

11213



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

EFFECTO DEL OCTREOTIDE EN NIVELES DE GRELINA,
COMPONENTES DEL SINDROME METABOLICO, IMPEDANCIA Y
ANTROPOMETRIA EN PACIENTES CON ACROMEGALIA Y
DATOS DE ACTIVIDAD.

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
Y NUTRICION
P R E S E N T A :
DR. CARLOS MARIO JIMENEZ RICARDEZ**

ASESOR:

DR. MANUEL JESUS VADILLO BUENFIL
ENDOCRINOLOGO DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA

CIUDAD DE MEXICO

AGOSTO 2004





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



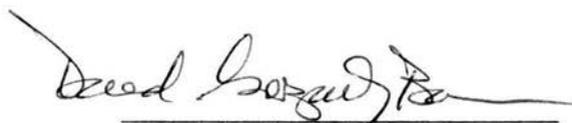
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médicas
Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza



Dr. David González Barcena
Titular del Curso de Endocrinología
Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza



Dr. Carlos Mario Jiménez Ricárdez
Alumno

Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Protocolo número: 2003 – 690 - 0161



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE POSGRADO DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

**EFFECTO DEL OCTREOTIDE EN NIVELES DE GRELINA, COMPONENTES
DEL SÍNDROME METABÓLICO, IMPEDANCIA Y ANTROPOMETRIA EN
PACIENTES CON ACROMEGALIA Y DATOS DE ACTIVIDAD.**

ASESOR E INVESTIGADOR PRINCIPAL:
Π... DR. MANUEL JESUS VADILLO BUENFIL..

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
Δ... DR. DAVID GONZÁLEZ BARCENA

TESISTA E INVESTIGADOR ASOCIADO:
DR. CARLOS MARIO JIMÉNEZ RICÁRDEZ.

Π... Endocrinólogo- Investigador -IMSS. Unidad de Investigación en Epidemiología
Clínica y Departamento Clínico de Endocrinología.

Δ... Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO LA RAZA.

Seris y Zaachila s/n ,Colonia la Raza. México, Distrito Federal.

Teléfono: 5724-5900 Ext. 1931

Dirección del investigador principal:

Dr. Manuel Jesús Vadillo Buenfil.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”. 10º Piso.

Seris y Zaachila sin Número. Colonia La Raza. Delegación Azcapotzalco.

C. P. 02900 México D. F. Teléfonos: 57 24 59 00 Ext. 23234 y 53 84 71 24.

e-mail: mvadillo@yahoo.com.mx

EFFECTO DEL OCTREOTIDE EN NIVELES DE GRELINA, COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO, IMPEDANCIA Y ANTROPOMETRIA EN PACIENTES CON ACROMEGALIA Y DATOS DE ACTIVIDAD.

OBJETIVO.

Determinar los niveles séricos de Grelina, componentes del síndrome metabólico, impedancia y mediciones antropométricas antes y después de la administración del Octreotide en pacientes con Acromegalia activa.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se seleccionaron a 13 pacientes de la consulta externa de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza con Acromegalia activa, con firma de consentimiento informado. Se midieron niveles séricos de glucosa, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, ácido úrico, electrolitos, grelina, IGF 1 y hormona de crecimiento, realizando carga bucal de glucosa con 75 gramos para medir posterior a esta niveles de hormona de crecimiento y glucosa a las 2 horas de manera basal y 3 meses después de recibir tratamiento con octreotide de depósito de manera mensual en 13 pacientes con Acromegalia activa.

RESULTADOS.

La grelina en ayuno disminuyó de 526 ± 156 pg/ml a 395.84 ± 67.82 pg/ml ($P = 0.008$), en los 6 pacientes con tratamiento quirúrgico previo disminuyó de 503 ± 177 pg/ml a 396.83 ± 49.99 pg/ml ($P = 0.161$), los 7 sin tratamiento quirúrgico previo disminuyó de 546.71 ± 147.1 pg/ml a 395 ± 84.35 pg/ml ($P = 0.031$) posterior a 3 meses de octreotide LAR.

CONCLUSIONES.

Administración de octreotide de depósito ha mostrado que disminuye los niveles de grelina en los pacientes con Acromegalia activa, incluso en aquellos que hayan sido sometidos a hipofisectomía de manera previa como su tratamiento.

Palabras clave: Acromegalia, Ghrelina, octreotide LAR, Síndrome metabólico.

EFFECT OF OCTREOTIDE LAR ON SERUM GHRELIN LEVELS, COMPONENTS OF SYNDROME METABOLIC, IMPEDANCE AND ANTHROPOMETRICS IN PATIENTS WITH ACTIVE ACROMEGALY.

AIM:

To evaluate serum ghrelin levels, syndrome metabolic, impedance and anthropometrics before and during treatment with octreotide LAR in patients with active acromegaly.

MATERIAL AND METHODS:

Thirteen patients with active acromegaly selected from the Department of Endocrinology from de Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional La Raza, informed consent was given by each subject, the thirteen were assessed respect to glucose, cholesterol, high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), triglycerides, acid uric, electrolytes, growth hormone (GH) profile, IGF1, ghrelin, and the GH and glucose response to a standard 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), components of syndrome metabolic and anthropometrics before and during therapy with long-acting somatostatin analogue (octreotide LAR).

RESULTS:

Ghrelin levels fell significantly during long-acting octreotide therapy from 526 ± 156 pg/ml to 395.84 ± 67.82 pg/ml ($p = 0.008$); in 6 patients with surgical therapy and long-acting octreotide therapy the ghrelin levels fell from 503 ± 177 pg/ml to 396.83 ± 49.99 pg/ml ($P = 0.161$); 7 patients without surgical therapy the ghrelin levels fell from 546.71 ± 147.1 pg/ml to 395 ± 84.35 pg/ml ($P = 0.031$) after 3 months of therapy with octreotide LAR.

CONCLUSIONS:

Long -acting octreotide therapy suppressed serum ghrelin levels in active acromegaly although the patient had has surgical therapy previously.

KEY WORDS: Acromegaly, Ghrelin, octreotide LAR, Metabolic syndrome.

DEDICATORIA

ERES

A ti, Angelina, muchas gracias por ser parte de mi vida, el siempre estar aquí a mi lado aún sin estarlo físicamente, por tu enorme apoyo, comprensión, cariño, amor.

Con todo amor a Carlos Gabriel mi inspiración, fuerza, impulso, razón nueva para existir y seguir luchando con ahínco amor y dedicación.

A mi mami, María del Carmen Ricárdez Gil, por enseñarme a SER. Por su fuerza, amor, comprensión, cariño, apoyo, consejos, guía y dirección.

A mi papá por ser parte fundamental en mi formación, por su amor cariño apoyo y presencia en todo momento.

A mis hermanos Carmelita, José Armando, Anali y Claudia por compartir todo con amor, unión, respeto, alegría, por ser nuestra familia y sus bellas familias.

A mi abuelita Lila y a ti tío Tato por todo tu amor y vida.

A mi abuelito Armando por su existencia y a mi abuelita Carmela.

A la santísima trinidad que siempre me acompaña (Mary y Miriam) gracias por estar y permitir estar juntos en esta hermosa aventura llamada Endocrinología. Su amistad, cariño, tolerancia, inteligencia, belleza, presencia, seriedad, compañía, todo lo que son y me permiten ser.

A mis grandes R 3 por su amistad, soporte, apoyo y comprensión (Gaby, Valentin y José Juan).

A Gabriel, Edgar, Jesús, Carlos, mis amigos.

A mis profesores y maestros de toda la vida gracias por permitirme con sus enseñanzas terminar esta parte inicial de mi vida.

A Jesús por estar siempre a mi lado o en mi lugar permitiendo como Simitrio concluir este ciclo de formación.

