de Diabetes Mellitus, pero no afectan la interpretación de los resultados de GH, de igual forma la respuesta puede diferir entre hombres y mujeres y la edad muestra cierta influencia, sin embargo esos factores no se consideran importantes para la interpretación diagnóstica de la respuesta de GH a la carga de glucosa.

Los resultados Falsos- Positivos (personas sin Acromegalia que fallan en suprimir los niveles de GH) pueden ocurrir en pacientes con Diabetes Mellitus, enfermedad hepática, enfermedad renal, adolescencia y anorexia nervosa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los resultados Falsos Negativos (personas con Acromegalia con supresión normal) pueden encontrarse en los mismos pacientes con Acromegalia.

Sin embargo ambos resultados deben valorarse conjuntamente con los datos clínicos y los niveles de IGF-1

La prueba se considera negativa (supresión normal) si durante cualquier punto de la prueba el nadir (o valor mas bajo) es menor de 1  $\mu\text{g/L}$ , lo cual excluiría el diagnóstico de Acromegalia, de otra forma se realizaría el diagnóstico de la misma.

#### *Prueba de Supresión con Bromocriptina*

La respuesta normal de administrar dopaminérgicos a pacientes normales es un aumento en los niveles de GH, pero en un 50 a 80% de pacientes con Acromegalia, puede haber una caída paradójica de GH.

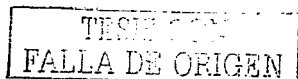
Se han empleado dosis variables de dopaminérgicos considerándose como adecuada por la menor cantidad de efectos secundarios y confiabilidad en los resultados, la dosis de 2.5 mg de bromocriptina con monitoreo durante 6 horas y toma de muestras de GH a nivel basal antes de la administración de la bromocriptina y a las 6 horas.

No se considera una prueba diagnóstica, sino de respuesta al tratamiento médico.

#### *Estimulación con TRH y GnRH*

Las pruebas de estimulación con la Hormona Liberadora de Tirotrópina (TRH) y con la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) , se han considerado tradicionalmente como segundo estudio de elección , aunque no ofrecen ventajas sobre la carga de glucosa y se han reportado ocasionalmente serios efectos secundarios. Por lo que no se recomienda su uso rutinario.

Aunque casi todos pacientes responden a la estimulación con la Hormona Liberadora de Hormona del Crecimiento (GHRH), esta no se considera como prueba diagnóstica ya que no tiene valor en distinguir tumores productores de GH de los ectópicos productores de GHRH, en cuyo caso se prefiere determinar directamente la GHRH.



## CRITERIOS DE CURA

Los primeros criterios de cura se establecieron bajo ciertas limitantes, la principal de ellas fue la falta de instrumentos de medición altamente sensibles para GH y para el IFG-1 , la determinaciones se realizaron hasta mediados de los 90's principalmente a través del RIA policlonal logrando determinar valores discretamente menores a 2ng/ml .

El segundo punto fue la ausencia de estudios sobre la correlación entre los niveles de GH y de IFG-1 y la morbilidad y mortalidad de los pacientes con Acromegalia.

Por lo tanto se considero un tanto de manera arbitraria valores inicialmente menores a 5ng/ml , posteriormente a 2ng/ml hasta que a partir de la década de los 90 los estudios realizados previamente empezaron a arrojar datos sobre la correlación directamente proporcional de niveles de GH y la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

En febrero de 1999, un Workshop en Acromegalia se reúne en Cortina, Italia y publica en el año 2000 el primer consenso reciente de Criterios de Cura en Acromegalia, disminuyendo las cifras de GH a  $< 1$  ng/ml durante el nadir en una carga de glucosa y niveles de IGF-1 normales ajustados según edad (anotar referencias) así como la regresión de las alteraciones causadas por la hipersecreción de GH , considerando los valores por arriba de 1 ng/l como inadecuadamente controlados o pobremente controlados de acuerdo también a los valores de IGF-1 y la presencia o ausencia de datos clínicos (quedando los valores anteriores  $\leq 2.5$  ng/ml - dentro de esta clasificación).

