



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
I.S.S.S.T.E**

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO
QUIRURGICO Y RADIOTERAPICO EN
PACIENTES CON ADENOMAS PITUITARIOS
PRODUCTORES DE HORMONA DE
CRECIMIENTO. ESTUDIO
RETROSPECTIVO DE 7 AÑOS EN EL C.M.N.
“20 DE NOVIEMBRE” USANDO CRITERIOS
CLINICOS DE CURA**

**TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE:
POSGRADO DE ESPECIALISTA EN**

NEUROCIRUGIA

PRESENTA

DR. LAZARO MOREIRA MIELES.

MEXICO, D. F.

2007





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.

**CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE**

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA EL:

DR. LAZARO RENE MOREIRA MIELES

**PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA
EN NEUROCIRUGIA**

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y
RADIOTERÁPICO EN PACIENTES CON ADENOMAS
PITUITARIOS PRODUCTORES DE HORMONA DE
CRECIMIENTO. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 7 AÑOS
EN EL C.M.N. “20 DE NOVIEMBRE” USANDO CRITERIOS
CLÍNICOS DE CURA**

Tesis Profesional aprobada por:

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Educación Médica e Investigación
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dr. Antonio Zárate Méndez
Profesor titular del curso de Neurocirugía
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
ISSSTE

Dr. Vicente Ramírez Castañeda
Asesor de Tesis
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dr. Armando González Vázquez
Jefe del Servicio de Neurocirugía
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dr. Lázaro Moreira Mieles
Residente del V año de Neurocirugía
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Ser supremo que guía nuestras vidas y nuestros caminos, fuerza espiritual con la cual contamos en aquellos momentos en que tuvimos que tomar decisiones para ayudar a un enfermo, y por conservar mi bienestar y el de mi familia.

A MI PADRE (+):

Que desde haya esta disfrutando de este triunfo, gracias papá por ser la persona que impulsara mi carrera a través de amor, confianza y con mucho esfuerzo, cosechaste lo que sembraste, sé que hubieras disfrutado mucho de mi profesión, con mucho cariño va para ti este éxito, te extrañamos mucho.

A MI MADRE:

Mujer excelsa que afronto el rigor de la vida y supo mantener el orden y con esfuerzo, con amor, y con mucho sacrificio pudo sacarnos adelante para ser personas de bien, gracias mamá, te quiero mucho.

A DANI:

Con todo mi cariño, para una mujer y madre excepcional que con mucho amor supo mantener el bienestar en la familia, gracias por tu comprensión y apoyo.

A MIS HIJOS:

Anthony, Juletsy, y Mauricio, mis grandes tesoros motivo principal para conseguir este logro y quienes se han visto relegados en tantas ocasiones para permitirme llegar a esta meta, dejando de disfrutar hermosos momentos de sus vidas, muchas gracias son mi vida entera, los amo.

A VANE:

Complemento y parte importante de este logro, cuyo apoyo y cariño estuvo presente en momentos difíciles, con cariño para ti, muchas gracias.

A MIS HERMANOS: Eduardo, Fernando, y Deny, con quienes pase uno de los momentos más difícil de la vida, perder a nuestro padre, pero que con esfuerzo y apoyo entre nosotros hemos salido avante, gracias hermanos.

A MIS AMIGOS:

Miguel, Emigdio, y Toño, juntos emprendimos este esfuerzo hace 5 años compartiendo buenos y malos momentos durante ésta bonanza, es así que e visto a cada uno de ustedes alcanzar el mayor logro de sus vidas, ahora me toco a mi , gracias amigos.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS:

Hace 5 años llegue a un lugar desconocido para mi, donde las formas de trabajar eran muy diferentes y que requerían de perseverancia, esfuerzo, y confianza, cosas que encontré en ustedes Samuel, Alonso, y Alejandro, gracias por su amistad. Pero este largo camino dejo a muchos amigos, Juárez J., Joel M., Sergio M, R. Maciel, A. Bramasco, S. Guerrero, Bertin M., O. Solís, A. López P., U. Cervera, L. Ramírez, Lucino C., A. Andrade, A. De La Luz, J. Lujan, A. Méndez, gracias por su amistad y confianza.

A MIS MAESTROS:

Dr. A. González, Dr. J. Baltazar, Dr. V. Ramírez, Dr. H. Rodríguez R., Dr. D. Rodríguez D., Dr. A. Zarate M., Dr. C. Gil Ortiz, Dr. M. Hernández S., Dra. C. Morel T., Dra. S. García, Dr. J. Terrazo., que gracias a sus enseñanzas me han otorgado una nueva forma de brindar ayuda a otras personas y afrontar las vicisitudes de la vida, gracias por todo.

Para una persona muy especial y piedra angular en el inicio de este largo camino con mucho cariño para Ud. Gracias señora Maria Elena.

A todo y cada uno de los pacientes y sus familiares que tuve la oportunidad de cuidar.

***EFICACIA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y
RADIOTERÁPICO EN PACIENTES CON
ADENOMAS PITUITARIOS PRODUCTORES DE
HORMONA DE CRECIMIENTO. ESTUDIO
RETROSPECTIVO DE 7 AÑOS EN EL C.M.N. “20
DE NOVIEMBRE” USANDO CRITERIOS CLÍNICOS
DE CURA***

Autor

Dr. Lázaro René Moreira Mieles

Residente de V año de la especialidad de Neurocirugía

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Asesores de Tesis

Dr. Vicente Ramírez Castañeda

Co- Asesores.

Dra. Evangelina Valdés Guerrero

Dr. Manuel Hernández Salazar

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

INDICE

RESUMEN	8
ABSTRAC	9
INTRODUCCION	10-18
OBJETIVO Y JUSTIFICACION.....	19
MATERIAL Y METODOS	20-25
RESULTADOS	26-33
DISCUSION	34-37
CONCLUSIONES	38-39
BIBLIOGRAFIA	40-42

RESUMEN

Introducción: La acromegalia es una enfermedad crónica, rara, que produce importantes deformidades y crecimiento de órganos, es producida en el 98 % de los casos por un adenoma pituitario productor de hormona de crecimiento, su sintomatología es dada por el efecto de masa del tumor sobre las estructuras vecinas y al efecto que produce la GH y la IGF-1 sobre los tejidos, ocasionando severas complicaciones que incrementa la morbi-mortalidad. **Material y Métodos.-** Estudio retrospectivo, transversal, univariado, y descriptivo de 59 pacientes, tratados con cirugía y radiación entre enero del 2000 y mayo del 2007 basándonos en criterios actuales de cura, GH menor a 1ng/ml con prueba de supresión de GH con glucosa, y niveles de IGF-1 por debajo de los rangos normales para la edad y el sexo. Con seguimiento del tratamiento valorando el estado clínico de los pacientes, control de los niveles de GH, IGF-1 cada 3-4 meses y resonancia magnética cada 8-10 meses. **Resultados.-** los 59 pacientes fueron manejados con cirugía como tratamiento inicial y 22 de ellos recibieron un segundo o tercer procedimiento por ausencia de cura, Un total de 15 pacientes (25%) presentaron niveles bioquímicos de cura, 7(47%) de ellos posterior al manejo quirúrgico, 4 (27%) con cirugía mas radioterapia, 3 (20%) con cirugía mas radiocirugía, y solo un paciente requirió de los 3 procedimientos. el 36 % presentó remisión de la enfermedad sin niveles de cura. **Conclusión.-** Sea cual sea el tratamiento instaurado este tiene un claro objetivo, reducir los niveles de GH y de IGF-1 a niveles de cura o de remisión de la enfermedad por debajo de 2.5ng/ml reduciendo así los síntomas y el índice de morbi-mortalidad a índices similares con la población general, conservando la funcionalidad.

Palabras clave.- acromegalia, adenomas hipofisarios, tratamiento quirúrgico

ABSTRACT

Background.- The acromegaly is a rare, chronic disease that produces important deformities and growth of organ. The 98% of the cases are caused by a pituitary adenoma producing growth hormone. The symptomatology presented is due to the mass effect of the tumor on the neighboring structures, and the effect produced by the GH and the IGF-1 on the tissues, provoking severe complications that increase the morbimortality. **Material and Methods.-** It was a descriptive, univariate, transversal and retrospective study of 59 patients treated with surgically and with radiation from January, 2000 to May 2007, based on current cure criteria levels, lower than the normal ranges for age and gender. It was performed a follow up of the treatment evaluating the clinical state of the patients, level control of GH, IGF-1 every 3-4 months and MRI every 8-10 months. **Results.-** 59 patients were performed a surgery as initial treatment and 22 of them received a second or third procedure since there was not remission. A total of 15 patients (25%) presented biochemical levels of total remission, 7(47%) of them was post surgery, 4 (27%) with surgery plus radiotherapy, 3 (20%) with surgery plus radiosurgery, and only one patient required the 3 procedures. 36 % presented remission of the disease without levels of cure. **Conclusion.-** No matter what the treatment is chose, its has principal objective of reducing the GH and IGF-1 levels to total remission of the disease below 2.5ng/ml, reducing in such way the symptoms and the morbimortality index to similar indexes with the general population, keeping the functionality.

Key words.- acromegaly, pituitary adenoma, surgical treatment

INTRODUCCIÓN

Los tumores pituitarios representan el 10 % de todos los tumores intracraneales, su aparición es más frecuente entre los 30 y 50 años afectando ambos sexos. La incidencia es mayor en los pacientes que padecen neoplasias o adenomatosis endocrina múltiple. Estos surgen principalmente de la adenohipofisis siendo infrecuente los tumores de la neurohipófisis¹.

Se clasifican según su tamaño en macroadenomas (mayor a 10mm), microadenomas (menor a 10mm) ¹⁵. Por su estirpe histológica: cromóforos, son no funcionantes o secretan diferentes hormonas como (prolactina (PRL), hormona de crecimiento (GH), o tirotropina), eosinófilos o acidófilos: (secretan GH y PRL), basófilos: (gonadotropinas, corticotropina, y tirotropina). De acuerdo a si son secretores o no estos se clasifican en tumores no funcionantes y funcionantes. En este último grupo encontramos a los adenomas pituitarios productores de hormona de crecimiento cuya expresión clínica principal es la acromegalia.

ACROMEGALIA.

Es una condición muy seria causada por un exceso en la síntesis y liberación de hormona de crecimiento (GH), que en el 98 % de los casos es consecuencia de un adenoma pituitario productor de GH, y se caracteriza por un crecimiento exagerado de los huesos y partes blandas, cuando esto ocurre antes de la fusión de las epífisis el trastorno que se presenta es el gigantismo¹.