Y finalmente **A MI**

INDICE

HOJA DE FIRMAS	1
RESUMEN ESPAÑOL	3
RESUMEN INGLES.....	4
DEDICATORIA	5
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	7
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	21
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	31
ANEXOS	34
AGRADECIMIENTOS	42

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La acromegalia es una enfermedad debilitante que se desarrolla después de varios años de exposición a niveles elevados de hormona de crecimiento¹. Su incidencia anual es de aproximadamente 3-4 casos / millón.²⁻⁴ Su prevalencia se estima en 40 casos / millón en la población actual, pero puede ser tan alta como 90 casos / millón⁵. Su diagnóstico se retrasa la más de las veces debido a su naturaleza insidiosa, los estudios epidemiológicos han demostrado que al momento de diagnóstico le preceden aproximadamente 4 a 10 años o más de actividad de la enfermedad^{2,3,6}. El diagnóstico se basa en las características clínicas, niveles séricos elevados de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1), y la inhabilidad para suprimir los niveles séricos de la hormona de crecimiento (GH) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (CTOG)^{7,8}. Durante la CTOG la GH debe de suprimir a niveles por debajo de 1 ng/ml si se utiliza la técnica de dos sitios de inmunoradiometría o de ensayo quimioluminiscencia, o ser menor a 2 ng/mL si se utiliza la medición por RIA. Para el 80% de los pacientes con acromegalia los niveles de GH permanecen por arriba de 2 ng/mL. Estudios con mejor sensibilidad sugieren que los niveles normales u óptimos de supresión de HG con la CTOG son de menos de 0.057 ng/mL en hombres y menores a 0.71 ng/mL en mujeres⁹. La mortalidad para los acromegálicos es de 2 a 3 veces mayor que la de la población general, pero con un tratamiento adecuado y efectivo la sobrevida se puede igualar a la de la población con la misma edad¹⁰. El tratamiento de esta enfermedad ha variado con el tiempo, siendo el primero o de elección la cirugía, con seguimiento a base de tratamiento médico y una o varias formas de radiación. El tratamiento puede mejorar varios de los signos y síntomas deletéreos de la enfermedad¹¹. El objetivo primario del tratamiento es normalizar los niveles de GH, de la misma manera que se miden para el diagnóstico se miden para controlar el éxito del tratamiento. Utilizando los análisis disponibles actualmente los

niveles de GHJ deben de ser normales (<1 ng/mL para al menos el 50% de los puntos de medición durante el día)¹²; este examen aunque realizable no es práctico. Por lo tanto los niveles de GH (<2 ng/mL) dentro de las 2 horas posteriores a la carga de glucosa y los niveles séricos de IGF 1 son las dos pruebas mejor estandarizadas para diagnosticar acromegalia y definir cura bioquímica en los pacientes con acromegalia.

La Somatostatina es un tetracapéptido que se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo humano, que fue originalmente aislada del hipotálamo como un factor inhibidor de la hormona de crecimiento, sin embargo se ha encontrado en otros tejidos, y tiene numerosas funciones en las células entre las cuáles se encuentran la inhibición de la secreción hormonal y la proliferación celular^{13,14}.

Se ha observado que el Octreotide, el cuál es un análogo de la Somatostatina así como otros análogos de ella, también con función inhibitoria, es al menos 40 veces más potente y tiene una vida media de aproximadamente 2 horas después de inyectarse por vía subcutánea^{15,16}. El octreotide reduce la hipersecreción de GH en aproximadamente el 95% de los pacientes con acromegalia dentro de los 30 –60 minutos de la inyección y mejora las anomalías clínicas y metabólicas asociadas con la enfermedad^{11,17-22}. Octreotide ha mostrado poder normalizar en aproximadamente 60% de los pacientes con acromegalia los niveles de IGF 1.^{23,24} En relación al metabolismo de los carbohidratos y los lípidos el octreotide en los pacientes acromegálicos disminuye la secreción de insulina pero no altera los niveles de glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada, la glucemia durante la curva de tolerancia bucal a la glucosa, de manera significativa al igual que los niveles de colesterol total, aunque si disminuye los triglicéridos²⁵.

El efecto del octreotide en corto tiempo sobre la composición corporal ha sido estudiado mostrando una disminución en la masa corporal magra, no así en la grasa y esto se

relacionó con disminución del volumen del pie y de la circunferencia de los dedos de la mano²⁶.

El octreotide se administra generalmente en dosis divididas de 100 – 250 µg, tres veces al día, hasta un máximo de 1500 µg en un periodo de 24 horas¹⁶. Las formulas de acción prolongada Octreotide y Lanreotide, han demostrado una supresión consistente entre los niveles de GH e IGF 1 con una aplicación intramuscular mensual.²⁷⁻³³ o bisemanal^{31,33}. El efecto secundario principal asociado a este medicamento es la formación de litos asintomática. En un 25% de los pacientes. Efectos de corto plazo que se resuelven al continuar con el tratamiento son dolor abdominal, diarrea, mala absorción de grasa, nausea y flatulencia^{23,24}. Taquicardia significativa en 25% de los pacientes.

La Grelina (Gr), derivada de la raíz griega “ghrd” palabra proto- Indo –Europea que significa “crecer”, es una hormona de 28 aminoácidos, cuya estructura es un Ester n-octanoil con tres residuos de serina³⁴, se considera un ligando natural para los receptores de hormona liberadora de hormona de crecimiento, se ha establecido su producción en todo el tubo digestivo pero con mayor presencia en el fondo gástrico, también se ha demostrado en el hipotálamo (núcleo arcuato), hipófisis, células parafoliculares de la tiroides y células beta de los islotes pancreáticos^{35,36}. Los receptores para Gr (GSH-R) se han caracterizado en las células hipofisarias normales y tumorales de esta glándula, en el núcleo arcuato del hipotálamo, corazón y vasos sanguíneos, en las células beta de los islotes pancreáticos normales y tumorales^{34,37,38}. Sus funciones fundamentales son el control del equilibrio energético, la regulación de la función cardiovascular e intestinal y se ha demostrado que tiene función como factor liberador de hormonas hipofisarias³⁹⁻⁴¹:

- a. Mayor potencia para liberar GH comparada con la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GH-RH).
- b. Junto con la GH-RH tiene un efecto sinérgico en la liberación de GH⁴²

- c. Regula la expresión del factor de transcripción de las células mamosotropas y tirotropas (PIT 1) que interviene en el gen productor de GH⁴³.
- d. Es inhibida en forma similar a la GH con somatostatina.
- e. Es un factor liberador de prolactina y corticotropina. Esta se realiza en forma independiente a la liberación de GH⁴².

Se han determinado los niveles de grelina en pacientes acromegálicos encontrándose similares a los de pacientes sanos, demostrando que los niveles de hormona de crecimiento no tienen nada que ver sobre la regulación de la grelina⁴⁴. En el trabajo de Freda et al se midieron niveles de grelina en los pacientes acromegálicos de 312 ± 56 pg/ml y 447 ± 34 pg/ml similares a los de personas sanas, además de mostrar disminución de la grelina después de la curva de tolerancia oral a la glucosa⁴⁵. Mientras que el trabajo de Capiello et al mostró que los niveles de grelina en los pacientes acromegálicos eran similares a los niveles de las personas con obesidad debido a los altos niveles de insulina circulantes que tienen ambos, siendo sus niveles de grelina de 201 ± 20 pmol/l y que la grelina no variaba en relación a la curva de tolerancia oral a la glucosa.⁴⁶

La leptina, es una hormona que es biosintetizada, principalmente en los adipocitos, ésta, es secretada en proporción a la masa corporal de un individuo, sin embargo, se han encontrado altos niveles de leptina, en pacientes con caquexia, trastorno que altera el metabolismo de los carbohidratos, asociado a cambios en la secreción y sensibilidad a la insulina, alterando también el metabolismo lipídico y protéico. La leptina actúa en diversos tejidos; y en el cerebro, particularmente en el hipotálamo regulando la ingesta nutricional y el apetito⁴⁷. La leptina en los pacientes con acromegalia se encuentra disminuida y se incrementa después que los niveles de hormona de crecimiento se normalizan posterior al tratamiento

quirúrgico o al tratamiento con octreotide LAR⁴⁸. Los cambios en la leptina está relacionados a diferencias en el contenido de grasa, la masa corporal magra y la resistencia a la insulina. No está influenciada directamente por la secreción de GH o el IGF 1 en la acromegalia⁴⁹.

Freda et al en junio del 2003 reportaron los resultados de su estudio donde determinaron los niveles de Grelina en Acromegalia y los efectos del tratamiento quirúrgico vs tratamiento con octreotide encontrando que los niveles de grelina son bajos en la acromegalia activa y que posterior al tratamiento quirúrgico se elevan junto con la normalización de los niveles de hormona de crecimiento y el IGF 1, en tanto que con el octreotide los niveles de grelina disminuyen persistentemente, declaran que no se sabe si los cambios en las concentraciones de grelina tienen un impacto en las variaciones en la composición corporal de los pacientes con Acromegalia, tampoco se conoce la influencia que tenga sobre los diferentes componentes del síndrome metabólico, por eso nosotros consideramos que realizar las determinaciones de grelina en nuestra población pacientes acromegalicos y realizar su seguimiento junto con la medición de los componentes del síndrome metabólico servirán para establecer si existe un impacto en relación a este efecto del octreotide.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico. (Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, abierto, sin grupo control no aleatorio.)

SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes (n = 12) serán seleccionados en la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología previa historia clínica y diagnóstico de acuerdo a los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- a) Pacientes masculinos y femeninos entre 18 – 70 años de edad.
- b) Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico e imagenológico de Acromegalia y datos de actividad.
- c) Niveles altos de hormona de crecimiento e IGF I.
- d) Pacientes que hallan firmado la carta de aceptación para realizar el estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- a) Pacientes masculinos menores de 18 y mayores de 70 años de edad.
- b) Sin diagnóstico previo de Acromegalia.
- c) Pacientes que se encuentren sin datos de actividad de la enfermedad.
- d) Que no acepten participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Pacientes que desistan de participar en el estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$n = \frac{Nz^2 \times p q}{d^2(N-1) + z^2 p q}$$

Descripción:

n= tamaño de la muestra requerido

N= Número de pacientes en HE CMN R con acromegalia (100)

z= nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1.96)

p= máximo resultado (0.6)

q= mínimo resultado (0.4)

d= diferencia de máximo y mínimo resultado

tamaño de la muestra: 10 + 20 % de pérdidas esperadas

N = 12 pacientes.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE

Octreotide LAR dosis de 15 mg intramuscular cada mes.

Niveles séricos de hormona de crecimiento e IGF 1 en pacientes con Acromegalia y datos de actividad antes y después de la aplicación del octreotide.

VARIABLES DEPENDIENTES

Los niveles séricos de Grelina, los componentes del síndrome metabólico, impedancia y mediciones antropométricas en pacientes con Acromegalia y datos de actividad antes y después de la aplicación del octreotide.

Definición de Variables.

Grelina

Proteína de 28 aminoácidos, cuya estructura es un Ester n-octanoil con tres residuos de serina, cuya estructura es un Ester n-octanoil con tres residuos de serina. se considera un ligando natural para los receptores de hormona liberadora de hormona de crecimiento, se ha establecido su producción en todo el tubo digestivo pero con mayor presencia en el fondo gástrico,

también se ha demostrado en el hipotálamo (núcleo arcuato), hipófisis, células parafoliculares de la tiroides y células beta de los islotes pancreáticos. Los receptores para Gr (GSH-R) se han caracterizado en las células hipofisiarias normales y tumorales de esta glándula, en el núcleo arcuato del hipotálamo, corazón y vasos sanguíneos, en las células beta de los islotes pancreáticos normales y tumorales. Sus funciones fundamentales son el control del equilibrio energético, la regulación de la función cardiovascular e intestinal y se ha demostrado que tiene función como factor liberador de hormonas hipofisiarias.

La Grelina (Gr), derivada de la raíz griega “ghrd” palabra proto- Indo – Europea que significa “crecer”.

Escala: Continua (pg / ml)

Glucosa sérica

Definición conceptual: Niveles de glucosa en suero

Definición operacional: Se realizará por medio de la metodología por punto final de glucosa oxidasa (GOD)/peroxidasa (POD)

Categoría de la variable: Numérica

Escala de medición: continua

Colesterol total sérico

Definición conceptual: Niveles de colesterol en suero

Definición operacional: Se realizará por medio del análisis bicromático por punto final, basado en la metodología de Alain et al. Donde la producción de quinonimina es proporcional a la concentración de colesterol de la muestra.

Categoría de la variable: Numérica

Escala de medición: continua

HDL Colesterol sérico

Definición conceptual: Niveles de colesterol HDL en suero

Definición operacional: Se realizará por medio del análisis bicromático por punto final, basado en la metodología de Alain et al. Donde la producción de quinonimina es proporcional a la concentración de colesterol de la muestra.

Categoría de la variable: Numérica

Escala de medición: continua

LDL Colesterol sérico

Definición conceptual: Niveles de colesterol HDL en suero

Definición operacional: Se realizará por medio del análisis bicromático por punto final, basado en la metodología de Alain et al. Donde la producción de quinonimina es proporcional a la concentración de colesterol de la muestra.

Categoría de la variable: Numérica

Escala de medición: Continua

Triglicéridos séricos

Definición conceptual: Niveles de triglicéridos en suero

Definición operacional: Por medio de un análisis enzimático

Categoría de la variante: Numérica

Escala de medición: Continua

Ácido úrico

Definición conceptual: Niveles de ácido úrico en suero

Definición operacional: Por medio de un análisis enzimático

Categoría de la variante: Numérica

Escala de medición: Continua

Fibrinógeno

Definición conceptual: Niveles de fibrinógeno en suero

Definición operacional: Por medio de un análisis enzimático

Categoría de la variante: Numérica

Escala de medición: Continua

Tensión arterial

Definición conceptual: Fuerza ejercida por la sangre contra las paredes de los vasos arteriales; creada por la contracción ventricular y mantenida por la elasticidad arterial y regulada por las resistencias periféricas al flujo sanguíneo.

Definición operacional: Con el paciente cómodo, después de un lapso de reposo, sentado con el antebrazo en supinación apoyado, y la arteria humeral a nivel del corazón, se coloca el brazalete a unos 2.5 cm por arriba del pliegue antecubital, se insufla el manguito mientras se palpa el pulso radial, hasta unos 30 mmHg por arriba del nivel donde desaparece el pulso; colocar el diafragma del estetoscopio sobre la fosa antecubital y auscultar mientras se permite que el aire escape en espera del primer ruido (tensión sistólica), hasta que desaparezcan estos (tensión diastólica).

Categoría de la variable: numérica

Escala de medición: continua

Impedancia

Definición conceptual: Resistencia que origina al paso de una corriente alterna por un circuito, en este caso el cuerpo del sujeto y está dada por la cantidad de grasa contenida en él.

Definición operacional: Por medio de un impedometro.

Categoría de la variante: Numérica

Escala de medición: Continua

Talla

Definición conceptual: Distancia entre el punto más alto de la cabeza en el plano sagital a la superficie sobre la cual descansan los pies desnudos del sujeto.

Definición operacional: Se realiza con altímetro, con paciente descalzo de pie con el cuerpo erguido en máxima extensión y cabeza erecta, ubicándose de espalda al altímetro con los pies y rodillas juntas, tocando con los talones el plano del altímetro. Se desciende la escuadra hasta tocar con esta el punto mas elevado del cráneo (vértex), el resultado es en centímetros.

Categoría de la variable: numérica

Escala de medición: continua

Peso

Definición conceptual: Fuerza de gravitación ejercida sobre una materia o cuerpo.

Definición operacional: Se pesará al paciente en una bascula con bata clínica exclusivamente en posición vertical.

Categoría de la variable: numérica

Escala de medición: continua

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Definición conceptual: Método antropométrico el cual evalúa el estado nutricional, refleja las reservas de energía. Es un índice para caracterizar el comportamiento del peso en correspondencia o en relación con la estatura del individuo, caracterizando de esta forma las dimensiones corporales de cada sujeto.

Definición operacional: se debe dividir el peso en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros.

Categoría de la variable: numérica

Escala de medición: continua

Cintura

Definición conceptual: Circunferencia de la cintura medida en centímetros.

Definición operacional: Con cinta métrica metálica inextensible de 2 metros de largo, de 0,5 centímetros de ancho, se medirá en espiración el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, el resultado de obtendrá en centímetros.

Categoría de la variable: numérica

Escala de medición: continua

Cadera

Definición conceptual: Circunferencia de la cadera medida en centímetros.

Definición operacional: con cinta métrica metálica inextensible se realizara la medición a nivel de los trocánteres mayores, que en general coincide con la sínfisis pubiana. El sujeto deberá estar de pie, con los glúteos relajados y los pies juntos el resultado de obtendrá en centímetros.

Categoría de la variable: numérica

Escala de medición: continua

ÍNDICE DE CINTURA CADERA

Definición conceptual: Método antropométrico el cual evalúa el estado nutricional, refleja las reservas de energía. Es un índice para caracterizar la relación entre la cintura y la cadera, caracterizando de esta forma las dimensiones corporales de cada sujeto.

Definición operacional: se debe dividir la circunferencia de la cintura en centímetros entre la circunferencia de la cadera en centímetros.

Categoría de la variable: numérica

Escala de medición: continua

Perímetro cefálico

Definición conceptual: Circunferencia de la cabeza medida en centímetros.

Definición operacional: con cinta métrica metálica inextensible se realizara la medición a nivel de la glabella y el occipucio. El resultado de obtendrá en centímetros.

Categoría de la variable: numérica

Escala de medición: continua

RESISTENCIA A LA INSULINA

Definición conceptual: El denominador común del síndrome metabólico es la hiperinsulinemia secundaria a una pérdida en la primera fase de liberación de la misma. Y a la resistencia a esta en los tejidos diana.