En este punto es importante precisar que el texto original del Consenso considera claramente como control mas que cura, a pesar de que titulo hace alusión a los criterios de cura para Acromegalia, es probable y entrariamos en discusión el considerar si se trata de una enfermedad de difícil, pero posible cura o solo es controlable. Si consideramos los criterios propuestos como marcadores de cura, no deberiamos someter a seguimiento periódico al paciente como se recomienda ya que técnicamente estaria libre de enfermedad, mientras que si consideramos los criterios propuestos para valorar solo el control de la enfermedad, estaríamos aceptando que a pesar de llegar a alcanzar la metas fijadas, se tiene la posibilidad de una recidiva y reinicio de la actividad patológica, como sucede en la realidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Es probable que por esta consideración o alguna parecida, el Consenso de Cura considere que sus criterios definen solo el control de la enfermedad, sin embargo para fines del presente estudio se comentará y considerará como cura a los pacientes que logren alcanzar los criterios propuestos anteriormente.

En la tabla 2 se muestra completa la clasificación del Workshop para Consenso de Cura de Cortina Italia .

Al aplicar los criterios de cura, solo un 60-80% de los pacientes con microadenoma y menos de un 50% con macroadenoma, podrían considerarse como curados y estos porcentajes disminuyen después de un año, la importancia de mantener criterios tan estrictos es como ya se mencionó, que al alcanzar los niveles de GH y de IGF-1 propuestos, la mortalidad del paciente con Acromegalia iguala a la de la población general además de que disminuye la posibilidad de recidiva.

Posteriormente en Mayo del 2000 se reúne el Acromegaly Treatment Workshop que básicamente da un consenso para el abordaje y tratamiento de la Acromegalia, considerando los mismos criterios de cura.

Aunque las determinaciones hormonales de GH se pueden realizar durante los primeros minutos después de reseca el adenoma y durante los primeros días, se recomienda por el ATW que después de la cirugía y de haber iniciado tratamiento médico, las mediciones de GH deben realizarse a las 6-12 semanas, mientras que la IGF-1 puede tardar varios meses en normalizarse (anotar referencia), posteriormente se deberán repetir las mediciones en 2-4 meses.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 2**  
**Clasificación de Cura en Acromegalia del Workshop de Cortina, Italia**

<b>CLASIFICACION</b>	<b>CRITERIO</b>	<b>MANEJO RECOMENDADO</b>
Controlado	Nadir de GH < 1 ng/ml	Medición de GH/IFG-1
	IGF-1 normal ajustado a edad y sexo	Evaluar la función hipofisiaria
	No datos clínicos de actividad	Resonancia Magnética periódica
		Sin tratamiento o sin cambios en el tratamiento
Inadecuadamente Controlado	Nadir GH> 1 ng/ml	Medición de GH/IFG-1
	IGF-1 elevada	Evaluar la función hipofisiaria
	Clinicamente sin actividad	RM periódica
		No realizar cambios en el tratamiento actual
Inadecuadamente Controlado	Nadir GH> 1 ng/ml	Medición de GH/IFG-1
	IGF-1 elevada	Evaluar la función hipofisiaria
	Datos clínicos de actividad	Iniciar tratamiento o cambiar tratamiento

Modificado de Criterios for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement Cortina, Italia 2000

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## JUSTIFICACION

De acuerdo a lo reportado en la literatura internacional y los consensos de manejo de Acromegalia , el manejo quirúrgico por vía transesfenoidal es la primera elección en el abordaje terapéutico de la Acromegalia.