Dentro de los antecedentes históricos se citan a muchos gigantes legendarios, mitológicos, y de la historia universal, como Goliat en la Biblia (2.7m), o el Rey Og. (4m).

Fue Andrea Verga quien en 1864 describió las características clínicas de la acromegalia asociada con el hallazgo por autopsia de un adenoma hipofisiario, en 1886 el neurólogo francés Pierre Marie, introdujo el término acromegalia (del griego “Akros” = extremo y “Megas”= grande. El tratamiento quirúrgico, surgió en 1892 con Paúl F-T, y se comienza a utilizar la radioterapia como procedimiento

terapéutico en 1921, y ya para la década de 1970 se empieza a contar laboratorialmente con muchas hormonas del eje hipotálamo hipofisario (GH, IGF-1, somatostatina, GHRH).

EPIDEMIOLOGIA

Es una enfermedad poco común con una incidencia anual de casos nuevos de 3/millón de habitantes y una prevalencia de 40/millón de habitantes, afecta con igual frecuencia a hombres y mujeres, la edad promedio de presentación es entre los 30 y 40 años de edad y se ha descrito en muchos grupos raciales. El no tratar la acromegalia de forma oportuna produce severas deformidades cosméticas y ortopédicas así como afecciones sistémicas y serias complicaciones que aumenta el porcentaje de mortalidad de estos pacientes en relación a la población general sobre todo cardiovascular^{1,3}.

ONCOGENESIS

En la oncogénesis de la acromegalia se describe que todos los tumores hipofisarios son adenomas monoclonales que resultan de la expansión de una sola célula adenohipofisaria. Estos tumores son generalmente autónomos, producen hipersecreción de hormonas hipofisarias y originan síndromes endocrinológicos característicos².

Es muy probable que el desarrollo de los adenomas pituitarios secretores de GH, resulten de la interacción de cambios genéticos como: (1.- mutaciones con ganancia de función) relacionadas principalmente con mutación del gen Gs, a mutaciones somáticas puntuales en los exones 8 o a una sobre expresión de los genes transformadores de tumores hipofisarios (PTTG), (2.- mutaciones con pérdida de función), que se relacionan a alteraciones en los genes supresores de tumor, (3.- alteraciones hormonales) relacionadas a las hormonas hipotalámica y los factores paracrinos. Todos estos factores juegan un rol permisivo que promueven un mayor crecimiento celular y determinan el comportamiento clínico del tumor².

MANIFESTACIONES CLINICAS.

El síndrome clínico y las complicaciones resultan de una prolongada hipersecreción de GH, y a una excesiva producción de IGF-1 en el hígado.

Los cambios físicos se producen de forma lenta y gradual y generalmente son consecuencia del depósito de mucopolisacáridos y a un incremento en la producción de colágena. El tiempo transcurrido entre el comienzo de la enfermedad y el momento en que el paciente busca asistencia médica se ha calculado que es en promedio 10 años, las manifestaciones clínicas de la acromegalia así como sus complicaciones son muy diversas dada la afección de múltiples sistemas y estas son consecuencia principalmente por efecto de compresión o de lesión del tumor sobre las estructuras adyacentes, y a los efectos directos de la hormona de crecimiento y del IGF-1 sobre los diversos tejidos. En la tabla # 1 se puede identificar los principales síntomas y signos en un paciente acromegálico provocados por el efecto local del tumor⁴.

Tabla 1. Efecto del tumor		Síntomas y signos de la acromegalia
Síntomas	%	Mecanismo de producción
Hipogonadismo	50-70	Compresión o destrucción de la ADH
Hiperprolactinemia	30	Compresión del tallo hipofisiario
Déficit campimétrico	40	Compresión quiasmática
Cefalea	50	Levantamiento del diafragma sellar
Hipertensión endocraneal	Rara	Compresión del III ventrículo
Fístula de LCR	Rara	Invasión a seno esfenoidal
Neuropatía de III,IV,V1,VI	Rara	Invasión al seno cavernoso
Diabetes insípida	Rara	Compresión del tallo hipofisiario

(ADH; ADENOHIPOFISIS)

Tabla que describe los síntomas ocasionados por efecto del tumor sobre la hipófisis y las estructuras adyacentes.

Las manifestaciones producidas por el efecto de la GH, y del IGF-1 se relacionan al crecimiento de los tejidos blandos y de las estructuras óseas provocando en algunos de los casos compresión de estructuras anatómicas y en

otros casos alterando la función de los distintos sistemas orgánicos involucrados, las principales manifestaciones se⁵ describen en la tabla # 2. Fig. 1, 2⁶.



Fig. 1, 2; muestran los rasgos característicos de los pacientes acromegálicos.

Tabla # 2 efecto de la, GH y de IGF-1				Síntomas y signos de la acromegalia			
Cardiovascular	%	Respiratorio	%	Metabólicas	%	Tej. Óseos y blandos	%
Cardiopatía	43			DM tipo 2	20	Osteoartritis	
HTA con hipertrofia VI.	35	Apnea del sueño	60	Resistencia a la insulina	80	Crecimiento acral, y facial	100
ICC	20			hipertrigliceridemia	70	Artralgias	
				Hiper calciuria	80	Neuropatía axónal	
				Cálculos renales	5	Miopatía proximal	
				Intolerancia a la Glucosa	40	Sind. Del carpo	40
						Bocio	30
						Neoplasia malignas.	

(HTA, hipertensión arterial. VI, ventrículo izquierdo. ICC, insuficiencia cardiaca congestiva. DM, diabetes mellitus.)

Tabla que describe los principales efectos de la GH y de la IGF-1 sobre los diferentes sistemas orgánicos y sus consecuencias

Diagnostico.

El diagnostico de la acromegalia es evidentemente clínico^{1,3}, sin embargo se requiere de estudios de imagen para confirmar la presencia de un adenoma

hipofisario como causa de la misma⁷. Los estudios pueden ser tomografía computada y resonancia magnética, entre los cuales la Resonancia Magnética con medio de contraste de la región sellar es el estudio ideal pues tiene la capacidad de detectar tumores de hasta 3 mm y permite una adecuada valoración del tamaño, extensión tumoral y el compromiso de las estructuras adyacentes, permitiendo al neurocirujano elegir la ruta quirúrgica adecuada y tomar las precauciones necesarias durante el tratamiento, es además el estudio idóneo para el control post-quirúrgico de estos pacientes¹⁵

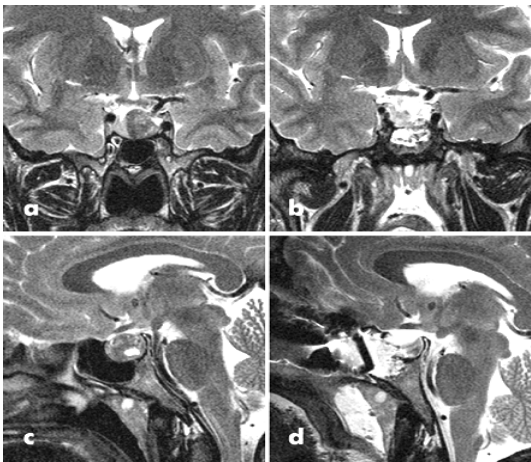


Fig. 3; RM, T2, en corte coronal y sagital de la región Sellar Pre y Post quirúrgica.



Fig. 4; corte axial de TAC de cráneo con contraste que muestra un adenoma hipofisario.

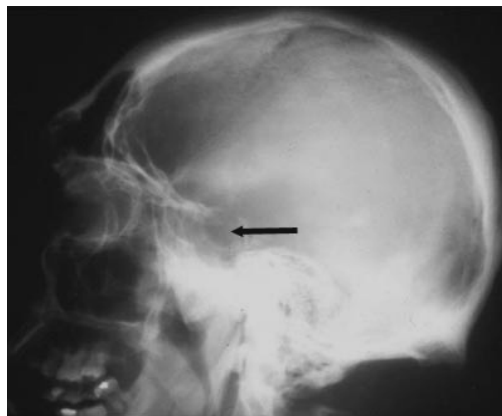


Fig. 5; Rx. Lateral de cráneo que muestra ensanchamiento y erosión de la silla turca

Tomografía simple y contrastada de región sellar fig. 4, nos permite apreciar la presencia de un adenoma hipofisario aunque con menos resolución que la resonancia magnética, con este estudio se puede valorar de forma adecuada las estructuras óseas y las cavidades neumáticas^{7,15}.

Radiografías simples en proyecciones AP y lateral de cráneo Fig. 5, esta permite diagnosticar un adenoma hipofisiario ya que el adenoma es el único tumor que erosiona la silla turca además de valorar las estructuras óseas, como la silla turca y los senos neumáticos, permite apreciar la presencia o ausencia de calcificaciones en el tumor¹⁵.

Determinar los niveles sanguíneos de GH, y de IGF-1 los cuales son tomados como parámetros diagnósticos, para valorar la respuesta al tratamiento y como factor pronóstico⁸.

La hormona de crecimiento se secreta en forma pulsátil de manera que la determinación aleatoria de GH no es efectiva. Los niveles de IGF-1 reflejan o integran los niveles de GH en 24 horas, los niveles de este péptido dependen de la edad del paciente. Es así que niveles de GH superiores a 10 ng/ml y niveles de IGF-1 superiores a los correspondientes para la edad sugieren la presencia de acromegalia la misma que debe de ser confirmada a través de la prueba de supresión de GH, con glucosa¹². La respuesta normal en el hombre es GH menor a 0,075ng/ml, y en la mujer menor a 0,23ng/ml, por lo que se considera acromegalia si no suprime a menos de 1ng/ml.

TRATAMIENTO.

Está bien establecido que el tratamiento de elección para un paciente acromegálico portador de un adenoma hipofisiario secretor de hormona de crecimiento es el quirúrgico cuya ruta puede ser y es elegida por el neurocirujano posterior a una exhaustiva valoración preoperatorio del paciente. Este manejo es necesario para tratar de descomprimir la región sellar, y las estructuras adyacentes y así disminuir los niveles de GH, y de IGF1, para detener la progresión de las deformidades y las repercusiones sistémicas, buscando la remisión o la cura y así mejorar el pronóstico de vida en estos pacientes^{9,15}.