Definición operacional: Relación Triglicéridos / HDL colesterol, la cual debe de ser menor a 3.5

Categoría de la variable: numérica

Escala de medición: continua

METODOLOGIA

Los pacientes ($n = 12$) fueron hospitalizados en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico “La Raza” un día antes del estudio habiendo reunido los criterios de inclusión establecidos. Midiendo talla, peso, perímetro cefálico, cintura, cadera, impedancia, determinando el índice de masa corporal y de cintura/cadera, medición de presión arterial. Se tomó muestra sanguínea previo ayuno de 12 horas para medición de niveles séricos de glucosa, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, niveles basales de grelina, IGF 1 y de hormona de crecimiento, se realizó carga bucal de glucosa con 75 gramos para medir posterior a esta niveles de grelina, hormona de crecimiento, glucosa a las 2 horas. Al

terminar la toma de muestra, todas se centrifugaron a 1500 rpm durante 5 minutos. Al terminar éste proceso, el suero obtenido se separó por decantación. Inmediatamente después, se realizó 1 alícuota de volumen homogéneo (1 ml) para la determinación por separado de grelina, rotulando el tubo. Todas las muestras serán congeladas a -20° C en tubos de boro silicato de 10 X 75 mm hasta su cuantificación. Se revalorará a los pacientes a los tres meses repitiendo todas las mediciones, manteniéndose en ese periodo con tratamiento a base de octreotide en dosis divididas de 100 – 250 μ g, tres veces al día, hasta un máximo de 1500 μ g en un periodo de 24 horas.

GRELINA: Las muestras para la determinación de Grelina se procesaron por medio de los estuches comerciales de Linco Research Ghrelin (Total) Radioinmunoensayo (RIA) KIT para 125 tubes (Cat. # GHRT-89HK), el cual utiliza un anticuerpo específico para grelina total y no requiere de la presencia del grupo octonyl en la Serina 3. Una sensibilidad de 93 pg/ml puede ser fácilmente alcanzada cuando se ocupan 100 μ L de suero o plasma en un examen de dos días.

PROCESO DE LOS RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados fueron procesados con el paquete de computación SPSS-11 y se uso prueba de T de Student para variable continuas con distribución normal. Análisis descriptivo de las variables . Presentación de datos se utiliza datos absolutos y relativos (porcentajes), de dispersión (desviación estándar). Una $p >0.05$ fue considerada como significativa. Se realizará análisis de correlación entre las variables con la prueba de Pearson o de regresión lineal.

RESULTADOS

Se seleccionaron a 13 pacientes con Acromegalia activa de la consulta externa de Neurohipófisis del servicio de Endocrinología del hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza para recibir tratamiento médico con Octreotide de liberación prolongada (Sandostatina LAR) de los cuales 6 (46.2%) eran mujeres y 7 (53.8%) hombres, el 100% tenían un macroadenoma hipofisiario de los cuales 5 (38.5%) eran mixtos (Productores de hormona de crecimiento y prolactina) y los 8 restantes (61.5%) producían hormona de crecimiento exclusivamente, la edad al momento del diagnóstico en promedio fue de 39 años de edad con una mínima de 19 años y máxima de 56 años, el tiempo del diagnóstico a la fecha de iniciar el tratamiento fue en promedio 8.6 años. Seis pacientes (46.2%) recibieron tratamiento neuroquirúrgico todos por vía transesfenoidal, y solamente 2 requirieron una segunda intervención por Craneotomía.

Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.								
Caso	Edad	Sexo	Adenoma	Mixto	Años de diagnóstico	Edad de diagnóstico	Hipofise ctomía	Craneotomía
1	60	Mujeres	Macro	Si	11	49	No	No
2	58	Mujeres	Macro	No	6	52	No	No
3	50	Mujeres	Macro	No	16	34	Si	No
4	30	Hombres	Macro	Si	2	28	Si	No
5	64	Hombres	Macro	No	18	46	No	No
6	63	Mujeres	Macro	Si	7	56	No	No
7	50	Hombres	Macro	No	2	48	Si	No
8	52	Hombres	Macro	No	8	44	No	No
9	34	Mujeres	Macro	Si	5	29	Si	No
10	53	Mujeres	Macro	No	1	52	No	No
11	32	Hombres	Macro	No	13	19	Si	Si
12	56	Hombres	Macro	No	20	36	No	No
13	23	Hombres	Macro	Si	4	19	Si	Si

GRELINA

El nivel sérico de grelina en ayuno disminuyó de 526 ± 156 pg/ml a 395.84 ± 67.82 pg/ml ($P = 0.008$) y los niveles de grelina se distribuyeron posterior a la administración del octreotide LAR entre 45 y 108% de los niveles basales, esto de manera global, pero al realizar la división entre los pacientes intervenidos quirúrgicamente y los que no, se observó lo siguiente: niveles de grelina basales en los intervenidos quirúrgicamente promedio 503 ± 177 pg/ml que disminuyeron a 396.83 ± 49.99 pg/ml ($P = 0.161$) es decir

niveles de grelina distribuidos entre el 50.5% y 108.38% y un promedio de 78.84% del valor basal, en tanto que los que solo recibieron tratamiento médico con octreotide LAR tenían niveles de grelina basales de 546.71 ± 147.1 pg/ml y también disminuyeron a 395 ± 84.35 pg/ml ($P = 0.031$) posterior a 3 meses de octreotide LAR, con una distribución entre 45 y 94% de los niveles basales de grelina con un promedio de 72.75%. Figura 1.

Hormona de crecimiento e IGF 1

Los niveles de hormona de crecimiento basales y a las 2 horas post carga de glucosa 75 gramos no cambiaron de manera significativa posterior al tratamiento de manera global al igual que al realizar la división de los grupos con tratamiento quirúrgico o sin él. En relación a los niveles de IGF1 se apreció una disminución que no fue estadísticamente significativa. En el subgrupo de pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico previo se observó disminución de niveles de IGF 1 con significancia estadística. Tabla 2 y 3. Figura 2 y 3.

GRUPO	Tabla 2. Promedios de niveles séricos hormonales					
	GRELINA			IGF1		
	BASAL	3 MESES	P	BASAL	3 MESES	P
TODOS	526.69	395.84	0.008	863.26	758	0.186
QUIRÚRGICOS	503.33	396.83	0.161	956.36	869.16	0.023
NO QUIRÚRGICOS	546.71	395	0.034	783.52	662.71	0.429

Tabla 3. Promedios de niveles séricos hormonales						
GRUPO	HORMONA CRECIMIENTO BASAL			HORMONA CRECIMIENTO 2 HRS POST CARGA		
	B	3	P	B	3	P
	TODOS	29.07	19.93	0.152	23.5	20.26
QUIRÚRGICOS	27.45	21.8	0.534	28.6	20.43	0.387
NO QUIRÚRGICOS	30.47	18.78	0.210	30.6	19.14	0.773

Metabolismo de la glucosa

La determinación de niveles de glucosa basal y durante la curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos nos mostró que 4 pacientes (30.8%)

eran diabéticos al conjugar glucemia en ayuno y la glucosa basal de la curva y que a los tres meses de tratamiento tan solo 1 (7.7%) cumplía estos criterios. En tanto que 8 pacientes (61.5%) tenían la glucemia de ayuno alterada (mayor a 100 mg/dl) y a los 3 meses de tratamiento aumentó a 9 pacientes (69.2%), quedando por último la intolerancia a carbohidratos con 2 pacientes (15.4%) de manera basal y posteriormente fueron 5 pacientes (38.5%). En el basal 4 pacientes (30.8%) estaban sin alteración alguna de la glucosa y a los 3 meses solo quedaron 2 (15.4 %) sin alteraciones.

Hipertensión arterial sistémica

Hipertensión arterial sistémica detectada en 4 pacientes (30.8%) al inicio y al final solo en 2 pacientes (15.4%).

Lípidos

Un paciente (7.7%) tenía hipercolesterolemia de manera basal y al termino fueron 2 pacientes (15.4%), el colesterol LDL en niveles mayores a 100 mg/dl basales en 2 pacientes (15.4%) y al final fueron 3 (23.1%), el colesterol HDL se mantuvo sin cambios en los 9 pacientes (69.2%) de valores dentro de rango de alteración de acuerdo a criterios de la Organización Mundial de la Salud (Mujeres menor a 50 mg/dl y Hombres menor a 40 mg/dl), y la presencia de cualquier dislipidemia en 9 pacientes (69.2%) tanto basal como final. Los triglicéridos mayores de 150 mg/dl en 6 (46.2%) de manera basal y al término solo 3 pacientes continuaron así (23.1%). La relación de triglicéridos /HDL que sirve como marcador de resistencia a la insulina el promedio inicial fue de 3.74 con una disminución al promedio final de 3.19 ($p= 0.228$). Figura 4.