Se debe validar y extrapolar con resultados locales dichos reportes de acuerdo a la experiencia obtenida en la Clínica de Hipotálamo Hipófisis del Hospital General de México O.D

## OBJETIVOS

- 1) Valorar si los porcentajes de cura alcanzados en los pacientes con Acromegalia de la Clínica de Hipotálamo Hipófisis del Hospital General de México OD. y los reportados a nivel internacional son similares, utilizando los criterios actuales de cura.
- 2) Reportar la experiencia de la Clínica de Hipotálamo Hipófisis del Hospital General de México OD en los últimos 10 años con el tratamiento quirúrgico para Acromegalia

## HIPÓTESIS

En los pacientes con Acromegalia valorados en la Clinicas de Hipotálamo Hipófisis del Hospital General de México O.D el porcentaje de cura después del manejo inicial quirúrgico es similar a los reportados internacionalmente; de un 60 a 80% para microadenomas y menores al 50% para macroadenomas, empleado las definiciones del Workshop en criterios de cura en Acromegalia de Cortina,Italia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **MATERIAL Y METODOS**

Es un estudio retrospectivo longitudinal, realizado en la Clínica de Hipotálamo Hipófisis del Hospital General de México O.D.

Se revisó el registro de pacientes de la Clínica de Hipotálamo Hipófisis del servicio de Endocrinología del Hospital General de México O.D durante el periodo de Enero de 1991 a Diciembre del 2001, seleccionados los que tuvieron diagnóstico (s) de: Acromegalia, adenoma hipofisiario productor de GH, microadenoma y macroadenoma, y que hubiesen sido tratados inicialmente de manera quirúrgica, se verificó que se tuvieran los datos de nombre, edad, número de expediente, fecha de inicio de los síntomas, niveles basales de GH, IFG-1, pruebas dinámicas con bromocriptina o con Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH), estudios de imagen por Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo o hipófisis y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), fecha y tipo de abordaje quirúrgico y determinaciones postquirúrgicas de GH basal, carga de glucosa con determinación de GH, IGF-1 C y otras pruebas dinámicas, además de la presencia o no de datos de actividad clínica de la Acromegalia o regresión de las alteraciones asociadas inicialmente a ella, en caso de no contar con uno o más datos se considero como no disponible.

Se utilizaron las definiciones de cura del Workshop de Cortina Italia del 2000 (ver tabla 2).

Se empleó la clasificación de Hardy Modificada para valoración radiológica del tumor hipofisiario.

## **METODO ESTADISTICO**

Se empleo la prueba de  $X^2$  y ANOVA, el análisis univariado y de regresion simple y la medición de la asociación de las distintas variables por medio de tablas de correlación y cálculo del coeficientes de correlación de Spearman se realizó a través del programa de estadística SPSS versión 10.0 para Windows © Microsoft Corp.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

De los 68 casos valorados inicialmente se descartaron del estudio 29 principalmente por la falta de datos completos, abandono del seguimiento, inicio de radioterapia como manejo inicial o traslado del paciente a otro servicio.

De los 39 casos restantes, se encontró un predominio de mujeres con 26 casos contra 13 de hombres con una relación hombre:mujer de 1:1.7 discretamente a favor de la mujer , con una edad promedio general de  $33.5 \pm 12.96$ , un tiempo de evolución promedio de 5.4 años con un rango de 1 a 14 años, con un valor inicial de GH de 23.35 ng/ml , en 9 pacientes se tuvieron los valores de la prueba de bromocriptina siendo positiva en 4 (44.4%)

La cirugía transfenoidal fue la mas realizada en un 72% de los pacientes principalmente en mujeres en un 73% (n=17/23) mientras que en los hombres fue del 69% (n=9/13). En la tabla 3 se resumen las principales características de la población.

Se encontró que 34 (87.18%) de los 39 casos correspondían a macroadenomas hipofisarios y los 5 restantes (12.82%) a microadenomas hipofisarios, presentándose estos últimos solo en mujeres.

En 30 de los 39 casos, se logró tener el estudio patológico que por inmunohistoquímica o microscopia electrónica o ambas, reportándose como Adenoma Hipofisario productor ya sea solo de GH ó de tipo mixto ( PRL, ACTH y otras hormonas) ,en 26 casos se trataron de adenomas mixtos y solo 4 eran productores únicamente de GH, en la tabla 4 se muestran sus características