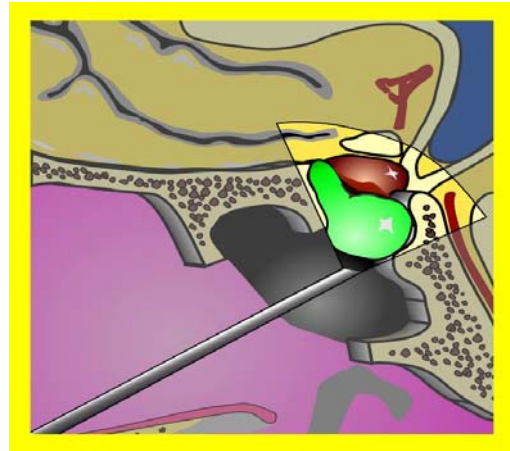
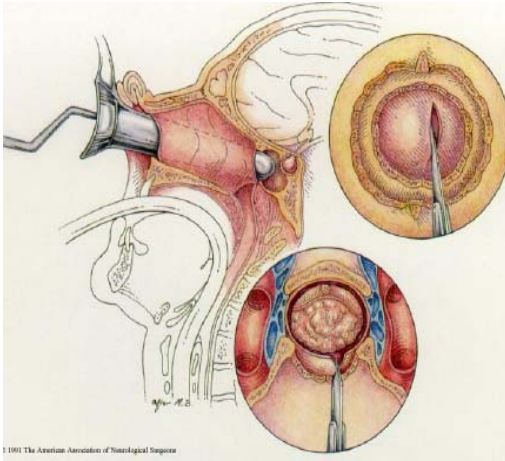


Fig. 6, 7; Técnica quirúrgica TSE. Utilizada frecuentemente en la resección de los adenomas hipofisarios.

La ruta quirúrgica mayormente elegida por el neurocirujano es el abordaje micro quirúrgico transesfenoidal por vía nasal o sublabial¹⁰, Fig. 6, 7, esto es debido a que tiene un alto porcentaje de efectividad en la resección tumoral y un bajo riesgo de complicaciones, las mismas que cuentan con una incidencia no mayor al 4 %, y se las puede clasificar como complicaciones menores y mayores , tempranas o tardías como fístula de liquido cefalorraquídeo, hemorragia local, meningitis, diabetes insípida permanente, y la diabetes insípida transitoria que se presenta en un 20 % de los pacientes, sin embargo en ocasiones el abordaje transesfenoidal es insuficiente y un abordaje transcráneo es el de elección. Estas situaciones incluyen macroadenomas que se extienden hacia la fosa anterior y media del cráneo, y en la sinusitis esfenoidal. El riesgo de complicaciones asociado al abordaje transcráneo aumenta y es similar al de otras cirugías intracraneales¹¹.

El tratamiento radioterápico¹³ en sus diferentes modalidades es complementario en la mayoría de las ocasiones a un tratamiento quirúrgico las cuales pueden ser, radioterapia convencional fraccionada externa que se administra con una fuente de cobalto-60 convencional o acelerador lineal, ha sido poco a poco remplazada por la alta tasa de complicaciones que ocasiona el amplio campo de radiación, y gracias al advenimiento de la esterotaxia y de modernas fuentes de radiación como bomba de protones.(protón Beam), el Gamma Knife, y el Cyber Knife, y los aceleradores lineales modificados .¹⁴(linac). Fig. 8, 9, Y por la realización de procedimientos radioterápicos más precisos como la Radiocirugía

esterotáctica, (SRS), y la radioterapia esterotáctica fraccionada, (SCRT), cuyas bondades como la precisión, la dosis única, o la fracción de la misma sobre el blanco, favorecen la respuesta de la lesión a la radiación y por ende menos efecto sobre las estructuras vecinas. La dosis usualmente utilizadas son para la radiocirugía, 15-20 Gy, y de 48-50 Gy para la radioterapia esterotáctica fraccionada. Este tratamiento esta reservado para aquellos pacientes con enfermedad residual o recurrente, o en aquellos que se contraindica o rechazan la cirugía.

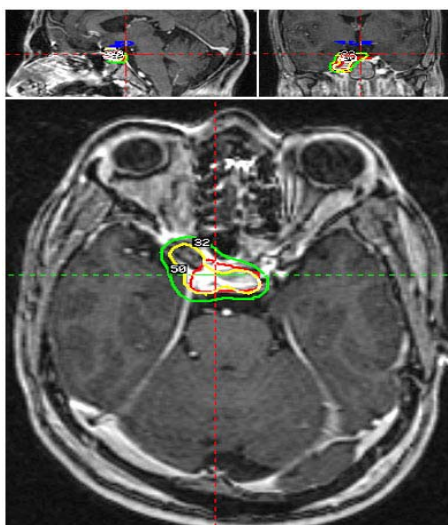


Fig. 8; estudio de RM que muestra la planeación Estereotaxica para tratamiento radioterápico.



Fig. 9; Acelerador lineal utilizado para el tratamiento Radioterápico.

El objetivo es disminuir los niveles de GH, a menos de 2 ng/ml por RIA, y a menos de 1ng/ml por IRMA, y los de IGF-1, a niveles por debajo de los normales para la edad de los pacientes. La respuesta a la radioterapia se traduce con una disminución de los niveles de GH al 50% a los dos años, del 75% a los 5 años, a 20 años el 90 % de los pacientes tienen niveles de GH menos de 5ng/ml¹⁶.

Los niveles de IGF-1 son normales en el 70 % a los 10 años con la SCRT. Con la radiocirugía se obtienen niveles de GH, y de IGF-1, normales hasta en un 70 %, de los casos en 18 meses posterior a tratamiento.



Fig. 10; Tratamiento médico.

Una mención especial es el tratamiento médico¹⁷, Fig.10 Medicamentos como los agonistas dopaminérgico, análogos de la somatostatina, y los antagonistas de los receptores de GH, están siendo utilizados cada vez más como terapia coadyuvante, en el preoperatorio, en pacientes con enfermedad residual o recurrente y en pacientes que han sido tratados con SRS, o SCRT, obteniendo buenos resultados en el control de los niveles de GH, y de IGF-1 disminuyendo los niveles sanguíneos de forma significativa, hasta el momento el uso de octreotido en su forma simple no ha mostrado efectos en el tumor ya que su acción es periférica, mientras que el octreotido de liberación retardada produce reducción del tamaño tumoral hasta en un 20-40 %, lo que detiene la progresión de la enfermedad y sus consecuencias sistémicas reduciendo el índice de morbi-mortalidad en algunos pacientes¹⁸.

JUSTIFICACION

Es un trabajo que se realizó con la finalidad de evaluar las sendas de tratamiento más adecuado en los pacientes acromegálicos portadores de un adenoma pituitario, dada la alta complejidad que representa el control tumoral y hormonal de estos pacientes.

OBJETIVO

Conocer los resultados clínicos al tratamiento quirúrgico y radioterápico de los pacientes acromegálicos portadores de adenomas pituitarios de hormona de crecimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Realizamos la revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de 70 pacientes con diagnóstico de acromegalia portadores de adenoma pituitario secretor de hormona de crecimiento en el archivo oficial del C.M.N. "20 de Noviembre" del ISSSTE. Se incluyeron en este estudio los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, radioterápico y tuvieron un seguimiento entre enero del 2000 y mayo del 2007, se evaluó la respuesta que obtuvieron al tratamiento, basados en el análisis clínico e imagenológico y en los niveles basales de GH, Y de IGF-1. Los procedimientos fueron realizados exclusivamente por neurocirujanos y radiooncólogos.

La información sobre los niveles de GH y de IGF-1, se obtuvieron del expediente clínico de los pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluyen a pacientes de cualquier rango de edad, diagnosticados entre enero del 2000 a mayo del 2007 de acromegalia, demostrado por el excesivo crecimiento acral y por los rasgos faciales característicos durante el examen físico, y que cursaban con niveles sanguíneos elevados de GH, y de IGF-1, y curva de glucosa sin supresión y que se confirmó a través de estudios de imagen la presencia de un adenoma pituitario.

Pacientes cuyo tratamiento y seguimiento fue realizado en e C.M.N. "20 de Noviembre" del ISSSTE.

Aquellos pacientes que fueron tratados antes del año 2000 pero que recibieron un nuevo tratamiento durante el tiempo que se realizó el estudio.

Pacientes derecho habiente y no derecho habientes del ISSSTE.

Pacientes con diagnóstico de acromegalia que cuentan con niveles de GH y de IGF-1 en rangos normales pero cuyas cifras han sido modificadas por el manejo médico instaurado (Sandostatin LAR).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluyen a pacientes que con diagnóstico de acromegalia fueron tratados en otra entidad médica.

Pacientes que posterior al tratamiento no continuaron su seguimiento clínico en la consulta externa, o que no contaban con los estudios de imagen y de laboratorios post tratamiento completo.

Pacientes que fallecieron durante el periodo en que se realizó el estudio por una causa no relacionada al tratamiento.

También se excluyeron pacientes que fueron dados de baja del ISSSTE por causa distinta a la defunción.

EVALUACIÓN NEURORADIOLOGICA.

Los métodos radiológicos utilizados en el diagnóstico incluyen la radiografía simple AP, lateral de cráneo, tomografía simple y contrastada, y la resonancia magnética con medio de contraste de la región sellar.

El estudio de imagen utilizado en el control post tratamiento fue la resonancia magnética en aproximadamente 99 %.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES.

Los tumores fueron clasificados basados en la neuroimagen. Según la clasificación de Hardy y modificada por Wilson^{Error! Marcador no definido.}, tabla # 3.

Tabla # 3

Extensión	invasión/ diseminación
<p>Extensión suprasellar.</p> <p>0: ninguna</p> <p>A: expansión hacia la cisterna suprasellar.</p> <p>B: Obstrucción del receso anterior del III ventrículo.</p> <p>C: Piso del III V. muy desplazado.</p> <p>Extensión parasellar.</p> <p>D*: Intracraneal (intradural).</p> <p>E: dentro o debajo del seno cavernoso (extradural).</p>	<p>Piso de la silla turca intacto.</p> <p>I: silla de dimensiones normales o con expansión focal, tumor menor de 10mm.</p> <p>II: dilatación de la silla, mayor a 10mm.</p> <p>Esfenoides</p> <p>III: perforación focal del piso de la silla</p> <p>IV: destrucción difusa del piso de la silla</p> <p>Diseminación a distancia</p> <p>V: diseminación por líquido cefalorraquídeo o por vía hemática</p>
* hacia la fosa 1) anterior, 2) media o 3 posterior	

Tabla que describe la clasificación de Hardy modificada por Wilson de los adenomas hipofisarios

EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GH Y DE IGF-1.