Síndrome Metabólico

En la tabla 4 se observa la clasificación de los pacientes para síndrome metabólico de acuerdo a los diferentes criterios aceptados en la actualidad.

Tabla 4. Síndrome Metabólico de acuerdo a las diferentes clasificaciones aceptadas internacionalmente.

SINDROME METABOLICO CLASIFICACIÓN	BASAL		3 MESES	
	%	N	%	N
OMS	38.5%	(5)	30.8%	(4)
ATP	46.2%	(6)	30.8%	(4)
ACE	61.5%	(8)	69.2%	(9)
ILIB LA	76.9 %	(10)	84.6%	(11)

Medidas antropométricas

El perímetro cefálico disminuyó de manera estadísticamente significativa en todos los pacientes y en los dos grupos (con y sin tratamiento quirúrgico previo), en tanto que la cintura, el índice cintura cadera, el perímetro nasal, el perímetro de la muñeca izquierda disminuyeron en promedio en todos de manera significativa. Pero al realizar la separación entre los grupos no se corrobora para los dos grupos. Tabla 5,6,7.

Tabla 5. Características antropométricas por grupos.

GRUPO	PESO			INDICE MASA CORPORAL			CINTURA			CADERA			INDICE CINTURA CADERA		
	B	3	P	B	3	P	B	3	P	B	3	P	B	3	P
TODOS	76.3	75.5	0.49	28.6	28.2	0.32	93.8	90.9	0.00	103.5	103.1	0.73	.90	0.87	0.05
CON CIRUGÍA	77.7	76.5	0.22	28.1	27.6	0.18	91.4	90.4	0.48	103.0	103.0	0.99	0.87	0.87	0.53
SIN CIRUGÍA	75.0	74.6	0.84	29.1	28.7	0.63	95.9	91.2	0.00	103.8	103.2	0.63	0.92	0.87	0.07

Tabla 6. Características antropométricas por grupos.

GRUPO	PERÍMETRO CEFALICO			PUENTE NASAL			IMPEDANCIA %			IMPEDANCIA Kg		
	B	3	P	B	3	P	B	3	P	B	3	P
TODOS	58.7	57.6	0.01	2.82	2.22	0.006	26.43	26.16	0.811	21.4	19.51	0.215
CON CIRUGÍA	59.4	58.6	0.04	2.98	2.26	0.02	23.06	21.26	0.139	17.4	15.95	0.178
SIN CIRUGÍA	58.1	56.8	0.01	2.68	2.18	0.13	29.31	30.36	0.56	24.87	22.57	0.42

Tabla 7. Características antropométricas por grupos.

GRUPO	PERÍMETRO MUÑECA DERECHA			PERÍMETRO MUÑECA IZQUIERDA			PERÍMETRO FALANGINA DEDO MEDIO DERECHO			PERÍMETRO FALANGINA DEDO MEDIO IZQUIERDO			PERÍMETRO FALANGE DEDO PULGAR IZQUIERDO		
	B	3	P	B	3	P	B	3	P	B	3	P	B	3	P
TODOS	18.7	18.0	0.11	19.0	17.7	0.00	7.50	7.12	0.03	7.11	6.87	0.17	8.02	7.82	0.13
CON CIRUGÍA	18.6	17.9	0.00	18.2	17.6	0.00	7.46	7.05	0.17	6.95	6.78	0.55	7.91	7.53	0.17
SIN CIRUGÍA	18.7	18.2	0.02	19.6	17.8	0.23	7.52	7.18	0.13	7.25	6.95	0.22	8.11	8.07	0.13

Impedancia

Con valores promedio de 26.43 ± 7.66 iniciales y 26.16 ± 8.29 finales, sin tener cambio significativo estadísticamente. En el subgrupo de los que recibieron tratamiento quirúrgico previo 3 (50%) eran obesos de acuerdo a esta medición tanto basal como a los 3 meses, y en el grupo de los que no habían recibido tratamiento quirúrgico 4 (57.1%) eran obesos y a los 3 meses 5 (71.4%).

Estado nutricional

De acuerdo al índice de masa corporal 1 paciente era normal (7.7%), 2 (15.4%) se encontraban en sobrepeso y 10 (76.9%) en obesidad en el basal a los 3 meses seguía siendo 1 normal, 3 con sobrepeso (23.1%) y 9 (69.2%) obesos. Por índice de cintura cadera 8 pacientes eran obesos (61.5%) y 5 normales (38.5%), sin cambios entre las dos mediciones (basal y 3 meses).

Electrolitos séricos

No se detectó hipercalcemia basal en los 13 pacientes (100%), a los tres meses de tratamiento se encontró en 2 pacientes (15.4), los niveles de calcio basales en promedio eran de 9 ± 0.51 , con mínimo de 7.9 y máximo 9.8, a los 3 meses el promedio de 9.7 ± 0.51 con mínimo de 9 y máximo 10.6 con una $p = 0.000$. La hiperfosfatemia estuvo presente en 3 pacientes (23.1%) persistiendo al término del seguimiento, los niveles promedio basales de fósforo 4.3 ± 0.57 , mínimo 3.1 y máximo 5.3, a los 3 meses promedio 4.23 ± 0.59 , mínimo 3.1 y máximo 5.3, sin diferencia entre ambos grupos. Y por último la hipermagnesemia presente de manera basal en 5 pacientes (38.5%) desapareciendo al término de los 3 meses, con nivel promedio de magnesio 1.99 ± 0.33 , con mínimo 1.3 y máximo 2.6 de manera basal y a los 3 meses promedio de 1.72 ± 0.23 , mínimo 1.2 y máximo 2.1. El

comportamiento de los electrolitos en valores totales en los 13 pacientes se puede ver en la tabla 8.

Tabla 8. Electrolitos séricos en los pacientes acromegálicos .

CASO	CALCIO		FÓSFORO		MAGNESIO	
	BASAL	3 MESES	BASAL	3 MESES	BASAL	3 MESES
1	9.80	10.60	3.10	3.10	2.20	2.10
2	9.20	9.60	4.50	4.30	1.90	1.20
3	7.90	9.10	5.30	5.30	1.70	1.70
4	8.80	9.80	4.50	5.00	2.60	1.60
5	8.30	9.00	3.90	3.30	2.20	1.80
6	9.30	10.00	4.00	4.20	2.20	2.00
7	8.60	9.30	4.40	4.40	1.90	1.30
8	9.30	9.60	4.80	4.20	1.70	1.80
9	8.90	9.00	4.40	4.40	1.80	1.90
10	9.50	10.30	4.40	3.90	2.30	1.90
11	8.90	10.10	5.00	4.60	1.30	1.80
12	9.40	10.10	3.90	4.00	2.00	2.00
13	9.10	9.90	3.80	4.40	2.10	1.30

Actividad clínica de Acromegalia

Los datos de actividad clínica de la Acromegalia se comportaron de la siguiente manera: hiperhidrosis palmar, astenia y adinamia, artralgias disminuyeron en tanto que la fotofobia, depresión temporal, el roncar no se modificaron con el tratamiento. Aún cuando todos los pacientes refirieron mejoría clínica importante. Dos pacientes con síndrome del túnel del carpo al inicio del tratamiento tuvieron remisión espontánea del mismo. Figura 5.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó el comportamiento de la Grelina en pacientes con Acromegalia activa al recibir tratamiento a base de Octreotide de depósito (agonista de somatostatina de liberación prolongada) a corto plazo con y sin el antecedente de tratamiento quirúrgico y su relación con los diferentes efectos conocidos como propios de la grelina.