Del total de pacientes estudiados (n=36) solo 2 pacientes lograron cumplir con los criterios de cura, la mayor parte tanto en hombres como en mujeres permanecieron con niveles altos de GH y datos clínicos de actividad ,considerándose en pobre control , en la tabla 5 se estatifican por sexo según los criterios de cura actuales, los dos pacientes que lograron cura, se trataban de mujeres con un tiempo de evolución de la enfermedad de 3 y 2 años, con niveles de GH inicial de 4.83 y 4.83 ng/ml, en análisis patológico reporto microadenomas con inmuno-histoquímica positiva únicamente para GH , en la tabla 6 muestran sus principales características.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

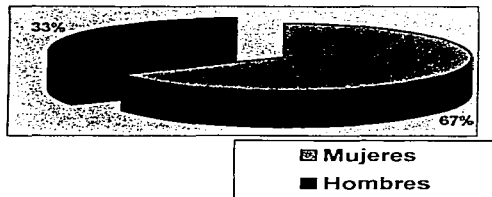
Los microadenomas se alcanzaron cura en 2 casos y en 3 control inadecuado, mientras que los macroadenomas solo lograron control inadecuado y pobre control ver tabla 7

El porcentaje de 5% de cura reportado es considerado estadísticamente significativo ( $p=0.05$ ), de acuerdo a la correlación de Sperman se encontró que el tiempo de evolución ( $r=0.052$ ,  $p=0.05$ ) y los niveles de GH basales ( $r=0.32$   $p=0.02$ ) se correlacionaron con el grado de cura alcanzada.

**TABLA 3**  
**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES**

Sexo	No. Pacientes	Edad promedio años	Tiempo Promedio de evolución - años -	Niveles Basales Promedio de GH ng/ml	Prueba con Bromocriptina Positiva	Tipo de Abordaje Quirúrgico	
						Transfenoidal	Craneotomía
Mujeres	26	34 54	4 39	30	3 (n=9)	17	6
Hombres	13	31 9	7 2	20 28	1 (n=9)	9	4
Totales	39	33 58	5 4 general	26 7 general	4 (n=9)	26	13

**Gráfica 1 Distribución de la población por sexo**



FUENTE: TABLA 3

## Gráfica 2 Tipo de Abordaje, distribución por sexo



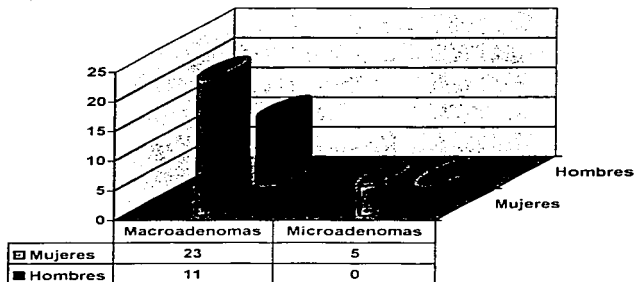
FUENTE TABLA 3

**TABLA 4**  
**CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES HIPOFISIARIOS**

SEXO	MACROADENOMA	MICROADENOMA	TINCION POR INMUNOHISTOQUÍMICA		
			Solo GH	Mixtos	Se desconoce
Mujeres	23 (59.98%)	5 (12.82%)	4	15	6
Hombres	11 (28.20%)	0 (0%)	0	11	3
Total	34 (87.18)	5(12.82%)	4	26	9

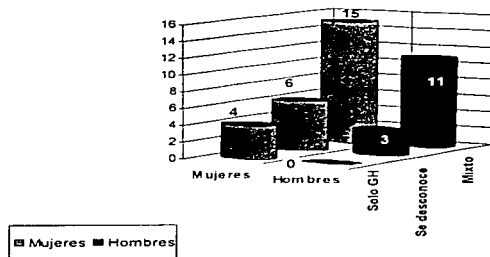
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Gráfica 3 Tamaño de los Adenomas Hipofisiarios  
Distribución por Sexo**



Fuente tabla 4

**Gráfica 4 Características  
Inmunohistoatóxicas Distribución por  
Sexo**



Fuente tabla 4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 5**  
**ESTADIFICACION DE PACIENTES SEGÚN LOS CRITERIOS DE CURA**