La evaluación de los niveles sanguíneos de GH, y de IGF-1, fueron basados a los rangos referidos por el laboratorio central del C.M.N “20 de Noviembre”, tabla #4.

Tabla. # 4. Rangos normales de los niveles de GH y de IGF-1

GH basal	IGF-1 basados según la edad del paciente			
	Edad en años	Rango ng/ml	Edad en años	Rango ng/ml
0.00-1.00ng/ml	21-25	116-358	56-60	81-225
	26-30	117-329	61-65	75-212
	31-35	115-307	66-70	69-200
	36-40	109-284	71-75	64-188
	41-45	101-267	76-80	59-177
	46-50	94-252	81-85	55-166
	51-55	87-238		

Niveles de GH considerados normales en una persona adulta, y niveles de IGF-1 considerados normales según la edad, que fueron tomados como parámetros para la realización de este estudio.

PROCEDIMIENTO QUIRURGICO.

La ruta quirúrgica fue seleccionada por cada neurocirujano según su análisis del caso previo a la cirugía y la estrategia exacta de cada resección quirúrgica fue determinada en el tiempo de la operación basado en el tamaño, forma, consistencia, y extensión del tumor.

El abordaje que fue ampliamente utilizado para la resección micro quirúrgica del tumor pituitario fue el abordaje trans-septoefenoidal por vía sublabial o nasal.

El abordaje trans- nasal o sublabial hasta el piso de la silla turca fue ejecutado por el otorrinolaringólogo, mientras que la resección micro quirúrgica del tumor fue realizada por el neurocirujano. La meta fue la remoción selectiva del tejido tumoral y tratar de conservar la hipófisis, se utilizo intraoperatorialmente intensificador de imagen, y microscopio. El procedimiento se llevó a cabo con anestesia general, se administro hidrocortisona previa a la cirugía y 3 días después de la misma.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.

Fue ejecutado por el neurocirujano y el radiooncólogo previa realización de planeación estereotáctica y aprobación del plan radioterápico, los procedimientos realizados en el tratamiento de estos pacientes fue la radiocirugía estereotáctica (SRS) y la radioterapia estereotáctica conformacional (SCRT).

Para la planeación y aplicación de la radiación ya fuera SRS y SCRT se emplearon los siguientes sistemas: ^{¡Error! Marcador no definido.}

1. Sistema de fijación para SRS de tipo ZD- Leibinger, y para la SCRT se utilizó máscara realizada a la medida del paciente con vendas de fibra de vidrio 3M.
2. Obtención de imágenes de TC General Electric 3D y RM Philips Gyroscan de 1.5 teslas.
3. Sistemas de tratamiento de imágenes y planificación dosimétrica (stereotactic treatment planning, Leibinger).
4. Fabricador de plantillas para colimador multihojas, colimador Leibinger Fisher.
5. Colimador multihojas manual Leibinger.
6. Energía de electrones de 10 MeV (10.000,000de electrón volts).

La inmovilización

Varía entre la SRT y SCRT. La SRS se realiza mediante colocación del bastidor estereotáctico con anestesia local. La SCRT se realiza una máscara a la medida del paciente con vendas de fibra de vidrio, la cual es fijada a un bastidor con bisagra al frente para posteriormente hacer una apertura en la parte lateral y colocación de unas bisagras. ^{¡Error! Marcador no definido.}

Adquisición de imágenes

Ésta se realiza con los localizadores colocados al bastidor para TAC y RM, respectivamente. En la tomografía se realizan cortes de 1x1 mm en la región sellar, y posteriormente de 2x3 mm hasta la bóveda. En la RM se realizan cortes de 1x1 mm en todo el campo.

Plantación

En coordinación con el radiooncólogo y el físico médico se determinaron los arcos o campos de entrada de la radiación. En SRS se calculó una dosis de 15-20 Gy y para los pacientes de SCRT se aplica entre 48-50 Gy.

Aplicación del tratamiento.

Ésta consta de una secuencia de eventos que son: Check-list de seguridad, fijación del paciente a la mesa de trabajo, puesta a cero y localización de isocentro, verificación de isocentro, y aquí hay dos maneras: SRS mediante seis arcos y en SCRT con cuatro campos.

SEGUIMIENTO.

Se llevó a cabo en la consulta externa en los servicios de neurocirugía, ORL, oftalmología, y endocrinología. Se valora la respuesta al tratamiento a través de la presencia, ausencia o regresión de los síntomas que se relacionaron al efecto de masa ocasionado por el tumor y a los ocasionados por la acromegalia.

Además de una valoración exhaustiva de la función endocrina, y de los campos visuales. También se determinó la presencia de recidiva o recurrencia tumoral a través de los estudios de imagen en especial de la RM cada seis meses, y controles de niveles plasmáticos de GH y de IGF-1 cada 3-4 meses.

De acuerdo al estado del paciente se decide la estrategia de manejo, bien sea a través del manejo médico con los análogos de la somatostatina, o decidir un nuevo manejo quirúrgico o radioterápico en caso de enfermedad activa. En caso de déficit hormonal se realiza la sustitución hormonal correspondiente.

COLECCIÓN DE DATOS

El estudio tuvo un diseño transversal, retrospectivo, uní variado, en donde la atención se fijó en los resultados al tratamiento de la acromegalia posterior a la cirugía y a la radiación. La recolección de los datos se hizo a través de un cuestionario estándar que se introdujo a una base de datos computarizados y se concentraron en tablas de Excel para ser procesados en programas epi-info 6.0 y statistic 6.0, 7.0, y software integral.

Métodos estadísticos.

I. 1- Estadística descriptiva.

A): Tabla de frecuencia (relativa y acumulada)

B): Tablas de contingencia para correlacionar 2 o más variables.

C: Métodos gráficos.

C1: Gráficos de barra, circulares, pictogramas.

I: 2 Medidas de resumen estadístico.

A: Medidas de tendencia central (media, mediana, y moda)

B: Medidas de dispersión (desviación estándar, rango, y medida de Posición)

II: 1. Pruebas de independencia Ji-cuadrada (con y sin corrección de Yates).

2.- Prueba exacta de Fisher.

3.- Prueba Z para comparar 2 proporciones.

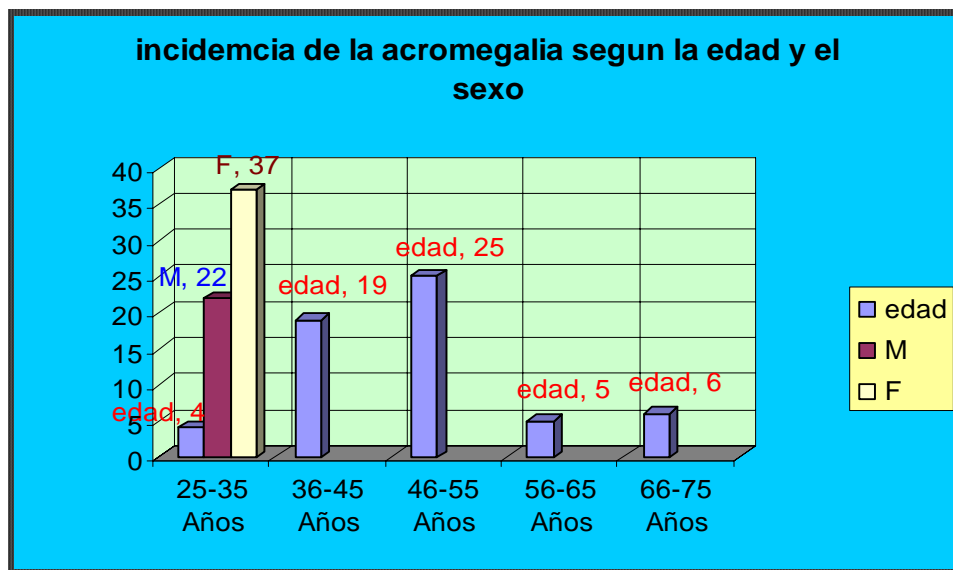
Los tumores fueron clasificados basados en la neuroimagen. Según la clasificación de Hardy y modificada por Wilson, tabla # 3.

RESULTADOS

Se trataron un total de 70 pacientes acromegálicos portadores de adenoma pituitario productor de GH, desde enero del 2000 a mayo del 2007, se excluyeron de éste estudio 11 pacientes de los cuales 3 recibieron tratamiento en otra institución, 7 pacientes no tuvieron un seguimiento adecuado por ausencia de ellos al control en la consulta externa, careciendo de estudios pre y post tratamiento que no permitieron una adecuada valoración, y un paciente que falleció por Cáncer de páncreas antes de cumplir criterios de cura.

De los 59 pacientes de nuestro estudio, la acromegalia por adenoma pituitario prevaleció en las mujeres en un 63%, y tuvo una mayor incidencia en pacientes con edad entre los 36 a 55 años con un total del 74% de los pacientes estudiados (prueba Z, $p < 0.022$) grafico # 1.