Freda et al reportaron que el tratamiento con octreotide de larga acción suprime persistentemente los niveles de séricos de grelina a diferencia del tratamiento quirúrgico que los eleva y que faltaba determinar si las concentraciones alteradas de grelina pudieran impactar en los cambios de composición corporal en la Acromegalia. Por este motivo al realizar este estudio se midieron los efectos a corto plazo del tratamiento con octreotide de depósito sobre la grelina, los cambios en antropometría, actividad clínica de la enfermedad, el Síndrome Metabólico, metabolismo de carbohidratos y lípidos para poder identificar, si es que existiera, alguna asociación con la grelina. Al incluir a los pacientes que ya habían sido tratados quirúrgicamente se corroboró que los niveles de grelina se encontraban elevados y al recibir el tratamiento con octreotide LAR disminuyeron pero sin tener una diferencia estadística significativa a diferencia de los pacientes sin tratamiento quirúrgico previo que si disminuyeron con una diferencia estadística significativa. Contrastando con lo ocurrido en el IGF donde la disminución fue estadísticamente significativa en el grupo que había recibido tratamiento quirúrgico previo, y no lo fue así en aquellos que no habían sido intervenidos quirúrgicamente como parte de su tratamiento, en relación a niveles de hormona de crecimiento se vio una disminución mínima sin significancia estadística, estos dos últimos sucesos los podemos atribuir al hecho de que todos los pacientes son portadores de Macroadenomas con niveles basales de hormona de crecimiento e IGF I muy elevados, y que requieren por lo tanto de mayor tiempo y muy posiblemente de un ajuste de

dosis de Octreotide en lo sucesivo para lograr tener una remisión de la actividad bioquímica. En relación a la actividad clínica los pacientes manifestaron una sensación de bienestar y mejoría importante, que fue mensurable en el perímetro cefálico, grosor del puente nasal, el perímetro de la muñeca izquierda, la cintura y índice de cintura cadera. En la gran mayoría de los perímetros de los dedos de las manos, de muñeca derecha, de casi todos los pacientes pero sin alcanzar significancia estadística. De notar la desaparición del síndrome del Túnel del Carpo que estaba presente en 2 pacientes desapareció durante el tratamiento con el octreotide sin requerir manejo quirúrgico al cual estaba programado uno de ellos. El metabolismo de carbohidratos mostró la disminución de la hiperglucemia post carga bucal de 75 gramos de glucosa, pero solamente 2 pacientes al término del seguimiento se mantenían sin alteración en la glucosa. La resistencia a la insulina medida por el índice de Triglicéridos/HDL no mostró variación significativa entre el tiempo basal y final, además de no ser muy importante la presencia de resistencia a la insulina en estos pacientes, lo que se puede explicar por la presencia de IGF 1 tan elevada, motivo por el cual realizamos correlación de Pearson entre IGF y relación Triglicéridos/HDL sin encontrar significancia estadística, pero al correlacionar con grelina si se tuvo una $p = 0.04$, mostrando que esta resistencia a la insulina se relaciona con la grelina, y al disminuir la grelina ya no correlacionó. La glucemia 2 horas post carga bucal de glucosa de los 3 meses correlacionó con los niveles de hormona de crecimiento basales a los 3 meses con correlación de Pearson 0.661 y una $p = 0.014$.

En relación a los lípidos los niveles de colesterol basales correlacionaron con los niveles basales de grelina (pearson - 0.637 y una $p = 0.04$). Y al disminuir la grelina se pierde la correlación. El colesterol HDL basal correlacionó con los niveles de grelina basales (Pearson 0.610 $p = 0.02$), y lo mismo que en el caso anterior a los 3 meses se pierde la correlación al disminuir la grelina.

Las alteraciones de electrolitos séricos hipermagnesemia se vio la correlación entre los niveles de grelina basal y magnesio basal (Prueba de Pearson 0.638 p 0.019) disminuyendo ambos niveles a los 3 meses y perdiéndose la correlación. El fósforo correlacionó con los niveles de IGF 1 con prueba de Pearson 0.769 y $p = 0.002$.

Como se ha podido notar la presencia de niveles elevados de grelina correlacionó con la presencia de varias alteraciones como la hipermagnesemia, hipercolesterolemia, niveles de HDL bajos, misma que se pierde al disminuir los niveles de grelina al transcurrir los 3 primeros meses de tratamiento con octreotide de depósito. Lo que nos hace pensar la posible participación de la grelina en la presencia de estas alteraciones y que su disminución explique la normalización de estos parámetros.

La presencia de Síndrome Metabólico se muestra de manera similar a la que prevalece en la población general de acuerdo a la clasificación de la OMS y el NCEP ATP III, pero también de acuerdo a los criterios de la ACE y la ILIB LA que abarcan a una mayor cantidad de personas en riesgo de este síndrome en la población normal, realizan lo mismo en nuestros pacientes con acromegalia. No hubo un efecto significativo sobre la frecuencia de este síndrome con los cambios en los niveles de grelina.

CONCLUSIONES

En los pacientes con Acromegalia la administración de octreotide de depósito ha mostrado que disminuye los niveles de grelina que en los pacientes con Acromegalia se encuentran elevados, se corroboró en este estudio, confirmando lo reportado en la literatura. Pero además que los niveles de grelina elevados en los pacientes post operados de hipofisectomía disminuye con la aplicación de octreotide. Los cambios antropométricos no correlacionaron con los niveles de grelina ni hormona de crecimiento o IGF1, quedando todavía por dilucidar el rol que juega cada uno de estos elementos en esta respuesta de disminución.

REFERENCIAS

1. **Melmed S.** 1990 Acromegaly. *N Engl J Med.* 322:966–977.
2. **Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R.** 1980 Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf).* 12:71–79.
3. **Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjögren B.** 1988 Epidemiology and long-term survival in acromegaly: a study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 223:327–335.
4. **Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, et al.** 1990 Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 59:55–62.
5. **Barkan AL.** 1989 Acromegaly: diagnosis and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 18:277–310.
6. **Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR.** 1970 Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 34:1–16.
7. **Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M.** 1995 Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:3395–3402.
8. **Dobrashian RD, O'Halloran DJ, Hunt A, Beardwell CG, Shalet SM.** 1993 Relationships between insulin-like growth factor-1 levels and growth hormone concentrations during diurnal profiles and following oral glucose in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 38:589–593.
9. **Chapman IM, Hartmann ML, Straue M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO.** 1994 Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 78:1312–1317.
10. **Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN.** 1993 An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 86:293–299.
11. **Rieu M, Kuhn J-M, Bricaire H, Luton J-P.** 1984 Evaluation of treated acromegalic patients with normal growth hormone levels during oral glucose load. *Acta Endocrinol (Copenh).* 107:1–18.
12. **Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ.** 1992 Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med.* 117:719–726.
13. **Iranmanesh A, Grisso B, Veldhuis JD.** 1994 Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 78:526–535.
14. **Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, Shimatsu A, Imamura M, Tsuda K, Imura H, Seino S, Seino Y.** Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest.* 1994 ;93:1321-1325
15. **Buscaill L, Delesque N, Esteve JP, Saint-Laurent N, Prats H, Clerc P, Robberecht P, Bell GI, Liebow C, Schally AV, et al.** Stimulation of tyrosine phosphatase and inhibition of cell proliferation by somatostatin analogues: mediation by human somatostatin receptor subtypes SSTR1 and SSTR2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91 :2315-2319.

16. **Harris AG.** 1996 Treatment of acromegaly. In: Daly AF, ed. *Acromegaly and its management*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 49–68.
17. **Barnard LB, Grantham WG, Lamberton P, O'Dorisio TM, Jackson IMD.** 1986 Treatment of resistant acromegaly with a long-acting somatostatin analogue (SMS 201–995). *Ann Intern Med.* 105:856–861
18. **Grunstein RR, Ho KKY, Sullivan CE.** 1994 Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 121:478–483.
19. **Lamberts SWJ, Oosterom R, Neufeld M, del Pozo E.** 1985 The somatostatin analog SMS 201–995 induces long-acting inhibition of growth hormone secretion without rebound hypersecretion in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 60:1161–1165.
20. **Thuesen L, Christensen SE, Weeke J, Ørskov H, Henningsen P.** 1989 The cardiovascular effects of octreotide treatment in acromegaly: an echocardiographic study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 30:619–625
21. **Pereira JL, Rodriguez-Puras MJ, Leal-Cerro A, et al.** 1991 Acromegalic cardiopathy improves after treatment with increasing doses of octreotide. *J Endocrinol Invest.* 14:17–23.
22. **Chanson P, Timsit J, Masquet C, et al.** 1990 Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med.* 113:921–925.
23. **Musolino NR, Marino Jr R, Bronstein MD.** 1990 Headache in acromegaly: dramatic improvement with the somatostatin analog SMS 201–995. *Clin J Pain.* 6:243–245.
24. **Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al.** 1992 Octreotide treatment of acromegaly: a randomized, multicenter study. *Ann Intern Med.* 117:711–718.
25. **James RA, Moller N, Chatterjee S, White M, Kendall-Taylor P.** Carbohydrate tolerance and serum lipids in acromegaly before and during treatment with high dose octreotide. *Diabet Med.* 1991 Jul;8(6):517-23.
26. **Hansen TB, Gram J, Bjerre P, Hagen C, Bollerslev J.** Body composition in active acromegaly during treatment with octreotide: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Clin Endocrinol* 1994;41:323-9.
27. **Newman B, Melmed S, Snyder PJ, et al.** 1995 Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:2768–2775.
28. **Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC.** 1995 Depot long-acting somatostatin analog (Sandostatin-LAR) is effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:3267–3272.
29. **Fløgstad AK, Halse J, Haldorsen T, et al.** 1995 Sandostatin LAR in acromegalic patients: a dose-range study. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:3601–3607.
30. **Kaal A, Frystyk J, Skjærbaek C, et al.** 1995 Effects of intramuscular microsphere-encapsulated octreotide on serum growth hormone, insulin-like growth factors (IGFs), free IGFs, and IGF-binding proteins in acromegalic patients. *Metabolism.* 44:6–14.
31. **Fløgstad AK, Halse J, Bakke S, et al.** 1997 Sandostatin LAR in acromegalic patients: long term treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:23–28.
32. **Gillis JC, Noble S, Goa KL.** 1997 Octreotide long-acting release (LAR): a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acromegaly. *Drugs.* 53:681–699.