SEXO	CURA	INADECUADAMENTE EN CONTROL	POBREMENTE CONTROLADO	TOTAL
Femenino	2 ( 5 % )	5 (12.82%)	19 ( 48. 71% )	26
Masculino	0 ( 0 % )	3 (7.69%)	10 (25.64%)	13
Sub-total	2 (5%)	8 (20.51%)	29 (74.35%)	39 (99.8%)

**TABLA 6**  
**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES QUE LOGRARON CURA**

No. Caso	Edad	Tiempo de evolución	GH basal (ng/ml)	Abordaje realizado	Tamaño Adenoma	Tiempo de Valoración Postcirugía
1	56	3	4.83	Transefenoidal	Microadenoma	Primeros 4 meses
2	29	2	8.64	Transefenoidal	Microadenoma	>1 años <3 años

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 7**  
**GRADO DE CURA DE ACUERDO A TAMAÑO TUMORAL**

TAMAÑO	CURA			
	CURA	INADECUADAMENTE EN CONTROL	POBREMENTE CONTROLADO	TOTAL
Microadenoma	2	3	0	5
Macroadenoma	0	5	29	34
<b>TOTAL</b>	2	8	29	39

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



## ANALISIS DE DATOS

Hay que considerar primero, las limitantes de nuestro estudio que al ser retrospectivo no permitió tener disponibles gran parte de los datos necesarios para realizar un análisis mas amplio con una mejor correlación de variables.

Las características generales de nuestros pacientes son similares con las reportadas por otros autores, de hecho el número de pacientes considerando el tiempo de estudio fue superior a otros.

Aunque se encontraron algunas características diferentes como un tiempo mas corto de evolución de la enfermedad desde que el paciente se da cuenta hasta que se realiza el diagnóstico, es probable que esto no se completamente válido, aunque no se logró tener los datos del nivel socio-cultural y educativo de los pacientes se observó que en la mayor parte era bajo, lo cual corresponde con el tipo de población atendida durante ese periodo en el Hospital, esto trae como consecuencia que el paciente sea poco cuidadoso con los aspectos relacionados a su salud, dándose cuenta solo de las manifestaciones tardías y considerando un tiempo de evolución mas corto al real, esto se puede sospechar al observar los niveles basales de GH relativamente altos en la mayor parte de los pacientes y que sabemos se correlacionan en parte con el tiempo de evolución de la enfermedad, así como con el tamaño tumoral, siendo de mejor pronóstico los microadenomas comparado con los macroadenomas, en nuestra estudio se encontró solo en 5 de los 39 pacientes (12.82%) microadenomas los 34 restantes (87.18%) correspondieron a macroadenomas, esto es importante que ya que se considera que los microadenomas tienen una mayor tasa de éxito (entre un 60-80% ), en relación a los macroadenomas (menos de un 50%).

En nuestro estudio se corrobora lo anterior encontrando que en 2 de los 5 microadenomas (40%) se logró la cura, mientras que en los macroadenomas en ninguno se logró la cura, esta baja incidencia de microadenomas , puede ser también un factor que explique la baja tasa de cura global reportada de solo el 5% que comparada con la reportada a nivel internacional con un mínimo de 60% para los microadenomas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Intentando considerar la causa del fracaso en el grado de cura alcanzado debemos considerar:

- 1) Factores humanos
- 2) Cambio en los criterios de cura, métodos de medición
- 3) Factores relacionados con la enfermedad per se.

Todas las series internacionales consultadas, concuerdan que el principal factor para el fracaso o éxito del tratamiento quirúrgico es la experiencia del equipo médico, en nuestro medio la neurocirugía es una rama relativamente nueva a pesar que en Estados Unidos y otros países se inicio desde el siglo pasado, esto obviamente puede ser un factor primario en la baja tasa reportada durante este periodo. Aunque se ha intentado tener un equipo médico constante no ha sido posible y al tratarse de un Hospital Escuela, se requiere que el personal en entrenamiento (médicos residentes) brinden su apoyo, sin embargo esto ha sido inconstante cada año.