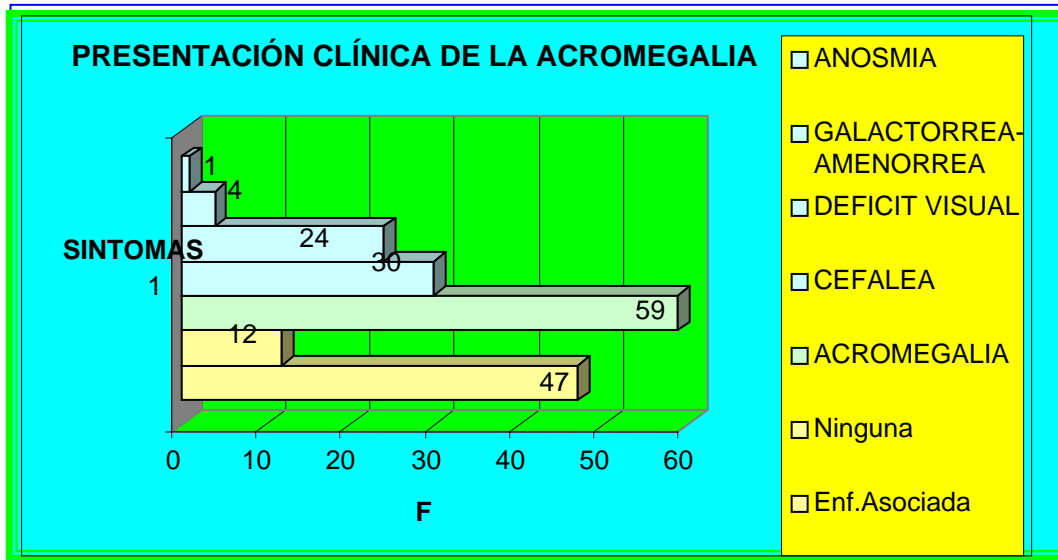
Grafico # 1



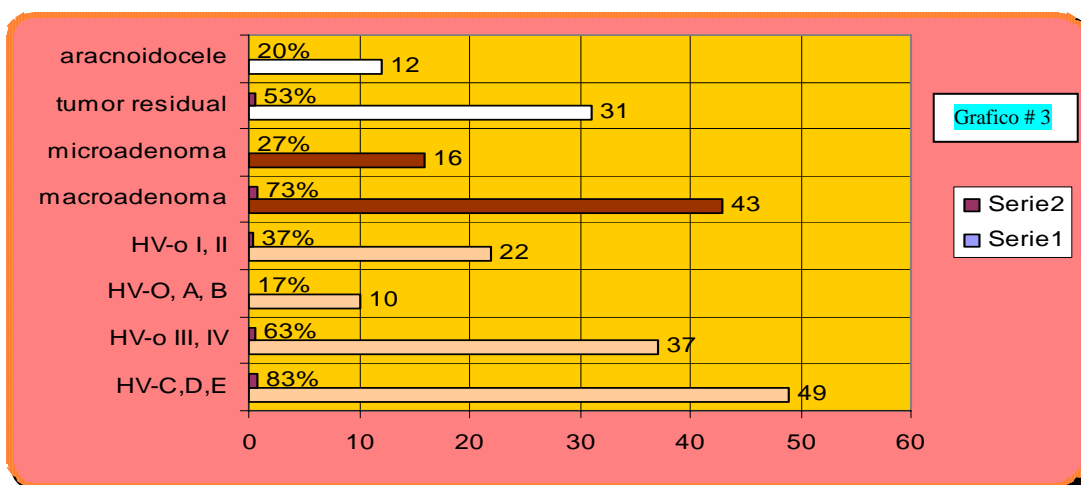
Todos los pacientes presentaron crecimiento acral, deformidad facial, y crecimiento de tejidos blandos, el 41 % de ellos presento déficit visual, cefalea en un 51%, y en menor medida presentaron un síndrome de galactorrea amenorrea relacionados a tumores de secreción mixta (7%), con una media de duración de los síntomas hasta la realización del tratamiento de 10 años (rango 1-20 años), además es muy relevante la presencia de enfermedad asociada a la acromegalia (80% prueba Z, $p < 0.015$), lo que incrementa de forma importante la morbi-mortalidad de estos pacientes, siendo las más importantes. la hipertensión arterial, diabetes mellitus, las dislipidemias, la obesidad, enfermedad cardíaca,

respiratoria, síndrome de apnea del sueño, y síndrome del carpo, ésta signología y sintomatología se relaciona al efecto de masa del tumor y al efecto de la GH, grafico # 2.

Grafico # 2

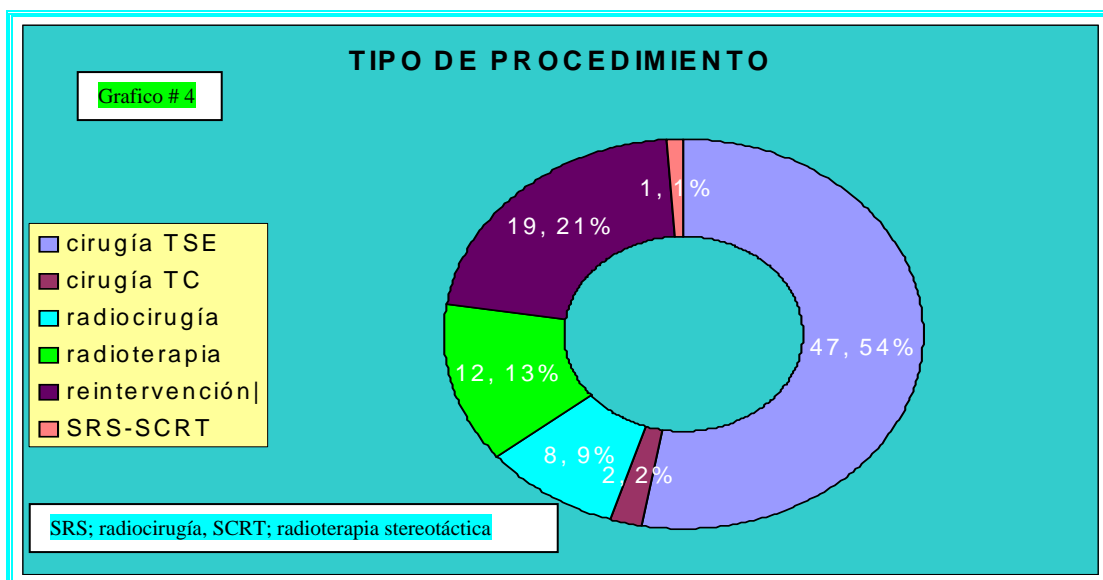


La mayoría (63%-83% Prueba Ji^2 , $p < 0.05$) de los pacientes tuvieron tumores que sobrepasaron la silla turca con extensión supraselar y paraselar (grado III-IV, estadio C- D- E) con invasión o desplazamiento de estructuras adyacentes, y lesión importante del piso de la silla turca, predominando en nuestro estudio los macroadenomas mayor a 1 Cm. de diámetro (73%), teniendo como resultado posterior al tratamiento un alto porcentaje (53%), (Prueba Ji^2 para comparar Proporciones, $p < 0.047$), de tejido tumoral residual o recurrencia tumoral, grafico # 3



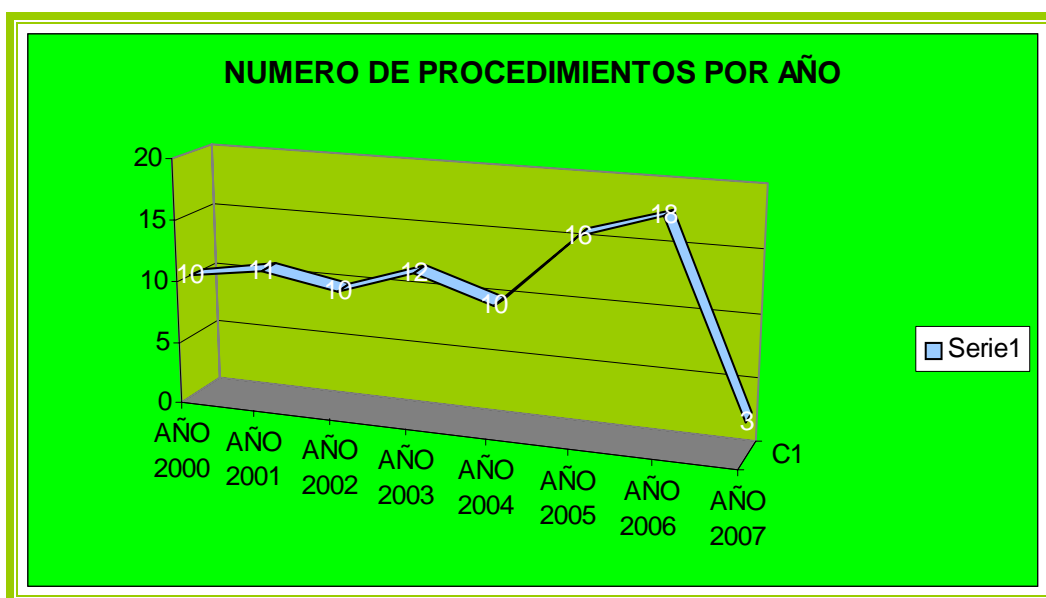
En los 59 pacientes se realizaron un total de 90 procedimientos durante el tiempo en que se realizó nuestro estudio, siendo la microcirugía transesfenoidal el

eje fundamental en el tratamiento de estos pacientes (52%), con una tasa de reintervención quirúrgica del 21% por tumor residual o recurrencia tumoral, del total de pacientes que aun presentaban enfermedad activa, o estaba contraindicado un nuevo procedimiento quirúrgico recibieron radiación como terapia adicional, radiocirugía (9%), radioterapia (13%) y solo 2% recibieron una combinación de los 3 tratamientos, grafico # 4 (Ji2, p < 0.01)



En el grafico # 5 se muestra la distribución de procedimientos realizados por año desde enero del 2000 a mayo del 2007.

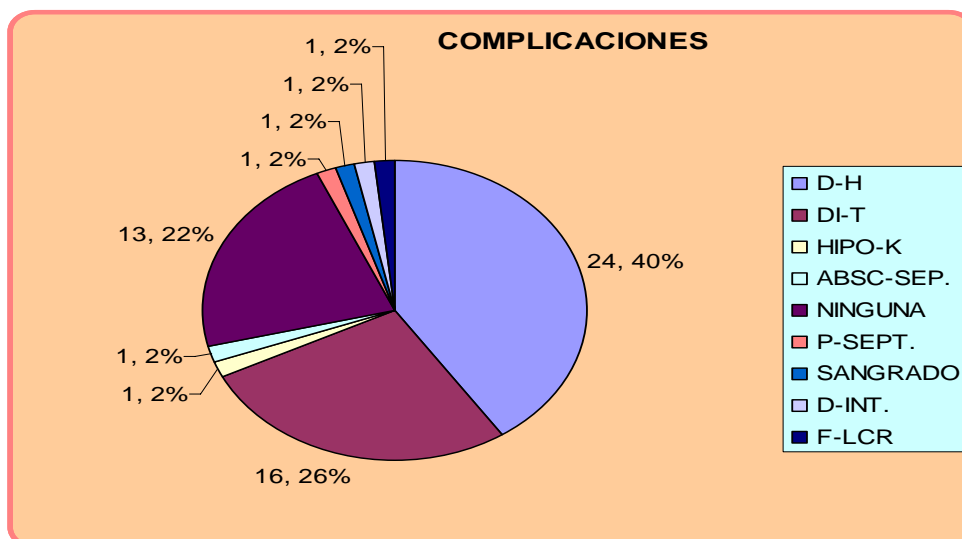
Grafico # 5



Se consideraron como complicaciones mayores a: muerte, hemorragia significativa, serio daño visual, hipopituitarismo permanente, fístula de LCR que

requirió reparación, absceso septal, meningitis, y como complicaciones menores fístula de LCR sin cirugía, hiponatremia o hipokalemia transitoria, y diabetes insípida transitoria, grafico # 6.

Grafico #6



D-H; déficit hormonal, DI-T; diabetes insípida transitoria, P-sept; perforación septal, D-INT; dificultad Para intubar.