33. **Giusti M, Gussoni G, Cuttica CM, Giordano G, Italian Multicenter Slow Release Lanreotide Study Group.** 1996 Effectiveness and tolerability of slow release lanreotide treatment in active acromegaly: six-month report on an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:2089–2097.
34. **Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P.** 1997 Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:18–22.
35. **Di vito LI, Broglio FA, Benso AN, et al.** The GH-releasing effect of ghrelin, a natural GH secretagogue, is only blunted by infusion of exogenous somatostatin in humans. *Clin endocrinol* 2002;56:643.
36. **Date YU, Kojima MA, Hodosa HI, et al.** Ghrelin, a novel Growth Hormone-Releasing Acylated peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. *Endocrinol* 2000;141:4255.
37. **OkumuraHI, Nagaya NO, Enomoto MI, et al.** Vasodilatory Effect of Ghrelin, an Endogenous Peptide From the Stomach . *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:779.
38. **Volante MA, Alla EL, Gugliotta, PA et al.** Expresión of Ghrelin and of the GH secretagogue receptor by Pancreatic Islet Cells and Related Endocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1300.
39. **Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K.** Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
40. **Tschöp, Matthias. Smiley, David L. Heiman, Mark L.** Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000;407:908-13.
41. **Nakazato M, Murakami N, Date Yu, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al.** A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature. Insight: Biocatalysis.* 2001;409:194-98.
42. **Arvat MA, Maccario MA, Di vito LI, et al.** Endocrine Activities of Ghrelin a Natural Growth Hormone Secretagogues (GHS), in Humans : Comparison and Interactions with Hexarelin, a Nonnatural Peptidyl GHS, and GH-Relasing Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1169.
43. **García AN, Alvarez CL, Smith RO, Dieguez CA.** Regulation of PIT-1 By Ghrelin and GHRP-6 Trough the GH secretagogues receptor. *Mol. Endocrinol* 20001;15:1484.
44. **Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA.** Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2180-4.
45. **Freda P., Reyes C, Conwell L., Sundeen R., Wardlaw S.** Serum Ghrelin Levels in Acromegaly: Effects of Surgical and Long-Acting Octreotide Therapy *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2037-44.
46. **Cappiello V, Ronchi C, Morpurgo PS, Epaminonda P, Arosio M, Beck-Peccoz P, et al.** Circulating ghrelin levels in basal conditions and during glucose tolerance test in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:189-94.
47. **Akmaev IG, Sergeev VG.** Neuroimmunoendocrinology of the fat tissue. *Usp Fiziol Nauk.* 2002;33:3-16.
48. **Tan KC, Tso AW, Lam KS.** Effect of Sandostatin LAR on serum leptin levels in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2001;54:31-5.

Figura 1. Disminución de niveles de grelina.

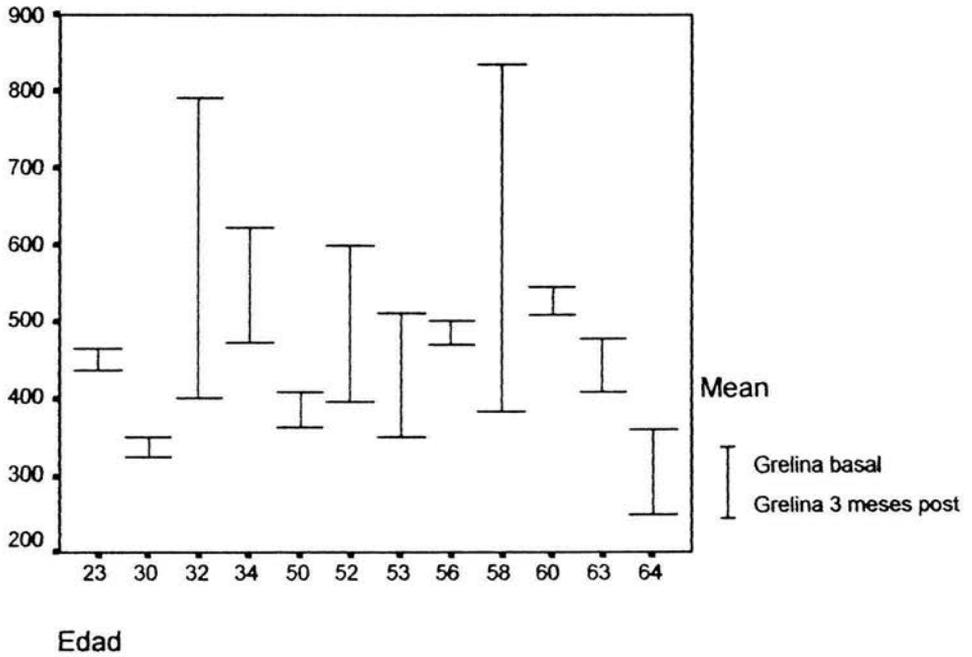


Figura 2. Disminución de Hormona de Crecimiento

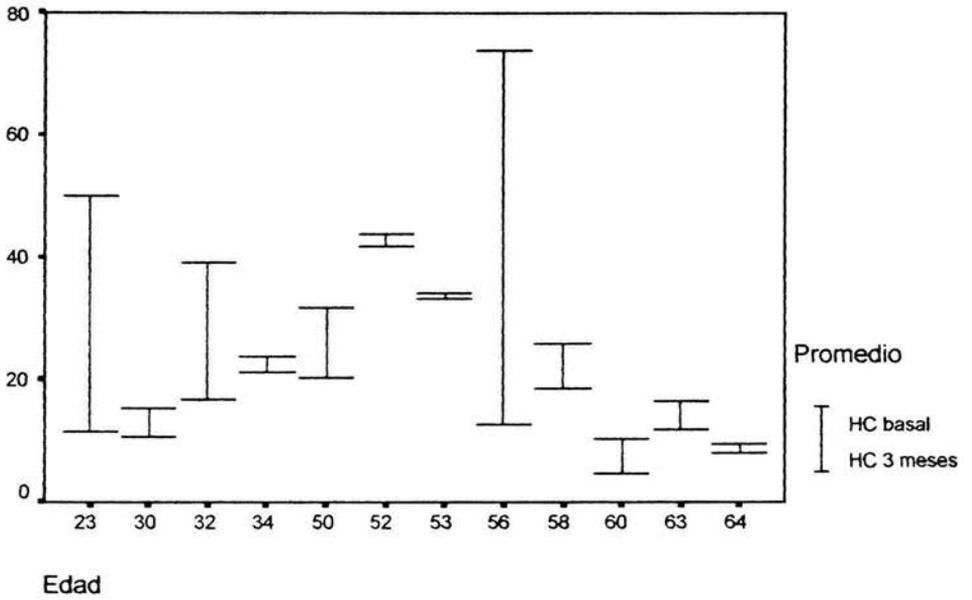


Figura 3. Disminución de niveles de IGF 1.