No se logró contar en todos los casos con los datos del equipo quirúrgico que realizó la cirugía, lo cual podría darnos mas datos sobre el factor humano, además de que en estudios posteriores a la fecha de nuestro estudio sería adecuado comparar el porcentaje de éxito del mismo (s) grupo para valorar si hay alguna mejoría relacionada con el tiempo y por ende con la experiencia adquirida.

El abordaje quirúrgico se apegó en la mayor parte de los casos al recomendado actualmente por lo que no se podría considerar con un factor importante.

El tiempo en que se realizó el estudio corresponde con el auge de los métodos inmunoenzimáticos para determinación hormonal, tuvimos la desventaja de no contar con el tipo de inmunoensayo realizado en cada paciente, esto obviamente limita nuestros resultados, en los casos en que se contó con la información (que fue en los casos mas recientes) se observó que fue realizada por RIA policlonal, por lo que la determinaciones eran mas sensibles y reales de los valores de IGF-1 y GH, esto aunado a los criterios de cura mas estrictos que fueron empleados obviamente afecto la clasificación y número de pacientes que lograron la cura.

Consideremos que el 20.5% de los casos en general, lograron un control inadecuado, que bajo los criterios antiguos probablemente hubiesen sido considerados como en cura.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La hipótesis de este estudio fue rechazada, los objetivos alcanzados y se abre la posibilidad para realizar otros estudios que puedan evaluar las dudas que de este estudio puedan surgir, por ejemplo se podrá valorar de manera prospectiva el efecto de la experiencia en la respuesta quirúrgica en mismo cirujano, se podrán revalorar a los pacientes que en el estudio actual lograron la cura o valores limitrofes entre cura y control inadecuado para valorar su evolución después de 10 años o mas de seguimiento, otra línea de estudio que se abre y que no se pudo realizar por las limitantes comentadas inicialmente, es la mejoría en el grado de cura alcanzado al combinar el manejo quirúrgico con otras modalidades terapéuticas, se podrá valorar la evolución de los pacientes que después del estudio requirieron ser reintervenidos por tejido residual , se podrá también ver la respuesta de los que fueron manejados con radioterapia en alguna de sus modalidades. Ya que debemos considerar que el efecto real en muchos de ellos se están presentando en la actualidad, además de que otros manejos terapéuticos han hecho aparición recientemente y prometen ser de gran ayuda.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CONCLUSIONES**

Nuestra hipótesis fue rechazada al mostrar un bajo nivel de cura (5%) según los criterios actuales del Consenso de Cura en Acromegalia que al compararse con los reportes internacionales son significativamente menores con una significancia estadística.

La experiencia de la Clínica de Hipotálamo Hipófisis se similar a la reportada por otros autores con características de los pacientes, valoración diagnóstica y manejo terapéutico coincidente con los reportes y lineamientos internacionales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alexander L, Appleton D, Hall R, et al. *Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol* 12:71-79, 1980
2. Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, et al: *Pathophysiology of acromegaly. Endocr Rev* 4:271-290, 1983
3. Kovacs K, Horvath E, Asa SL, et al. *Pituitary cells producing more than one hormone. Trends Endocrinol Metab* 1:104-108, 1989
4. Lloyd RV, Chandler WF, Kovacs K, et al. *Ectopic pituitary adenomas with normal anterior pituitary glands. Am J Surg Pathol* 10:546-552, 1986
5. Krisht A, Tindall G: *Pituitary Disorders. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 1999.*
6. Sano T, Yamasaki R, Saito H, et al: *Growth hormone-releasing hormone (GHRH)-secreting pancreatic tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Surg Pathol* 11:810-819, 1987
7. Chandrasekharappak SC, Guru SC, Manickam P, et al. *Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. Science* 276:404-406, 1997
8. Orme S, McNally R, Cartwright R, Bechetz P. *Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83(8), 1998
9. *CONSENSUS: Guidelines for Acromegaly Management FOR THE ACROMEGALY TREATMENT CONSENSUS WORKSHOP. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87(9) 2002
10. *CONSENSUS: Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Volume 85 • Number 2 • February 1, 2000
11. Freda P, Post K, Poweel J, Wardlaw S. *Evaluation of Disease Status with Sensitive Measures of Growth Hormone Secretion in 60 Postoperative Patients with Acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83(11), 1998
12. Barreiro N, Velazco F, Mora-B R, Larraza O, Fanghanel G, Hernández M, et al. *Curación e inactividad en acromegalia. Resultados a largo plazo con cirugía o radioterapia. Res. Invest. Cín (mex)* 1982;34:321-326.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