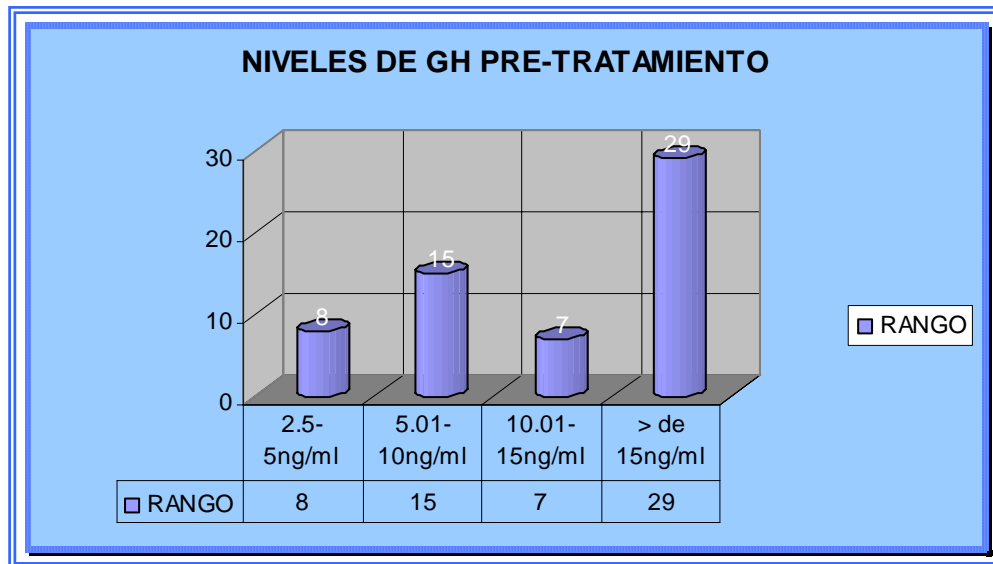
Como se demuestra en el grafico anterior en nuestro estudio 46 pacientes (78%) presentaron algún tipo de complicación predominando el déficit hormonal permanente siendo el hipogonadismo, y el panhipopituitarismo predominantes con 10 (17%), 8(14%) (Prueba Z, $p < 0.03$) respectivamente, no hubo ninguna muerte y las complicaciones fueron corregidas con el tratamiento adecuado para cada una de ellas.

Se consideraron en nuestro estudio los niveles de GH y de IGF-1 que se obtuvieron previos al procedimiento terapéutico ya que un análisis posterior de los mismos permitió una adecuada valoración y control de la enfermedad así como el pronóstico e índice de mortalidad de estos pacientes.

En los gráficos # 7 y 8 se demuestran los niveles de GH y de IGF-1, pudiéndose apreciar en ellos un aumento significativo (Prueba Exacta de Fisher, $p = 0.02$) en los niveles plasmáticos de estas sustancias de los cuales 29 pacientes presentaron niveles de GH por arriba de 15ng/ml, 7 pacientes con cifras entre 10 y 15 ng/ml y de IGF-1 el 76% de los pacientes presentó cifras superiores a los 500 ng/ml. Sin embargo se aprecia un número significativo de pacientes con niveles de GH por debajo de 5 ng/ml (15), y 8 pacientes con niveles entre 2.5ng/ml y 5ng/ml,

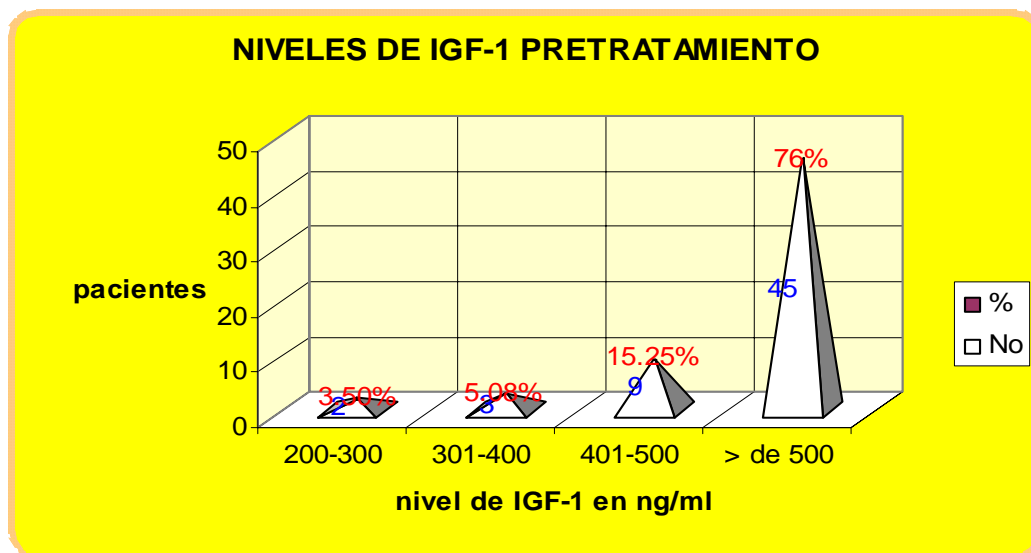
esto se dio en pacientes que presentaban enfermedad activa persistente con o sin tumor residual y sin criterios clínicos o bioquímicos de cura y que fueron sometidos a un segundo o tercer tratamiento buscando la regresión y cura de la enfermedad.

Grafico # 7



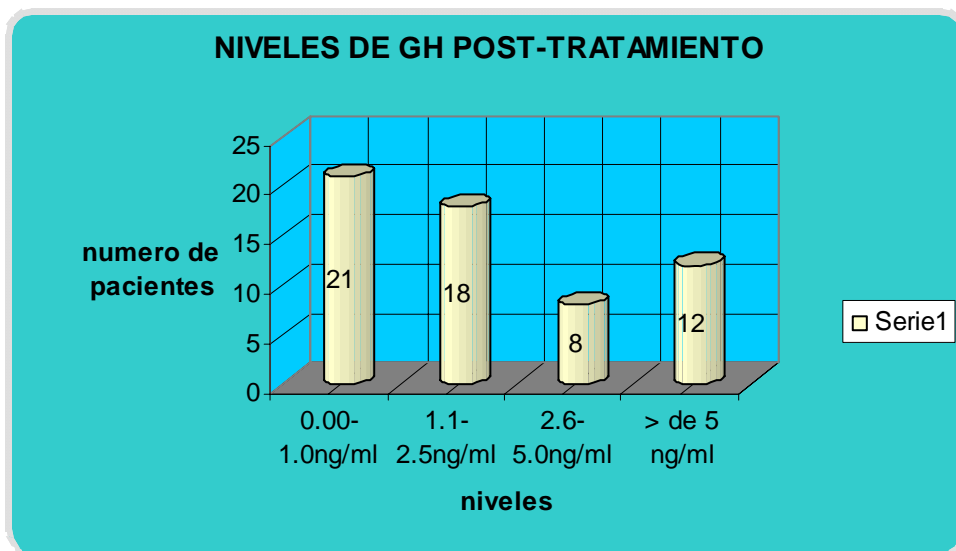
Las cifras inferiores a los 5 ng/ml de GH se deben posiblemente a la secreción pulsátil que tiene la GH en las 24 hrs., o a la modificación de los niveles logrados por la administración de los análogos de la somatostatina.

Grafico #8



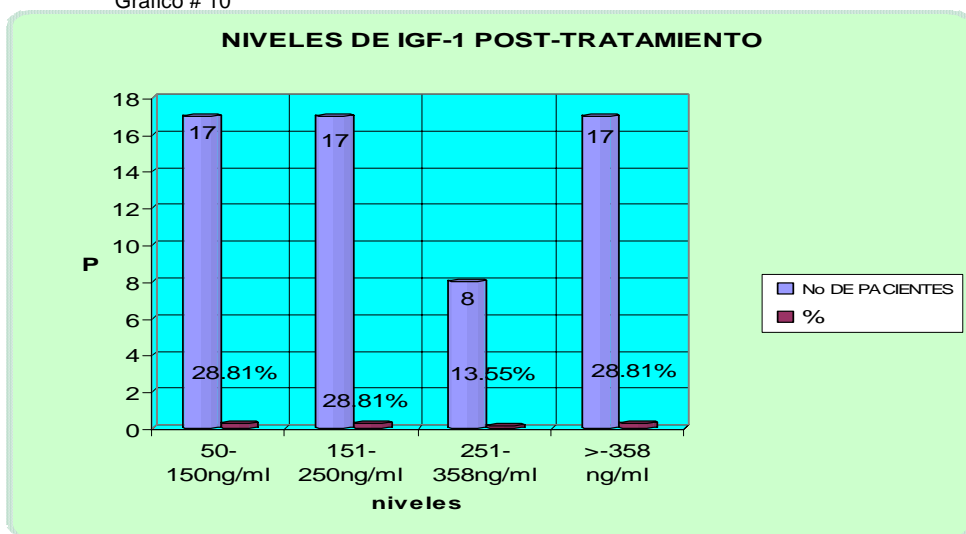
Se evaluó en nuestro estudio la respuesta a los diferentes tratamientos de forma tardía considerando el último nivel plasmático de GH y de IGF-1 posterior al tratamiento con un intervalo promedio de 2 meses hasta 6 años en los casos de paciente que no tuvieron criterios de cura. Grafico # 9 y 10.

Grafico # 9



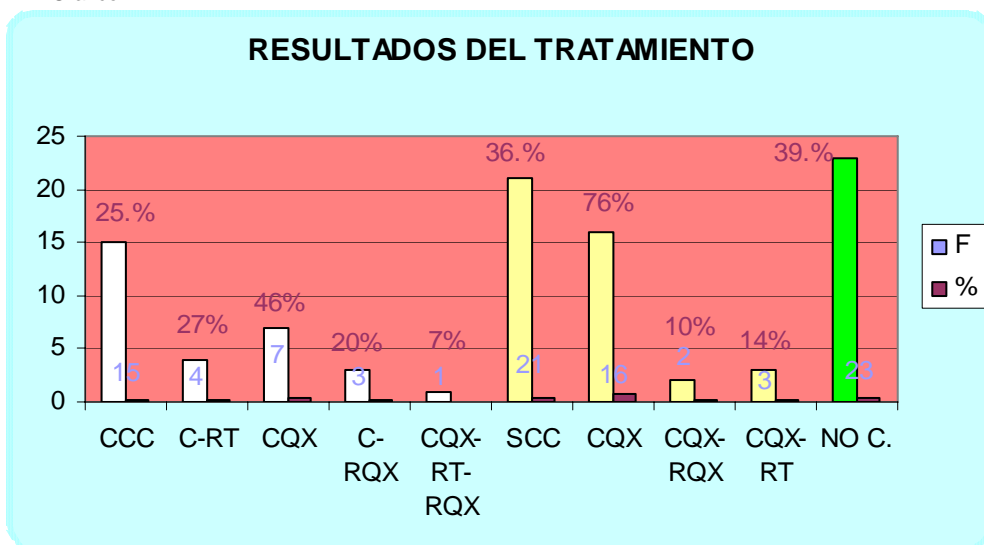
Los resultados revelaron una importante reducción de los niveles de GH y de IGF-1, sobre el 67% en relación a la GH con niveles por debajo de 2.5ng/ml, y de IGF-1, el 58% con niveles por debajo de 250 ng/ml. Concentraciones que son consideradas como criterios de remisión de la enfermedad pero no de cura la misma que debe confirmarse con la prueba de supresión de GH con glucosa, además es de consideración el alto número de pacientes (53%) que posterior al tratamiento y que presentan enfermedad activa o niveles elevados de GH y de IGF-1 que reciben tratamiento con los análogos de somatostatina lo que modifica los niveles plasmáticos de estas sustancias y mejoran la condición clínica de los pacientes. (Prueba Exacta de Fisher, $p = 0.026$).

Grafico # 10



Nuestro estudio revelo que 15 pacientes (25%) del total de pacientes presentaron criterios clínicos y bioquímicos de cura, 7 de estos pacientes (46%) fue posterior al procedimiento quirúrgico, 4 (27%) posterior a cirugía y radioterapia, 3 (20%) con cirugía mas radiocirugía, y solo un paciente (7%) requirió los tres procedimientos. Es importante destacar que 21 pacientes (36%) del total de los pacientes presentaron niveles basales de GH por debajo de 1 ng/ml pero que no presentaron criterio bioquímico de cura con la prueba de supresión de GH con la glucosa, pero que sin embargo presentaron una respuesta clínica favorable. Solo 23 pacientes (39%), que no presentaron niveles significativos de reducción y que fueron considerados no curados, tuvieron o no enfermedad activa. Grafico # 11

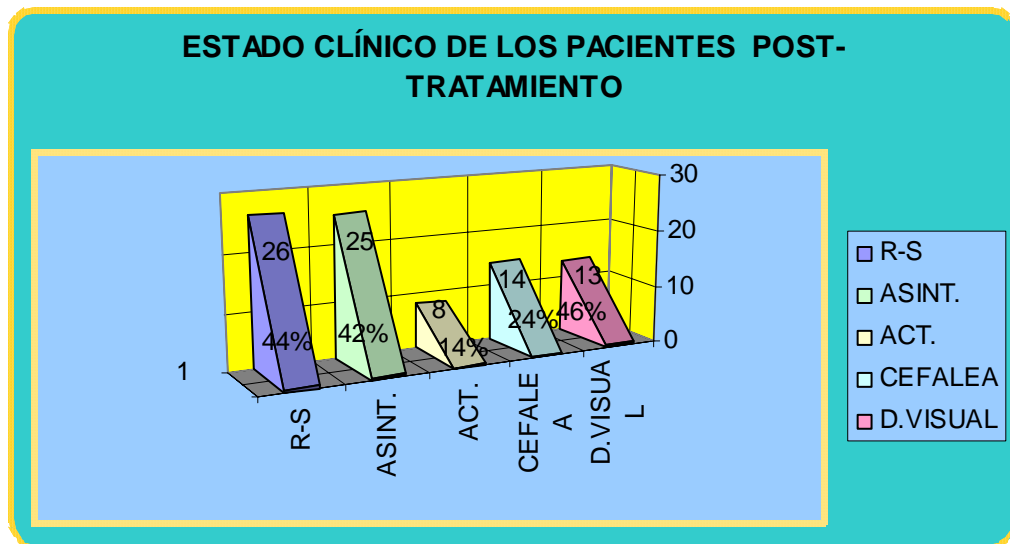
Grafico # 11



CCC; con criterio de cura, SCC; sin criterio de cura; CQX; cirugía, RQX; radiocirugía, RT; Radioterapia, NO C; no curado.

Finalmente consideramos el estado actual de los pacientes en relación a la sintomatología que presentaron en su inicio, 26 pacientes 44% presentó regresión de los síntomas y signos de la acromegalia, 25 pacientes 42 % se encuentran asintomático, (Prueba Z, $p = 0.75$) y solo 8 pacientes 14 % presentan enfermedad activa. El déficit visual que se presentó en 24 pacientes mejoro en 13 de ellos (54%). La cefalea persiste aún como síntoma en 14 pacientes 24% del total de casos. Grafico # 12

Grafico # 12



RS; regresión de síntomas, ASINT; asintomático, ACT; enfermedad activa

DISCUSIÓN

No cabe duda que la acromegalia es una enfermedad crónica deformante que afecta la expectativa y calidad de vida incrementando el porcentaje de mortalidad de estos pacientes en relación a la población general. Las metas terapéuticas en la acromegalia son de eliminar la morbilidad y reducir la mortalidad a la proporción en que ocurre en la población general, tratando de remover la totalidad del tumor con tratamientos seguros, además de tratar de mantener la función glandular. Las metas bioquímicas de la terapéutica son reducir el nivel circulante de IGF-1, a niveles normales para la edad y sexo, y los niveles plasmáticos de GH por debajo de 1ng/ml posterior a la prueba de supresión de GH con glucosa, la igualdad en el porcentaje de mortalidad con la población general se produce cuando los niveles sanguíneos de GH son inferiores a 2.5 ng/ml. como se muestra en la tabla 5 realizada en 1999.

Table #5 The most recent broadly accepted definition of biochemical 'cure' of acromegaly resulting from the International Consensus Conference of Cortina d'Ampezzo 1999 (Giustina *et al.* (13)).

Normalisation of the basal GH level below 2.5 µg/l

Suppression of GH to <1 ng/ml during OGT

IGF-I normal for age and gender

Hasta la fecha la piedra angular del tratamiento, de esta enfermedad, continúa siendo la resección microquirúrgica¹⁹ del tumor con lo que se logra la mayor parte de los objetivos planteados, resultados que van desde el 55 a 65 % según la serie analizada, esta variación depende generalmente de los criterios de cura considerados durante el periodo en que se llevo a cabo cada estudio, (tabla numero 4) ya que la definición de criterio bioquímico de cura fue objeto de controversia por muchos años hasta que en 1999 se normatizaron dichos criterios. Es necesario indicar que el porcentaje de cura depende del porcentaje de resección del tumor lo que depende en parte al estadio y grado tumoral³, es así que apreciamos mejores resultados en micro o macroadenomas intraselares que no invaden o no lesionan las estructuras vecinas y también depende mucho de la experiencia del neurocirujano en realizar la resección del tumor^{20,21}.

Tabla #6 que muestra los resultados de diferentes series

Series	No-C	T-C (%)	Micr	Macr.	Definition of 'cure'
Ross & Wilson 1988 (14)	153	56	n.d.	n.d.	GH ,5mg/
Losa et al. 1989 (16)	29	55	n.d.	n.d.	GH,1mg/l and normal IGF-I level
Fahlbusch et al. 1992 (19)	222	57 71	72 81	49 65	GH , 2mg/l OGT GH , 5mg/l
Tindall et al. 1993 (20)	91	82	n.d.	n.d.	GH , 5mg/l and/or normal IGF-I level
Davis et al. 1993 (36)	174	52	n.d.	n.d.	GH # 2mg/l (basal or OGT)
Swearingen et al. 1998 (4)	162	57	91	48	Random GH , 2.5mg/l
Gittoes et al. 1999 (42)	160	64	86	52	GH , 2.5mg/l or GH , 1mg/l (OGT)
Laws et al. 2000 (21)	117	67	87	50.5	GH # 2.5mg/l, GH # 1mg/l, normal
Beauregard et al. 2003 (1)	103	52	82	60	Basal GH # 2.5mg/l, GH # 1mg/l (OGT), normal IGF-I leve
P. Nomikos	506	57	75	50	Basal GH # 2.5mg/l, GH # 1mg/l (OGT), normal IGF-I level
Siglo XXI 1997-99	50	46	nd	nd	GH menor 1 ng/ml, IGF-I normal
Este estudio 2000-07	59	25 36	nd nd	nd nd	GH menor 1 ng/ml, IGF-I normal GH menor 2.5ng/ml, IGF-I normal

nd. Not done, No-C; No cases, T-C; total cure, Micr.; microadeoma, Macr; macroadenoma

Nuestro estudio comparado con las series analizadas muestra un índice menor de casos tratados por año, y con un porcentaje de cura del (25%), que es menor en relación a las otras series, esto es consecuencia muy probablemente a la alta incidencia de tumores en estadio III, IV y grado C; D Y E que hay en nuestro estudio, lo que dificulta una resección completa de la lesión y ocasiona el alto porcentaje de tumor residual, provocando que la reducción de los niveles de GH y de IGF-1 no sea la optima y que se traduzca en enfermedad activa, lo que hace que se adopten nuevas medidas terapéuticas coadyuvantes a la cirugía como; la reintervención quirúrgica, el manejo radioterápico (SRC) y SCRT, y el manejo médico en especial con los análogos de la somatostatina los mismos que mostraron variabilidad en su eficacia. El tratamiento radioterápico esta indicado en aquellos pacientes con enfermedad activa con o sin criterios de cura que cumplan los criterios para éste tratamiento, en los que el manejo quirúrgico esté contraindicado o éste sea rechazado por el paciente, la respuesta a éste tratamiento es tardada provocando una reducción lenta en los niveles de GH, el

tiempo necesario para alcanzar niveles óptimos de cura depende de los niveles de GH previos al tratamiento, con la radioterapia la mayoría de los reportes han mostrado consistentemente que dentro de los primeros 2 años posteriores al tratamiento se observa aproximadamente un 50 % de disminución en los niveles de GH basal, y un 75 % a los 5 años. La disminución de los niveles continúa de manera exponencial por más de 20 años, las concentraciones de GH y de IGF-1 disminuyen en promedio 20% por año. Los niveles normales de IGF-1 se alcanzan en un 60% de los pacientes a 10 años posterior a la radioterapia. El tiempo que se requiere para alcanzar niveles óptimos de GH y de IGF-1 según las distintas series posterior al manejo con radiocirugía es de 1.6 a 1.8 años en el 70 % de los casos.

En relación a nuestro estudio podemos apreciar que los datos obtenidos son muy similares al de otras series, observando una adecuada respuesta en la reducción de los niveles de GH y de IGF-1 en aquellos pacientes en que los niveles no superaban los 8 ng/ml, también se relaciona la buena respuesta al tiempo transcurrido desde el tratamiento siendo mejor en aquellos que tienen mas de 5 años del tratamiento.

Actualmente es una realidad las ventajas que tiene el manejo médico, en especial los análogos de la somatostatina en el tratamiento de la acromegalia, como tratamiento inicial , como coadyuvante después de la cirugía, de la radioterapia o de la radiocirugía ya que esta demostrado que reduce la GH a menos de 2.5ng/ml en un 65 % de los pacientes y la IGF-1 a valores normales en un 70 % de los casos, mejorando la condición clínica de los pacientes, además se conoce su efecto sobre el tumor ya que lo reduce hasta en un 20-40% de su tamaño en especial los macroadenomas mejorando las posibilidades de una resección completa.

Nuestra serie cuenta con el 53% de los pacientes que no tienen criterios de cura por curva de supresión de GH que reciben tratamiento con algún tipo de éstas drogas manteniendo niveles óptimos de GH y de IGF-1 en 21 pacientes (36%).

Lo que traduce un total de pacientes con remisión de la enfermedad de 36 (61%), y que actualmente se encuentran con regresión de los síntomas o asintomático.

La morbilidad y mortalidad asociada a la acromegalia comprende una continua asociación con enfermedad activa y esta directamente relacionada a los niveles

elevados y al impacto de la GH y de la IGF-1 y a la asociación con enfermedades sistémicas y metabólicas, como la hipertensión, enfermedad cardiaca, respiratoria, diabetes mellitus, y a la relación que se le hace a la acromegalia con lesiones malignas, por lo que es indispensable reducir los niveles de GH por debajo de 2.5ng/ml ya que está demostrado que al alcanzar estas cifras el índice de mortalidad se iguala al de la población en general. Nuestro estudio revela un porcentaje significativo de pacientes con una o más de estas afecciones (80%).

Se descarta como factor predictor de enfermedad activa persistente a la edad o al sexo, pero si se lo relaciona directamente con el estadio y grado del tumor y a los niveles elevados de GH, y de IGF-1.

Nuestro estudio revelo un porcentaje muy bajo de complicaciones graves con 0 % de mortalidad durante la realización de los procedimientos.

CONCLUSIONES

La acromegalia es una enfermedad con alta morbilidad y que es potencialmente mortal si no es tratada a tiempo.

El diagnóstico es clínico el cual se confirmó por la presencia de niveles elevados de GH, y de IGF-1 y por la presencia de un tumor pituitario en los estudios de imagen.

El estudio de imagen mayormente utilizado en nuestro estudio, para el diagnóstico, para realizar un adecuado tratamiento quirúrgico o radioterápico y para el control post-tratamiento fue la resonancia magnética.

Nuestro estudio reveló una mayor incidencia en las mujeres y en pacientes de la cuarta y quinta décadas de la vida.

Predominó los macroadenomas estadio y grado III, IV, C, D, E. lo que produjo que el porcentaje de resección total del tumor y por ende el índice de curación post- cirugía sea inferior al referido en otros estudios.

El tratamiento ideal y de primera elección fue la resección microquirúrgica TSE. del tumor, debido a su fácil realización y al bajo índice de complicaciones.

El tratamiento radioterápico se utilizó como manejo coadyuvante a la cirugía ya que su efecto retardado en disminuir los niveles sanguíneos de GH y de IGF-1 no lo hacen de primera elección.

Normatizar el manejo médico de los pacientes desde que se realiza su diagnóstico, dado el alto porcentaje de beneficios que se logró con estos medicamentos antes y después del tratamiento quirúrgico y radioterápico.

Nuestro estudio reveló una importante disminución de los niveles de GH por debajo de 2.5 ng/ml y de IGF-1 a niveles normales relacionados para la edad y el sexo disminuyendo la morbilidad de nuestros pacientes y por ende el porcentaje de mortalidad.

El criterio de cura bioquímica es: GH menor a 1 ng /ml con prueba de supresión de GH con glucosa, y niveles de IGF-1 inferiores a los rangos normales para la edad y sexo.

Nuestro estudio revela un alto porcentaje de remisión de la enfermedad incluyendo a pacientes que no tienen criterios bioquímicos de cura pero que se encuentran asintomáticos o con regresión de síntomas, resultados similares a los de otras series.

Se apreció en nuestro estudio que los factores que predisponen a persistencia de la enfermedad son el estadio y grado del tumor y los niveles muy elevados de GH, y de IGF-1 previo al tratamiento.

Cualquiera fuera la estrategia utilizada en el tratamiento de nuestros pacientes, este tuvo un fin fundamental disminuir la morbilidad y reducir la mortalidad de estos pacientes tratando de causar poco daño, eligiendo el tratamiento mas seguro y conservando en lo posible la funcionalidad del mismo.

La mortalidad en los pacientes tratados con cirugía o con tratamiento radioterapéutico fue del 0 %.

El porcentaje de complicaciones fue bajo siendo el más frecuente el déficit de alguna línea hormonal, y la diabetes insípida transitoria.

Nuestro estudio determinó que existe una importante disminución o regresión de los síntomas en los pacientes acromegálicos.

BIBLIOGRAFIA

- ¹. Shlomo Melmed, Ivor Jackson, David Kleinberg, and Anne Klibanski; Current Treatment Guidelines for Acromegaly; Journal of Clinical Endocrinology and metabolism, Vol: 83 No 8 2646-2652, 1998.
- ². Heaney AP, Melmed S, New Pituitary Oncogenes. Endocrine-Related Cancer 2000; 7: 3-15
- ³. Nomitos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. European Journal of Endocrinology 2005;152:379–387.
- ⁴ Molitch EM, Clinical Manifestations of Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 597-614
- ⁵. Ingrid E Bonapart¹, Ron van Domburg², Saskia M T H ten Have¹ de Herder¹, Ruud A M Erdman³, Joop A M J L Janssen¹ and Aart Jan van der Lely, The 'bio-assay' quality of life might be a better marker of disease activity in acromegalic patients than serum total IGF-I concentrations W, European Journal of Endocrinology (2005) 152 217–224.
- ⁶. Ritva Kauppinen-Maasilinen, Timo Sane, Antti Reunanen, Matti J. Vaananen, Leo Niskanen A Nationwide Survey of Mortality in Acromegaly The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(7):4081–4086 2005.
- ⁷. Rudolf Fahlbusch, Boris v Keller, Oliver Ganslandt, Jürgen Kreutzer and Christopher Nimsky Transsphenoidal, surgery in acromegaly investigated by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. Department of Neurosurgery, University Erlangen-Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91 054 Erlangen, Germany. European Journal of Endocrinology (2005) 153 239–248 ISSN 0804
- ⁸. *†ANDREA GIUSTINA, ARIEL BARKAN, FELIPE F. CASANUEVA, Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement, J. Clin Endocrinol Metab VOL: 85 No 2, 526-529, 2000
- ⁹. Laligan N. Sekhar, M.D Atlas of Neurosurgical Techniques Brain, F.A.C.S. pag 661-670; 2006.
- ¹⁰. J. KREUTZER, M. L. VANCE, M. B. S. LOPES, AND E. R. LAWS, JR. , Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria, *Departments of Neurological Surgery (J.K., E.R.L.), Internal Medicine (Endocrinology and Metabolism) (M.L.V.), and Pathology (Neuropathology) (M.B.S.L.), University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia 22908*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 86(9):4072–4077 2001 by The Endocrine Society

- ¹¹. P. De, D. a. Rees, N. Davies, R. John, J. Neal, R. G. Mills, J. Vafidis, J. S. Davies, and M. F. Scanlonthe; Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales:results based on stringent criteria of remissionp clinical journal of endocrinology & metabolism 88(8):3567–3572 2003.
- ¹² . R. A. Feelders, M. Bidlingmaier, C. J. Strasburger, J. A. M. J. L. Janssen, P. Uitterlinden, L. J. Hofland,S. W. J. Lamberts, A. J. van der Lely, and W. W. de Herder Postoperative Evaluation of Patients with Acromegaly: Clinical Significance and Timing of Oral Glucose Tolerance Testing and Measurement of (Free) Insulin-Like Growth Factor I, Acid-Labile Subunit, and Growth Hormone-Binding Protein Levels of Clinical The Journal Endocrinology & Metabolism 90(12):6480–6489, 2005 by The Endocrine Society.
- ¹³. Zhang N, pan I, Wang EM, Dai Jz, Wang BJ, Cai PW. Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. J Neurosurgery 2000 Dec; 93 suppl 3;6-9.
- ¹⁴. Maciel R., Ramirez V., Gonzalez A., Valdés E., Análisis clínico, endocrinológico y radiológico de los adenomas de hipófisis tratadas con radiocirugía y radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada: estudio preliminar. Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 573-580.
- ¹⁵. Michael L. J. Apuzzo, MD ,Brain Surgery complication avoidance and management; Vol 1; 269-362; 1993.
- ¹⁶. Gutt B, Hatzack C, Morrison K, Pollinger B, Schopohl, J. Conventional pituitary irradiation is effective in normalizing plasma IGF-1 in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol 2001. Feb; 144 (2): 109-106.
- ¹⁷. Vance ML, Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide: results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. Arch Intern Med 1991; 151: 1573 -75.
- ¹⁸. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Long –term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. J Clin endocrinol Metab 2001; 86: 2779 -89.
- ¹⁹. Nienke R. Biermasz, Hans Van Dulken, and Ferdinand Roelfsema, Ten-Year Follow-Up Results of Transsphenoidal Microsurgery in Acromegaly Vol. 85, No. 12 2000.
- ²⁰ . AVIVA ABOSCH, J. BLAKE TYRRELL, KATHLEEN R. LAMBORN, Transsphenoidal Microsurgery for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas: Initial Outcome and Long-Term Results *Departments of Neurological Surgery vol,83 No10 1998*

²¹. FRED G. BARKER, II, ANNE KLIBANSKI, AND BROOKE SWEARINGEN. Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors in the United States, 1996–2000: Mortality, Morbidity, and the Effects of Hospital and Surgeon Volume *Brain Tumor Center (F.G.B., B.S.), Neuroendocrine Clinical Center (A.K., B.S.), Neurosurgical Service*, 88(10):4709–4719- 2003 .