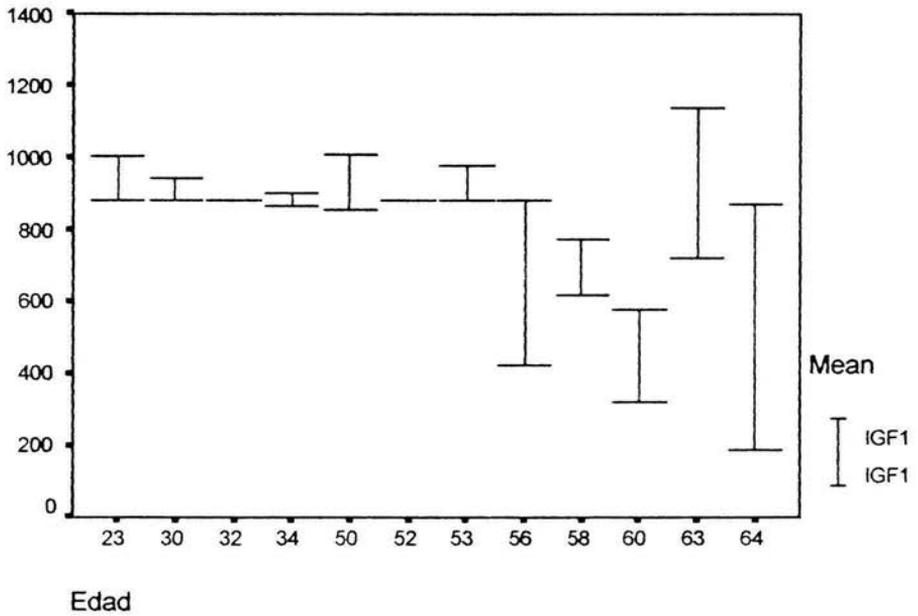


Figura 4. Disminución de índice Tg/HDL

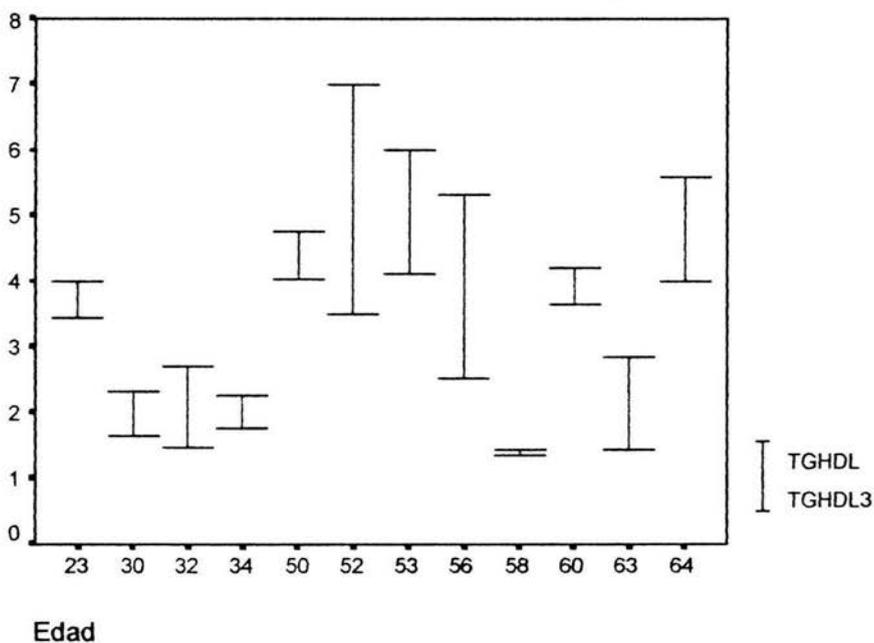
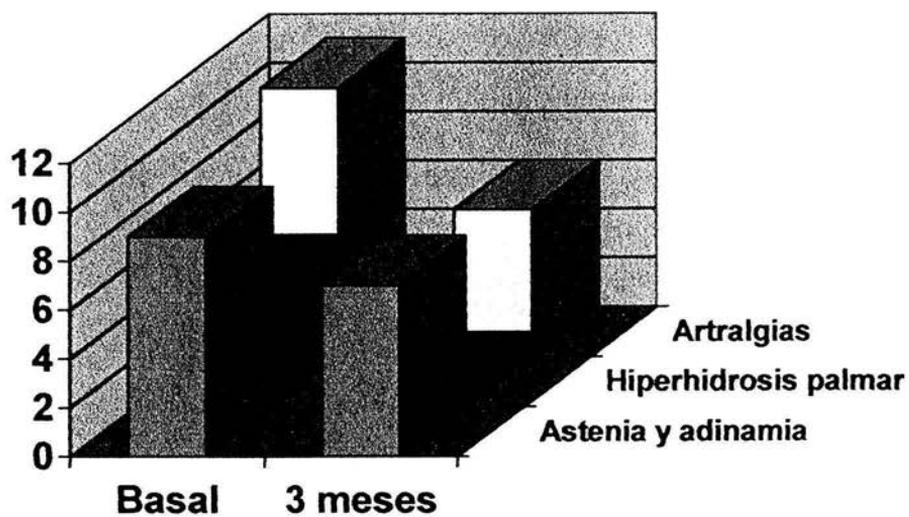


Figura 5. Datos clinicos de actividad de Acromegalia.



CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO

	OMS	NCEP ATP III	ILIB LA
GAA >110	SI	SI	SI
GPP >140	SI	SI	SI
DM 2	SI	SI	SI
RI HOMA >3.5	SI	NO	NO
PRESIÓN ARTERIAL	140 / 90	≥ 130 / 85	≥ 130 / 85
TRIGLICERIDOS	> 150	> 150	> 150
HDL	M <35 F <39	M <40 F <50	M <40 F <50
MICROALBUMINURIA	≥ 15 µg/min	NO	NO
OBESIDAD ICC	M >0.90 F >0.85	Sólo cintura M >102 F >88	M >0.90 F >0.85
OBESIDAD IMC	>30	NO	>30

ESTA TESIS NO É/LE
DE LA BIBLIOTECA

Carta de consentimiento informado para participación en proyectos de investigación clínica.

LUGAR Y FECHA _____

Por medio de la presente, acepto participar en el proyecto de investigación titulado "Efecto del octreotide en niveles de grelina, componentes del síndrome metabólico, impedancia y antropometría en pacientes con acromegalia y datos de actividad." Registrado en el comité local de investigación con el número _____.

El objetivo del estudio es determinar los niveles séricos de grelina en muestras de sangre de pacientes con adenoma hipofisiario productor de hormona de crecimiento (acromegalia) con datos de actividad. Se me ha explicado que mi participación consistirá en la aceptación de la toma de muestras de sangre cada 30' durante las 6 horas del estudio con un volumen total de sangre extraída de 112 ml. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio; este análogo puede producir diarrea transitoria, distensión abdominal al ser administrado en forma aguda. El inhibir las proteínas estudiadas podrá brindar una oportunidad en el tratamiento de la Acromegalia repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes. El Investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, así como los riesgos, beneficios, o cualquier otro asunto relacionado con la investigación, o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica del instituto. El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio, y de que en los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Dr. Manuel Jesús Vadillo Buenfil
Investigador Principal

Testigo

Testigo

Hoja de Recolección de Datos.

Nombre: _____ Edad: _____

Peso: _____

Talla: _____

Índice de Masa Corporal: _____

Perímetro cefálico: _____

Perímetro de la cintura: _____

Perímetro de la cadera: _____

Índice de cintura / cadera: _____

Tensión arterial: _____

Impedancia: _____

TAC de silla turca: _____

Sustancia	Glucosa	Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos	Ac. úrico	Fibrinógeno	IGF I
Basal								
3 meses								

CTOG 75 gramos	Glucosa		Grelina		Hormona de crecimiento	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses	Basal	3 meses
Basal						
2 horas						

AGRADECIMIENTOS

A la vida por TODO, a ti que eres has sido y serás gracias.....

Gracias Angie por ser y dejarme ser pareja, un año después pero ya terminé.

Carlos Gabriel gracias por tu tiempo, tus sonrisas, tus canciones, tu alegría, tu enorme presencia eterna en mi corazón en mi vida gracias.

Muchas gracias con todo mi amor, respeto, alegría a mi familia: papá, mamá, hermanos (Carmelita, José Armando, Anali y Claudia), abuelitos (Carlos, Lila, Amando y Carmela), tíos y tías (Tato, Mariso, Elva, Adriana, Tere, Paty, Joaquín, Armando), primos y primas (Carlos Alberto, Laura, Lorena, Luz Elena, Liliana, Paulina, José Ramón, Juan José, Armando, Adriana y Cristina), y mis hermosos divinos sobrinos (Andy, Miroslava, Claudia, Oscar, Alexa, José Armando, Sebastián), Angela y Olivia, gracias por todo ese gran amor que me han hecho un ser humano feliz.

A mis amigos a todos por ser parte tan importante en mi vida, como Céspedes dijera de mi vida loca, loca, loca vida.

Gracias María Elena mi jefa por tu doctrina que me enseñó a manejar la vida y controlar mi diabetes.

Gracias Miriam Zicri por enseñarme la seriedad importante en la vida y la alegría en tu sonrisa.

A mis pacientes Acromegálicos por participar y enseñarme tanto de la vida.

Gracias al Dr. David González Barcena por permitirme ser parte de su maravilloso y genial equipo de trabajo: Alicia, Andrés, Marisela, Adolfo, Alejandro, María de los Ángeles, Francisco, Alejandro, Guadalupe, Reyna, Manuel (Asesor de tesis) Angélica, Rocío (gran ayuda y presencia), mis antiguos R4 en el R2 y en el R3, y ahora los nuevos Gaby, José Juan, Valentín, y los que nos vamos Miriam, Mary y yo) por todo lo que me ha enseñado.

A DIOS POR SER Y DEJARME SER