13. Newman CB. *Endocrinol and metabol Clinics of North America* 1999;28:171-190
14. Ezzat B, Wilkins G, Patel I, Ur G, Rortad O, Serri O. *The diagnosis and management of acromegaly: a Canadian Consensus report. Clin Invest Med* 1996;19:259-70.
15. Tolis G. *The role of somatostatin agonistic analogs in the treatment of acromegaly Metabolism* 1996;45:109-110.
16. Stevenaert A, Beckers A. *presurgical Octreotide: Treatment in acromegaly. Metabolism* 1996;45:72-74
17. Colan A, Cocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Florimonte L, Salvatore M, Lombardi G. *Effects of 1 year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. J. Clin Endocrinol. Metab* 1999;84:17-23.
18. Fallo F, Barzon L, Boscaro M, Casiglia E, Sonino N. *Effect of octreotide on 24-h blood pressure profile in acromegaly. A. J. Hypertension* 1998;11:591-596.
19. Grass P, Marbach P, Bruns C, Luncranjan L. *Sandostatin LAR (microencapsulated octreotide acetate) in acromegaly: Pharmacodynamic relationships. Metabolism* 1996;45:27-30.
20. Stewart PM, Stewart SE, Clark PM, Sheppard MC. *Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting depot injection form octreotide (Sandostatin-LAR).*
21. Hunter SJ, Shaw JA, Lee KO, Wood PJ, Atkinson AB, Bevan JS. *Comparison of monthly intramuscular injections of Sandostatin LAR with multiple subcutaneous of octreotide in the treatment of acromegaly; effects on growth hormone and other markers of growth hormone secretion. Clinical Endocrinology* 1999;50:245-251.
22. Cozzi R, Dallabonzana D, Atanasio R, Barausse M, Oppizzi G. *A comparison between octreotide-LAR an Lanreotide\_SR en the chronic treatment of acromegaly. Euro.J.Endocrinol* 1999;141:267-71
23. Sulman M, Jenkins R, Roos R, Powell T, Battersby R, Cullen DR. *Long-term treatment of Acromegaly with the Somatostatin analoge SR-Lanreotide. J. Clin. Endocrinol. Metab* 1999;22:409-18.
24. Lin JD, Lee ST, Weng HF. *An open, phase III study of lanreotide (Somatrolime PR) in the treatment of acromegaly. Endocrine Journal* 1999;46:193-8.
25. Hradec J, Kral J, Janota T, Krsek M, Hana V, Marek J, Malik M. *Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide. Am. J. Cardiol* 1999;1506-1509.

26. Cozzi R, Dallabonzana D, Attanasio R, Barausse M, Oppizzi G. *A comparison between octreotide-LAR and Lanreotide\_SR in the chronic treatment of acromegaly.* *Euro.J.Endocrinol* 1999;141:267-71
27. Chang TC, Chang TJ, Chen MH, Hisao YL, Tsai KS. *Effectiveness of slow-release lanreotide, a long-acting somatostatin analogue, in treatment of acromegaly.* *J.Formosan Med. Association* 98:97;684-689.
28. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F. *Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly.* *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1997; 82:518-523.
29. Sesmilo G *Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-1 levels with the GH antagonist pegvisomant.- J Clin Endocrinol Metab* : 87(4), 1692-9, 2002
30. Freda P, Post K, Powecl J, Wardlaw S. *Evaluation of Disease Status with Sensitive Measures of Growth Hormone Secretion in 60 Postoperative Patients with Acromegaly.* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 83 (11), 1998
31. Kreutzer J, Vance, Lopes M, Laws Jr E, *Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria.* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* . 86(9), 2001

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN