



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

“SUSPENSIÓN DE LA OCTREÓTIDA LAR EN PACIENTES
ACROMEGÁLICOS TRATADOS A LARGO PLAZO:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E IMAGENOLÓGICAS
DE LOS PACIENTES CON Y SIN RECIDIVA”

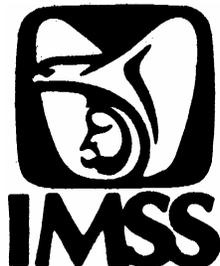
Folio: F-2010-3601-128

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. JULIA RÁBAGO ARREDONDO



TUTOR PRINCIPAL:
DR. MOISÉS MERCADO ATRI

MÉXICO, D.F.

2010



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TÍTULO

**“SUSPENSIÓN DE LA OCTREÓTIDA LAR EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS
TRATADOS A LARGO PLAZO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E
IMAGENOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON Y SIN RECIDIVA”**

Folio: F-2010-3601-128

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO
EN LA ESPECIALIDAD DE

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. JULIA RÁBAGO ARREDONDO

TUTOR PRINCIPAL.

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

MÉXICO, D.F.

JULIO 2010

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

**“SUSPENSIÓN DE LA OCTREÓTIDA LAR EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS
TRATADOS A LARGO PLAZO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E
IMAGENOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON Y SIN RECIDIVA”**

ALUMNO:

Dra. Julia Rábago Arredondo

Residente de 4to. año de Endocrinología,
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
Instituto Mexicano del Seguro Social

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Moisés Mercado Atri

Endocrinólogo. Jefe de Servicio de Endocrinología.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
Instituto Mexicano del Seguro Social

ASESORES:

Dra. Claudia Ramírez Rentería

Endocrinóloga. Maestra en Ciencias.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
Instituto Mexicano del Seguro Social



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste Unidad de adscripción: HE UMAE CMNSXXI

Tutor/Asesor: Dr. Moisés Mercado Atri Matrícula: 5810787

Paterno: Rábago Materno: Arredondo Nombre: Julia Matrícula: 99379512

Especialidad: Endocrinología Fecha Graduación: 28/02/2011

Título de la tesis: **Suspensión de La octreótida LAR en pacientes acromegálicos tratados a largo plazo: Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes con y sin recidiva.**

Num. de Registro: Folio: F-2010-3601-128

Resumen:

Antecedentes. La acromegalia es una enfermedad crónica en la que existe un crecimiento desproporcionado multiorgánico. Se trata de una patología de relativamente baja prevalencia cuyo diagnóstico y tratamiento debe de adecuarse a las realidades socioeconómicas locales. La patogénesis involucra un exceso de hormona de crecimiento debido a la hipersecreción por parte de células somatotropas tumorales a nivel pituitario. El diagnóstico generalmente tiene un retraso de 10 años durante los cuales los pacientes tienen enfermedad bioquímicamente activa pero no evidente clínicamente. El tratamiento inicial es quirúrgico y posteriormente se pueden utilizar análogos de somatostatina como La octreótida LAR como parte del manejo en pacientes que persisten con actividad. El costo mensual de este tratamiento, así como los efectos adversos que conlleva su aplicación, nos obligan a realizar estudios para definir en qué tipo de pacientes se pudiera suspender el mismo sin que esto implique un riesgo para el paciente. No existen estudios de este tipo reportados en la literatura. **Objetivo.** Comparar las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas entre los pacientes acromegálicos con y sin reactivación posterior a la suspensión de La octreótida LAR. **Material, pacientes y métodos.** Se revisaron expedientes clínicos de pacientes postoperados de acromegalia sin datos de actividad bioquímica que estuvieran recibiendo tratamiento con La octreótida LAR en intervalos mayores de 8 semanas, del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI. Se obtuvieron datos sobre sus características clínicas, bioquímicas y epidemiológicas basales. Posteriormente, se citaron mensualmente para toma de GH e IGF-1 y al cuarto mes se les realizó una resonancia magnética de control y curva de glucosa de 2 hrs para medir GH nadir. Se evaluaron mensualmente los resultados de laboratorio para determinar si había reactivación de la enfermedad. Los pacientes que tuvieron reactivación durante el seguimiento, reiniciaron La octreótida LAR a la última dosis reportada en su expediente. Todos los pacientes reiniciarán La octreótida LAR a la última dosis reportada en su expediente al término del estudio. **Resultados.** Se analizaron 450 expedientes. Catorce pacientes cumplieron con criterios de inclusión. La mediana de edad fué de 56 años y del tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico de la acromegalia y el inicio del tratamiento con La octreótida LAR fué de 1.5 años. El 78.6% fueron del género femenino y 21.4% fueron del género masculino. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 5 años. El 21.4% tuvieron tumor visible al momento del diagnóstico. Todos los pacientes incluidos en el estudio se encontraban con aplicación de 20 mg de La octreótida LAR y con espaciamiento entre cada dosis en semanas con una media de 10.29 ± 1.33 semanas. Los hombres tuvieron un diámetro anular de la mano no dominante de 11.67 ± 1.04 y las mujeres de 10.59 ± 1.16 (unidades americanas) con una media de 10.82 ± 1.18 . No hubo cambios en el diámetro anular desde el inicio del tratamiento en ninguno de los pacientes. Cinco pacientes presentaban trastornos del metabolismo de los carbohidratos (35.7%) y tres hipertensión (21.4%). De estos, dos utilizaban hipoglucemiantes y dos antihipertensivos. En cuanto a los trastornos del metabolismo de carbohidratos, hipertensión y dislipidemia, los pacientes no cambiaron su estatus al final del tratamiento. El 35.7% de los pacientes, presentaban panhipopituitarismo mientras que uno presentaba hipogonadismo aislado y dos hipotiroidismo aislado. Esto persistió sin cambios a lo largo del estudio. Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea, artralgias y fatiga y los cambios en la evolución de los mismos, se presentaron dentro de los primeros dos meses posterior a la suspensión de La octreótida LAR. Los niveles de GH en el grupo sin tumor se mantuvieron por debajo del límite establecido en el estudio sin un cambio significativo en los niveles a lo largo de los meses. Los niveles de IGF-1 index en el grupo sin tumor tuvieron una tendencia a elevarse a partir del tercer mes siguiendo la tendencia observada en la población total incluida en el estudio. El patrón de GH e IGF-1 index en el grupo con tumor, presentó una tendencia a elevarse a partir del tercer mes. No hubo diferencias en el comportamiento de los niveles de GH, cuando se compararon por género. Los niveles de IGF-1 index más elevados se presentaron en las mujeres a partir del tercer mes. No hubo asociación entre el número de semanas de espaciamiento previo en cuanto a la dosis de La octreótida LAR al inicio del estudio y los niveles de IGF-1 index. **Conclusiones.** Suspender el tratamiento con La octreótida LAR podría ser factible en algunos casos. Los pacientes que han sido manejados con el análogo por más de dos años, niveles bajos de hormonas y sin tumor residual podrían ser buenos candidatos para hacerlo, sin embargo, se requieren estudios más extensos para determinar los factores que podrían predecir recurrencia en estos pacientes.

Palabras Clave: 1) Acromegalia 2) Octreótida LAR 3) Suspensión de tratamiento

Páginas: 40 Ilustraciones: 15

Tipo de Investigación: _____ Tipo de Diseño: _____ Tipo de Estudio: _____

Dictamen de Autorización

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

PROFESOR DE CURSO
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TUTOR

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

PROFESOR DE CURSO
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ASESOR

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

ENDOCRINÓLOGA, MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AGRADECIMIENTOS.

A los mejores padres, Estela y Armando por ser un gran ejemplo de vida. Gracias por haberme dado todas las herramientas para enfrentar las pequeñas piedras que se presentan en el camino de la vida y por enseñarme que el único camino es el del éxito. “No hay límites en la vida”, los amo.

A mi hermano Diego a quien simplemente adoro y quien me ha acompañado en este camino con esa gran sabiduría que lo caracteriza.

A mi abuelita Licha quien me enseñó que los años que uno invierte en cultivar amor y sabiduría valen por sí solos. Gracias abuelita, te extraño.

A Galita por ser mi recordatorio diario de amor incondicional y por su compañía. Gracias por estar a mi lado durante las horas invertidas en este proyecto.

A Pepe Halabe, mi gran maestro de la medicina y amigo de la vida.

A Moisés Mercado por creer en mí, gracias por ser un excelente amigo y un gran profesor.

Y a todos mis amigos, compañeros de residencia y profesores quienes sin ellos no estaría en donde estoy en estos momentos.

ÍNDICE

	Pag.
RESUMEN	1
DATOS DE LA TESIS	2
ANTECEDENTES.....	3
• Generalidades y epidemiología	3
• Etiopatogenia	4
• Diagnóstico y tratamiento	5
• Seguimiento y Monitorización	11
• Terapias Coadyuvantes	12
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS GENERALES	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
• Diseño del estudio	16
• Universo	16
• Población de trabajo	16
• Tamaño de la muestra	16
• Criterios de selección	17
• Variables de interés	18
• Descripción del estudio	23
• Análisis estadístico	24
• Aspectos éticos	25
• Cronograma de actividades	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	35
ANEXOS	36
BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN

ANTECEDENTES. La acromegalia es una enfermedad crónica en la que existe un crecimiento desproporcionado multiorgánico. Se trata de una patología de relativamente baja prevalencia cuyo diagnóstico y tratamiento debe de adecuarse a las realidades socioeconómicas locales. La patogénesis involucra un exceso de hormona de crecimiento debido a la hipersecreción por parte de células somatotropas tumorales a nivel pituitario. El diagnóstico generalmente tiene un retraso de 10 años durante los cuales los pacientes tienen enfermedad bioquímicamente activa pero no evidente clínicamente. El tratamiento inicial es quirúrgico y posteriormente se pueden utilizar análogos de somatostatina como La octreótida LAR como parte del manejo en pacientes que persisten con actividad. El costo mensual de este tratamiento, así como los efectos adversos que conlleva su aplicación, nos obligan a realizar estudios para definir en qué tipo de pacientes se pudiera suspender el mismo sin que esto implique un riesgo para el paciente. No existen estudios de este tipo reportados en la literatura.

OBJETIVO. Comparar las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas entre los pacientes acromegálicos con y sin reactivación posterior a la suspensión de la octreótida LAR.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes postoperados de acromegalia sin datos de actividad bioquímica que estuvieran recibiendo tratamiento con La octreótida LAR en intervalos mayores de 8 semanas, del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI. Se obtuvieron datos sobre sus características clínicas, bioquímicas y epidemiológicas basales. Posteriormente, se citaron mensualmente para toma de GH e IGF-1 y al cuarto mes se les realizó una resonancia magnética de control y curva de glucosa de 2 hrs para medir GH nadir. Se evaluaron mensualmente los resultados de laboratorio para determinar si había reactivación de la enfermedad. Los pacientes que tuvieron reactivación durante el seguimiento, reiniciaron La octreótida LAR a la última dosis reportada en su expediente. Todos los pacientes reiniciaron la octreótida LAR a la última dosis reportada en su expediente al término del estudio.

RESULTADOS. Se analizaron 450 expedientes. Catorce pacientes cumplieron con criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 56 años y del tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico de la acromegalia y el inicio del tratamiento con La octreótida LAR fué de 1.5 años. El 78.6% fueron del género femenino y 21.4% fueron del género masculino. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 5 años. El 21.4% tuvieron tumor visible al momento del diagnóstico. Todos los pacientes incluidos en el estudio se encontraban con aplicación de La octreótida LAR de 20 mg y con espaciamiento entre cada dosis en semanas con una media de 10.29 ± 1.33 semanas. Los hombres tuvieron un diámetro anular de la mano no dominante de 11.67 ± 1.04 y las mujeres de 10.59 ± 1.16 (unidades americanas) con una media de 10.82 ± 1.18 . No hubo cambios en el diámetro anular desde el inicio del tratamiento en ninguno de los pacientes. Cinco pacientes presentaban trastornos del metabolismo de los carbohidratos (35.7%) y tres hipertensión (21.4%). De estos, dos utilizaban hipoglucemiantes y dos antihipertensivos. En cuanto a los trastornos del metabolismo de carbohidratos, hipertensión y dislipidemia, los pacientes no cambiaron su estatus al final del tratamiento. El 35.7% de los pacientes, presentaban panhipopituitarismo mientras que uno presentaba hipogonadismo aislado y dos hipotiroidismo aislado. Esto persistió sin cambios a lo largo del estudio. Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea, artralgias y fatiga y los cambios en la evolución de los mismos, se presentaron dentro de los primeros dos meses posterior a la suspensión de La octreótida LAR. Los niveles de GH en el grupo sin tumor se mantuvieron por debajo del límite establecido en el estudio sin un cambio significativo en los niveles a lo largo de los meses. Los niveles de IGF-1 index en el grupo sin tumor tuvieron una tendencia a elevarse a partir del tercer mes siguiendo la tendencia observada en la población total incluida en el estudio. El patrón de GH e IGF-1 index en el grupo con tumor, presentó una tendencia a elevarse a partir del tercer mes. No hubo diferencias en el comportamiento de los niveles de GH, cuando se compararon por género. Los niveles de IGF-1 index más elevados se presentaron en las mujeres a partir del tercer mes. No hubo asociación entre el número de semanas de espaciamiento previo en cuanto a la dosis de La octreótida LAR al inicio del estudio y los niveles de IGF-1 index.

CONCLUSIONES. Suspender el tratamiento con La octreótida LAR podría ser factible en algunos casos. Los pacientes que han sido manejados con el análogo por más de dos años, niveles bajos de hormonas y sin tumor residual podrían ser buenos candidatos para hacerlo, sin embargo, se requieren estudios más extensos para determinar los factores que podrían predecir recurrencia en estos pacientes.

Datos del Autor	
Apellido Paterno:	Rábago
Apellido Materno:	Arredondo
Nombre:	Julia
Teléfono:	56.55.69.90
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Especialidad:	Endocrinología
No. de Cuenta:	507213286
Datos del Asesor	
Apellido paterno:	Ramírez
Apellido materno:	Rentería
Nombre:	Claudia
Datos de la Tesis	
Título:	Suspensión de La octreótida LAR en pacientes acromegálicos tratados a largo plazo: Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes con y sin recidiva.
No. de páginas:	48 p.
Año:	2010

ANTECEDENTES

Generalidades y epidemiología.

La acromegalia es una enfermedad crónica en la que existe un crecimiento desproporcionado multiorgánico. Se trata de una patología de relativamente baja prevalencia cuyo diagnóstico y tratamiento debe de adecuarse a las realidades socioeconómicas locales ^(1,2).

La patogénesis involucra un exceso de hormona de crecimiento (GH) debido a la hipersecreción por parte de células somatotropas tumorales a nivel pituitario. El diagnóstico generalmente tiene un retraso de 10 años durante los cuales los pacientes tiene enfermedad bioquímicamente activa pero no evidente clínicamente.

La presentación clínica descrita en los pacientes acromegálicos incluye cambios acrales y faciales, hiperhidrosis, cefaleas, parestesias, disfunción sexual, hipertensión, gotay en raras ocasiones defectos del campo visual ^(2,3). A nivel facial es característico el prognatismo mandibular, engrosamiento dérmico, aumento en el arco supraciliar y macroglosia así como engrosamiento de las cuerdas vocales y a nivel acral el acrocrecimiento y el engrosamiento periarticular y cartilaginoso es característico provocando osteoartrosis dolorosa en articulaciones de gran tamaño.

La duración de la enfermedad así como los niveles de IGF-1 y el hipogonadismo coexistente, determinan la prevalencia de fracturas vertebrales y el riesgo cardiovascular en estos pacientes ^(1,3,4).

No se conoce de manera precisa la prevalencia e incidencia de la acromegalia en México ⁽²⁾. En contraste con la prevalencia reportada internacionalmente (40 a 60 casos por millón de habitantes), se ha estimado que en el país se atienden en las principales instituciones de salud solamente entre 1,500 y 2,000 casos. A pesar de la creación de registros en línea y de la extensa divulgación de la enfermedad a todos niveles, la acromegalia sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada.

La acromegalia resulta en una elevada tasa de mortalidad (1.5 a 3 veces la tasa de la población general), generalmente por causas cardio y cerebrovasculares y reduce la esperanza de vida de la persona que la padecen en por lo menos 10 años.

Esta tasa de mortalidad disminuye de manera significativa en pacientes con un adecuado control de sus niveles de GH e IGF-1 ⁽¹⁰⁾, de ahí, la importancia de ofrecerle un adecuado tratamiento a esta población. Desde el punto de vista clínico, la acromegalia en pacientes mexicanos no tiene ninguna característica distintiva particular ⁽²⁾.

Etiopatogenia.

Al igual que en el resto del mundo, la causa principal de acromegalia en nuestro país es el adenoma hipofisario productor de GH; menos del 5% de los casos ocurren en forma hereditaria.

Diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico se realiza de manera clínica con los datos anteriormente comentados y bioquímica. La evaluación bioquímica inicial debe incluir biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y perfil de lípidos completo entre otros. Se debe realizar electrocardiograma y ecocardiograma basales, así como radiografía de tórax debido a las comorbilidades cardiovasculares que presentan estos pacientes así como una colonoscopia, particularmente en pacientes mayores de 50 años o que poseen algún otro factor de riesgo para desarrollar cáncer de colon. En los pacientes en los que se planea instituir tratamiento médico con análogos del receptor de la somatostatina, es conveniente realizar un ultrasonido de hígado y vía biliar por la posibilidad del desarrollo subsecuente de litiasis o lodo biliar ⁽²⁾.

Es indispensable evaluar bioquímicamente la función hormonal de la hipófisis anterior con la medición de niveles séricos de cortisol matutino, TSH, T4 libre, LH, FSH, estradiol o testosterona buscando déficits hormonales que pudieran existir de forma concomitante. La secreción de GH es pulsátil y por lo tanto las mediciones aleatorias de esta hormona no son adecuadas para hacer el diagnóstico ^(2,6,7). La medición de IGF-I, previa extracción de sus proteínas de unión, es el mejor estudio de escrutinio ya que, además de reflejar la secreción de GH en 24 horas, requiere de una sola muestra en ayunas y posee un costo razonable ⁽²⁾. Los niveles de este péptido dependiente de GH varían de acuerdo a edad y género y se requieren de datos normativos en cada laboratorio para poder interpretar los resultados de manera adecuada ⁽²⁾. Una IGF-1 elevada, ajustada para edad y género, debe de repetirse 2 ó

3 semanas después, ya que los niveles pueden variar hasta un 30%⁽²⁾. Si bien en algunos centros se considera un nivel elevado de IGF-1 como evidencia bioquímica suficiente de hipersomatotropinemia, en el Segundo Consenso Nacional De Acromegalia, se sugiere realizar la determinación de GH suprimida por carga de glucosa como prueba confirmatoria ⁽²⁾, permitiendo así, el diagnóstico (o la exclusión del mismo) en casos con niveles limítrofes de IGF-1.

La supresión de GH por carga oral de glucosa con 75 gr, ha evolucionado enormemente desde la introducción de los ensayos “ultrasensibles” de GH ^(1,6,7). Con los ensayos ultrasensibles, el nivel de supresión de GH por glucosa varía considerablemente, dependiendo del autor y del método utilizado ^(8,10). En el consenso nacional de acromegalia, se propone un nivel de supresión de GH por glucosa cuando se usan ensayos ultrasensibles de menos de 0.5 ng/mL ⁽²⁾. Sin embargo, se debe considerar, que un pequeño porcentaje de pacientes con acromegalia (menos del 4%) logra suprimir GH a niveles considerablemente menores de 1 ng/mL, en presencia de IGF-I elevada y de tumor hipofisario en estudios de imagen ⁽⁹⁾.

El tratamiento de primera elección en la acromegalia es quirúrgico siendo esta la única posibilidad de ofrecer una curación sin necesidad de medicamentos a largo plazo. Así mismo se debe realizar cirugía (preferentemente transesfenoidal), con el fin de resolver los efectos compresivos del tumor, resolver las manifestaciones clínicas de la hipersomatotropinemia y restaurar la normalidad bioquímica del eje somatotrópico tratando de preservar la función hormonal hipofisaria ^(1,2,4,11). Aún en

centros especializados, se estima que la tasa de recurrencia de la enfermedad es del 12% a 10 años y se sabe que las segundas intervenciones tienen una posibilidad de éxito considerablemente menor al 30% ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Una segunda reintervención podría resultar beneficiosa pues la reducción de los niveles de GH aumenta la probabilidad de responder favorablemente tanto al tratamiento farmacológico con análogos de la somatostatina como a la radioterapia en todas sus modalidades^(13,14).

El descenso en los niveles de GH posterior a la resección del somatotropinoma se espera ver aproximadamente a las 2 semanas, mientras que para observar un descenso en los niveles de IGF-1 se requieren de 4 a 6 semanas. Por lo tanto, se recomienda realizar la primera evaluación hormonal postoperatoria 3 meses después de la cirugía y no tomar decisiones mayores respecto a tratamientos subsecuentes, hasta después de 6 meses ⁽¹⁵⁾.

La normalización de los niveles de IGF-1 parece ser el punto de acuerdo para definir curación bioquímica.

El nivel de supresión de GH por glucosa que define curación y que tiene implícito una baja tasa de recurrencia continua siendo muy polémico^(15,16). Mientras algunos autores sostienen que, en presencia de un nivel normal de IGF-1, más del 25% de los pacientes con una GH posterior a una curva de glucosa mayor de 0.14 ng/mL recurre 1 a 7 años después, otros aseveran que el nivel de supresión de GH por glucosa no influye ni la tasa de recurrencia de la enfermedad ni la morbilidad por acromegalia. De manera que considerar como punto de corte para “curación”

bioquímica de acromegalia el nivel de supresión de GH encontrado en sujetos normales no es necesariamente apropiado ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Debido a esto, arbitrariamente en nuestra unidad, se define como indicativo de buen control bioquímico la consecución de un nivel de IGF-1 hasta 2 desviaciones estándar por arriba del promedio para edad y sexo y un nadir de GH postglucosa de 2 ng/mL.

En muchos pacientes acromegálicos el tratamiento farmacológico es la mejor y única opción para el control de su enfermedad. La somatostatina es un péptido que se sintetiza y secreta en varios tejidos dentro y fuera del sistema nervioso central y que hormonalmente es considerado como el “inhibidor universal”. Existen dos formas de somatostatina, la de 14 y la de 28 aminoácidos, ambas igual de afines por las hasta ahora conocidas, 5 isoformas del receptor somatostatinérgico (sstr-1 a 5). El receptor somatostatinérgico pertenece a la familia de receptores heptahélicos asociados a proteínas G, en este caso Gi, por lo que su activación produce inhibición de la adenilato ciclasa y disminución en la generación de AMP cíclico. La octreótida es análogo de la somatostatina de larga acción con alta especificidad para los sstr-2 y 5 ⁽²⁰⁾.

La octreótida tiene una vida media farmacológica de 2 a 3 horas, se administra en forma subcutánea y no tiene el problema de la secreción de rebote que ocurre con la somatostatina nativa; es 45 veces más potente que otros análogos en la inhibición de la secreción de GH. Muchos estudios han demostrado la utilidad de La octreótida subcutánea (100 a 500 µg, 3 veces al día), en el control clínico, bioquímico y tumoral de la acromegalia ^(21,22).

La octreótidaLAR (“long-acting repeatable”), es una preparación que consiste del análogo unido a microesferas de un polímero biodegradable, lo cual permite una liberación bifásica a partir de la administración intramuscular y le confiere una vida media de 28 a 35 días. La octreótida LAR se administra, en la mayoría de los casos, cada 4 semanas a razón de 20 a 40 mg cada vez. Este análogo de depósito fue lanzado en Europa en 1997 y se encuentra disponible en México desde 2003 y su perfil de seguridad es muy parecido al de la octreótida subcutánea.

La eficacia de los análogos de la somatostatina (SA por sus siglas en inglés) en el tratamiento tanto primario como adjunto de la acromegalia ha sido consistentemente demostrada⁽²²⁾. En ambos escenarios, el porcentaje de pacientes que logran disminuir la GH basal a < 2.5 ng/mL varía entre 40 y 70%, mientras que la normalización de IGF-1 se alcanza en aproximadamente 50%; ambos criterios (GH < 2.5 ng/mL y normalización de IGF-1) se logran entre el 30 y 60% de los casos tratados. Mientras que los SA inhiben la secreción de GH debido fundamentalmente a su interacción con el sstr-2, la interacción con el sstr-5 tiene como consecuencia la detención en el ciclo celular y la inducción de apoptosis, lo cual se traduce clínicamente como una reducción en el tamaño tumoral. El tratamiento con SA produce una reducción significativa en el tamaño tumoral ($> 20\%$) en aproximadamente 70% de los adenomas productores de GH^(22,23). Los defensores del tratamiento médico preoperatorio con análogos de la somatostatina arguyen que al normalizar el eje somatotrópico, se disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares y respiratorias, sin embargo eleva en forma considerable el costo⁽²⁴⁾.

La estrategia de tratar médicamente a estos pacientes en forma indefinida es cada vez más usada en otros lugares del mundo, sin embargo, aún en países como el nuestro es necesario individualizar cada caso, tomando en cuenta los recursos con los que cuentan tanto el paciente como la institución donde se trata. Aunque su farmacocinética y farmacodinámica indican que la frecuencia de administración ideal del La octreótidaLAR es de cada 4 semanas, estudios recientes han demostrado que en varios pacientes se puede lograr un control satisfactorio de los niveles de GH e IGF-I con intervalos de administración de cada 6, 8 e incluso 10 semanas⁽²⁵⁻²⁷⁾ reduciendo de esta forma costos a las instituciones de salud.

Es importante tener en cuenta los efectos adversos que los SA producen así como el alto costo que implica tratar a los pacientes con estos medicamentos. Los efectos adversos más frecuentes son la formación de cálculos en vesícula, bradicardia y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos por lo que se debe de vigilar a los pacientes siempre que se les esté administrando el medicamento.

El potencial de suspender el medicamento en algunos pacientes se traduce, obviamente, en una reducción sustancial en costos, sin embargo no existen estudios en donde se describan las características clínicas, bioquímicas y epidemiológicas de pacientes en los que se pudiera llegar a quitar por completo el tratamiento con SA. Existen estudios en otros tumores como el de Colao⁽²⁸⁾ y Dekkers⁽²⁹⁾ en los que se ha seguido a pacientes con macro y microprolactinomas en los que se les retira el medicamento para ver su comportamiento bioquímico, sin embargo, no existen estudios similares en pacientes acromegálicos.

Seguimiento y monitorización.

Actualmente, se recomienda que 3 meses después de la cirugía se realice una curva de tolerancia a la glucosa (75 g) con determinación de GH, y niveles de IGF-I. Si la IGF-I, ajustada para edad y sexo es normal y la GH suprime a menos de 0.5 ng/mL (ensayo ultrasensible), el paciente se considera en remisión; 6 meses después de la cirugía se realiza RMN para constatar la ausencia de remanente tumoral. A los pacientes en remisión se les da seguimiento de manera trimestral con niveles de GH e IGF-1 en la clínica de Acromegalia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI y no se les realizan RMN seriadas, a menos de que existan datos clínicos de compresión quiasmática o los estudios bioquímicos revelen nuevamente actividad hormonal.

Si durante el seguimiento, la IGF-I ajustada para edad y sexo persiste elevada y la GH después de carga de glucosa no suprime adecuadamente, se considera que el paciente está bioquímicamente activo. Es importante enfatizar que los pacientes con actividad bioquímica leve, ya sea con elevaciones menores de IGF-1 y/o GH que suprime a < 1 ng/mL pero no alcanza el nadir observado en gente normal, no requieren tratamiento, a menos que exista actividad clínica evidente.

Es importante mencionar que entre el 10 y el 15% de los pacientes con acromegalia muestran datos bioquímicos discordantes después de la cirugía, es decir, que sólo una de las hormonas (GH o IGF-I) se encuentran en niveles de curación mientras que la otra hormona está elevada. En estos casos se recomienda observar al

paciente y revalorar el caso bioquímicamente 6 meses posteriores a la cirugía, particularmente cuando la persona está asintomática y no hay evidencia de tumor en la RMN. Si la discordancia bioquímica persiste y el paciente muestra síntomas o comorbilidades se recomienda iniciar tratamiento; si por otra parte, la discordancia persiste pero la persona continua asintomática y no hay co-morbilidades agregadas, se recomienda observar.

Terapias coadyuvantes.

Un buen número de pacientes, quizás el 40 ó 50%, requiere de alguna forma complementaria de tratamiento además de la cirugía transesfenoidal y el tratamiento médico. La radioterapia está indicada en pacientes con tumores que han recurrido o persistido después del tratamiento quirúrgico y que además tengan resistencia, intolerancia o falta de acceso al recurso del tratamiento farmacológico. La indicación más clara es lograr el control del crecimiento del tumor cuando otras medidas como la cirugía o el tratamiento medico, no han alcanzado ese objetivo o no están disponibles.

El problema fundamental de la radioterapia es que es poco accesible y que los niveles de GH e IGF-I tardan por lo menos 2 años y en ocasiones más de 5 años en descender a límites normales. La severidad bioquímica de la acromegalia es determinante en el éxito terapéutico de la radioterapia; aquellos pacientes con niveles de GH basal mayores de 10 ng/mL tienen pocas probabilidades de lograr un control bioquímico a largo plazo ⁽³⁰⁾. Otra desventaja, es que existe el potencial

riesgo de dañar el nervio óptico si no se realiza en un centro especializado y que después de 10 años la mayoría de los pacientes muestra evidencia de deficiencia de por lo menos 2 hormonas hipofisarias y requieren del reemplazo correspondiente.

Así mismo, existen otros medicamentos que se pueden utilizar como tratamiento coadyuvante en acromegalia tales como la cabergolina y la bromocriptina (agonistas dopaminérgicos). La experiencia con la cabergolina es mejor a la reportada con bromocriptina (normalización de IGF-I en el 30 al 50% de los casos). Anteriormente se pensaba que los pacientes con tumores co-secretorios de GH y Prolactina (PRL) tenían mejores probabilidades de responder a cabergolina, sin embargo, en la actualidad se sabe que la respuesta a agonistas dopaminérgicos no tiene relación con los niveles de PRL. El pegvisomant es un mutante de GH, que impide la dimerización funcional del receptor de GH y por lo tanto, la generación de IGF-I. Entre el 95% y el 100% de los pacientes tratados con pegvisomant logran normalizar sus concentraciones de IGF-I y mejoran clínicamente en forma sustancial ⁽²⁾. El inconveniente principal es su elevado costo.

Otros medicamentos tales como el lanreotido y pasireotido, aun se encuentran en investigación.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características bioquímicas, imagenológicas y clínicas de los pacientes con acromegalia en los que se puede suspender el tratamiento con base en La octreótida LAR sin que presenten datos de reactivación durante los primeros cuatro meses de seguimiento?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen guías para el inicio de tratamiento con La octreótida LAR en pacientes acromegálicos, sin embargo no hay estudios que describan en qué tipo de pacientes, según sus características bioquímicas, imagenológicas y clínicas se podría suspender el tratamiento sin que esto implique un mayor riesgo de recidiva al paciente.

Así mismo, el alto costo del medicamento y sus potenciales efectos adversos, obligan a investigar la posibilidad de suspenderlo en un subgrupo específico de pacientes con bajo riesgo de recidiva.

JUSTIFICACIÓN

El servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de CMNSXXI da seguimiento a más de 450 pacientes en una clínica especializada para pacientes con Acromegalia, en donde se evalúa de manera periódica el estado clínico, bioquímico e imagenológico de los pacientes y se hacen las referencias necesarias para el manejo

integral de los pacientes. El costo de La octreótida LAR es muy elevado y actualmente se aplican más de 100 dosis por mes lo que implica una carga económica importante para los sistemas de salud, la cual potencialmente podría extenderse hasta el fallecimiento de los pacientes, sin contar el elevado riesgo de efectos adversos derivados del medicamento.

HIPÓTESIS

Los pacientes en los que se pudiera suspender el tratamiento con La octreótida LAR son aquellos en los que el remanente detectado mediante RMN es más pequeño y tienen los niveles más bajos de GH nadir e IGF-1.

OBJETIVOS GENERALES

Comparar las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas entre los pacientes acromegálicos con y sin reactivación posterior a la suspensión de La octreótida LAR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Estudio piloto.

Universo.

Pacientes postoperados con diagnóstico de Acromegalia con bajo riesgo de recidiva que estuvieran recibiendo tratamiento con La octreótida LAR en intervalos mayores de 8 semanas.

Población de trabajo.

Pacientes postoperados de Acromegalia sin datos de actividad bioquímica y tumores pequeños (menores de 8 mm en su diámetro máximo) que estuvieran recibiendo tratamiento con La octreótida LAR en intervalos mayores de 8 semanas, del servicio de Endocrinología del HE CMN Siglo XXI.

Tamaño de la muestra.

Debido a que no existe literatura relacionada al planteamiento del problema, no se pudo realizar un cálculo de muestra. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos a partir del cual se intentará calcular una muestra para futuras investigaciones.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de cualquier género.
- Mayores de 16 años de edad al momento de la evaluación inicial.
- Pacientes con Acromegalia tratados quirúrgicamente, que cumplieran todos los criterios de curación que se mencionan a continuación:
 - Asintomáticos
 - GH nadir < 2 ng/mL
 - IGF-1 index < 1.2
- Que hubieran recibido La octreótida LAR de manera ininterrumpida por un periodo mayor a 2 años.
- Que tuvieran un intervalo entre dosis mayor a 8 semanas.
- Que no hubieran recibido radioterapia.
- Que contaran con un expediente clínico e imagenológico completo.
- Que contaran con carta de consentimiento informado firmada.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que no aceptaran participar en el estudio
- Pacientes en los que se evidenciara remanente tumoral > 8 mm en su eje mayor.
- Que hubieran recibido La octreótida LAR por un periodo menor a 2 años o con interrupciones en los últimos 2 años.
- Que tuvieran un intervalo entre dosis menor a 8 semanas.
- Que hubieran recibido radioterapia
- Pacientes con IGF-1 index > 1.2

- Pacientes con GH nadir > 2 ng/mL
- Que no contaran con un expediente clínico e imagenológico completo.
- Que no contaran con carta de consentimiento informado firmada.

Criterios de eliminación.

- Pacientes con datos clínicos de crecimiento tumoral o evidencia imagenológica de crecimiento tumoral.
- Pacientes cuyos expedientes no tuvieran información necesaria para la recolección de datos.
- Pacientes que no acudieran a las citas de seguimiento
- Pacientes que retiraran su consentimiento informado para el estudio.

VARIABLE DEPENDIENTE

- **Reactivación de Acromegalia**
 - Tipo de variable: Cualitativa
 - Escala de medición: Nominal Dicotómica
 - Unidad de medición: Si/No
 - Definición conceptual: Datos bioquímicos o imagenológicos de recidiva tumoral.
 - Definición operacional: Evidencia mediante RMN de tumor > 8 mm a los 4 meses de seguimiento, IGF index >1.2 o GH > 2 ng/mL en cualquier momento durante los 4 meses de seguimiento.

VARIABLE INDEPENDIENTE

➤ **Tamaño tumoral máximo**

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición: mm.
- Definición conceptual y operacional: diámetro máximo del tumor medido en una resonancia magnética en T1 con foco en hipófisis en la que se pueda apreciar al tumor en los planos coronal, sagital y transversal.

➤ **IGF index**

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición: n/a
- Definición conceptual: la razón de el IGF-1 reportado del paciente entre el valor normal para la edad y sexo de IGF-1.
- Definición operacional: Normal < 1.2

➤ **GH nadir**

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición: ng/mL.
- Definición conceptual y operacional: La GH más baja medida en la curva de tolerancia a la glucosa de 2 hrs.

OTRAS VARIABLES DE INTERÉS

➤ **Edad**

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición: Años
- Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
- Definición operacional: Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio.

➤ **Sexo**

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: nominal
- Unidad de medición: Masculino/Femenino
- Definición conceptual y operacional: Sexo de asignación al nacimiento

➤ **Tiempo del tratamiento con octreótida LAR**

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición: Años
- Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del inicio de tratamiento con Octreótida LAR de un individuo

- Definición operacional: Número de años cumplidos desde la fecha de inicio de tratamiento hasta el momento del estudio sin interrupciones del mismo registradas en el expediente.

➤ **Síntomas clínicos**

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: nominal
- Unidad de medición:
 - Asintomático
 - Cefalea
 - Dolor articular
 - Parestesias
 - Hiperhidrosis
 - Crecimiento acral
- Definición conceptual: presencia de signos o síntomas característicos de acromegalia.
- Definición operacional: Al momento de la inclusión de los pacientes, éstos deben estar asintomáticos. Durante el seguimiento, los datos clínicos se evaluarán mensualmente y al momento de la terminación del estudio. La reaparición o exacerbación de cualquiera de estos signos será considerado como dato asociado a una recidiva, en el contexto de una reactivación bioquímica.

➤ **Patologías concomitantes**

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: nominal
- Unidad de medición:
 - Ninguna
 - Alteración del metabolismo de carbohidratos
 - Hipertensión arterial
 - Dislipidemia
 - Hipopituitarismo
- Definición conceptual: presencia de una o más de las patologías mencionadas antes o durante el periodo del estudio.
- Definición operacional: Presencia de cualquiera de las patologías asociadas a un exceso de hormona de crecimiento antes del inicio del estudio o durante la realización del mismo.

➤ **Medicamentos concomitantes**

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: nominal
- Unidad de medición:
 - Ninguno
 - Hipoglucemiantes orales y/o insulina subcutánea
 - Antihipertensivos
 - Hipolipemiantes
 - Hormonales

- Definición conceptual: uso de medicamentos para el control de una o más de las patologías concomitantes, antes o durante el periodo del estudio.
- Definición operacional: uso de medicamentos para el control de una o más de las patologías concomitantes asociadas al exceso de GH e IGF-I, antes o durante el periodo del estudio.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se seleccionaron a los pacientes postoperados de la clínica de acromegalia del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” que cumplieran con los criterios de inclusión. Se les solicitó que firmaran una carta de consentimiento informado cuando acudían a consulta en la clínica de Acromegalia antes de realizar el estudio.

Se revisaron los expedientes clínicos para la obtención de los datos clínicos, hormonales y de imagen (RMN) basales, documentando los diámetros tumorales basales, GH en una curva de glucosa e IGF index basales.

Se citó cada mes a los pacientes para toma de una GH basal e IGF-1. Al cuarto mes se realizó una RMN de control y curva de glucosa de 2 hrs para medir GH nadir.

Se evaluaron los resultados de laboratorio mensualmente, para determinar si había reactivación de la enfermedad. Los pacientes que tuvieron reactivación durante el seguimiento, reiniciaron La octreótida LAR a la última dosis reportada en su expediente.

Todos los pacientes reiniciaron La octreótida LAR a la última dosis reportada en su expediente al término del estudio. Los pacientes continuaron los tratamientos adicionales indicados para patologías concomitantes como diabetes mellitus, hipertensión arterial, sustitución de déficits hormonales, etc, durante todo el tiempo del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para las variables de interés. Dependiendo de la distribución de los resultados se empleó estadística paramétrica o no paramétrica para comparar los resultados en cuanto a las variables dependientes.

Se utilizó la prueba de T student o U. Man Whitney para las variables cuantitativas y prueba de χ^2 o exacta de Fisher para las variables cualitativas.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio implicó una modificación del protocolo habitual del tratamiento de los pacientes con Acromegalia tratados con octreótida LAR, por lo que se consideró un estudio con riesgo mayor al mínimo.

Se solicitó carta de consentimiento informado y se les explicó a los pacientes de los riesgos e implicaciones de su participación en el estudio. (Ver anexo 2)

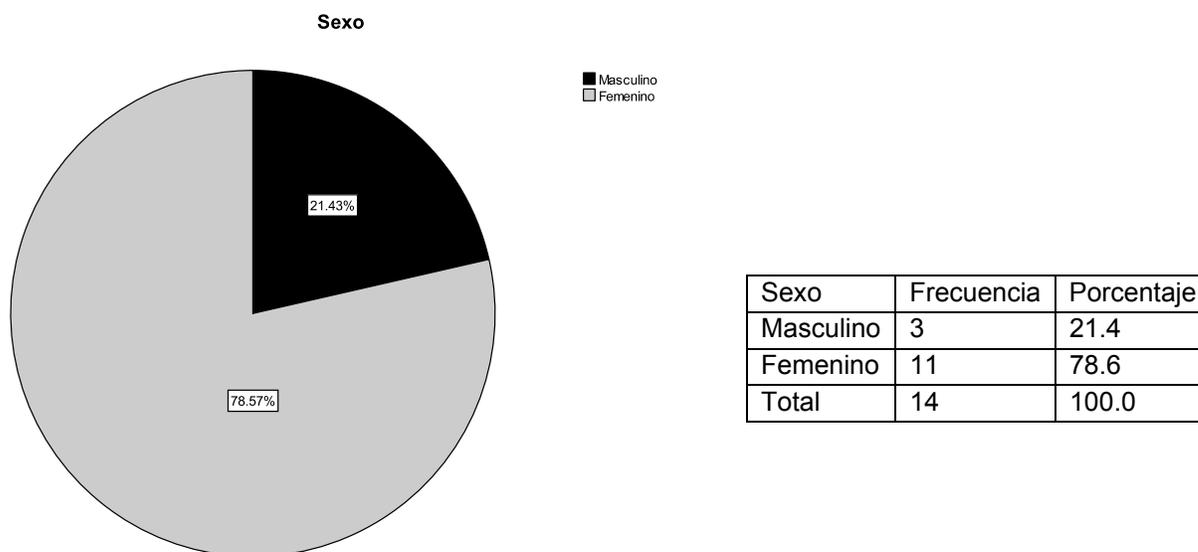
Debido al potencial riesgo de reactivación de la enfermedad durante la suspensión del tratamiento con La octreótida LAR se evaluó mensualmente a los pacientes para reducir la posibilidad de complicaciones derivadas del estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2009	2010						
Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Revisión de la literatura							
Redacción del protocolo							
Revisión del protocolo							
Inclusión de pacientes y recolección de datos							
Análisis de resultados							
Redacción de tesis							
Revisión final							

RESULTADOS.

Durante el periodo del estudio se analizaron un total de 450 expedientes de pacientes activos de los cuales solamente 14 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 56 años (con rangos de 25 a 65 años) y la mediana del tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico de la acromegalia y el inicio del tratamiento con La octreótida LAR fue de 1.5 años (con rangos de 0 a 15 años). Del total de pacientes (gráfica 1), el 78.6% fueron del género femenino mientras que el 21.4% fueron del género masculino.



Gráfica 1. Relación del porcentaje de hombres y mujeres que ingresaron al estudio.

Todos los pacientes cumplieron un mínimo de dos años en tratamiento con octreótida LAR al momento de iniciar el estudio. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 5 años (rangos de 3 a 6 años). Así mismo, los pacientes analizados debían tener un diámetro tumoral menor o igual a 8 mm en su diámetro máximo al momento del ingreso, por lo que se consideraron microadenomas. Únicamente 3 de 14 pacientes

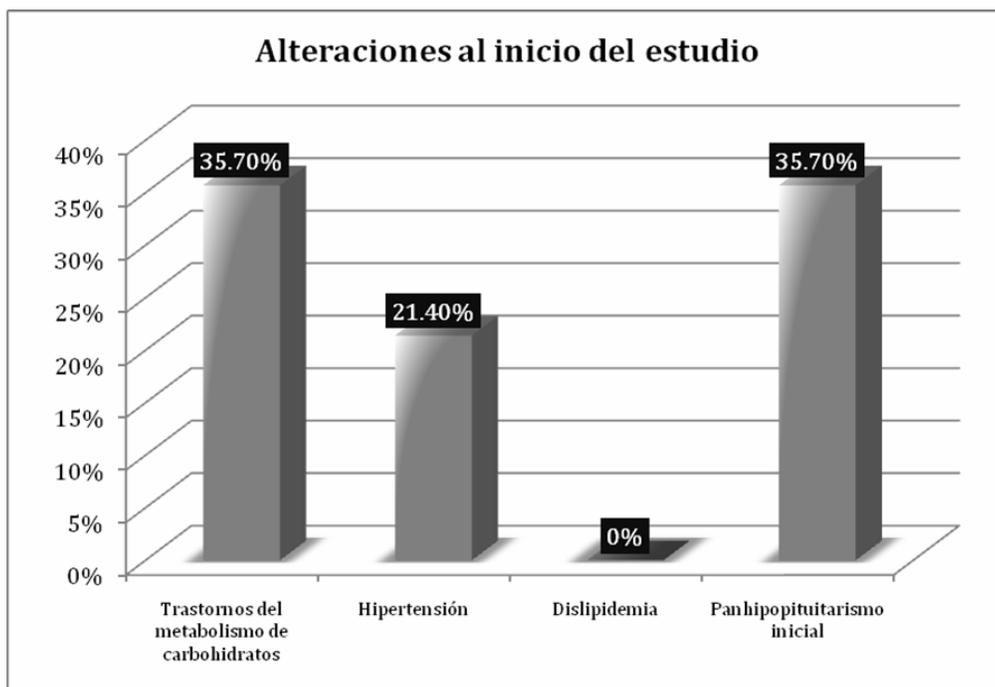
(21.4%) tuvieron tumor visible al momento del diagnóstico, siendo el de mayor diámetro de 8mm, con una mediana de 2.25 mm³ (rangos de 0.6 a 16.8 mm³), calculado mediante la fórmula de DiChiro y Nelson ⁽³¹⁾. Los 11 pacientes restantes no tuvieron tumor aparente por resonancia magnética.

Todos los pacientes incluidos en el estudio se encontraban con aplicación de 20 mg de octreótida LAR y con espaciamiento entre cada dosis en semanas con una media de 10.29 ± 1.33 con rangos de 8 a 12 semanas.

Otro de los parámetros analizados como parte de la progresión de la acromegalia fue el diámetro anular de la mano no dominante. En este rubro, los hombres tuvieron un diámetro anular de la mano no dominante de 11.67 ± 1.04 (unidades americanas) y las mujeres de 10.59 ± 1.16 (unidades americanas) con una media de 10.82 ± 1.18 (con rangos de 8.5 a 12.5 unidades americanas). No hubo cambios en el diámetro anular desde el inicio del tratamiento hasta el final del estudio en ninguno de los pacientes.

Un gran porcentaje de los pacientes acromegálicos presentan alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, trastornos hipertensivos y dislipidémicos como parte del espectro de la enfermedad, debido a la fisiopatología de la misma. En nuestra población, cinco pacientes presentaban trastornos del metabolismo de los carbohidratos (35.7%), tres pacientes eran hipertensos (21.4%) y ninguno presentaba alteraciones en el metabolismo de lípidos al inicio del estudio (ver gráfica 2). De estos, dos pacientes utilizaban medicamentos para el control de los niveles de

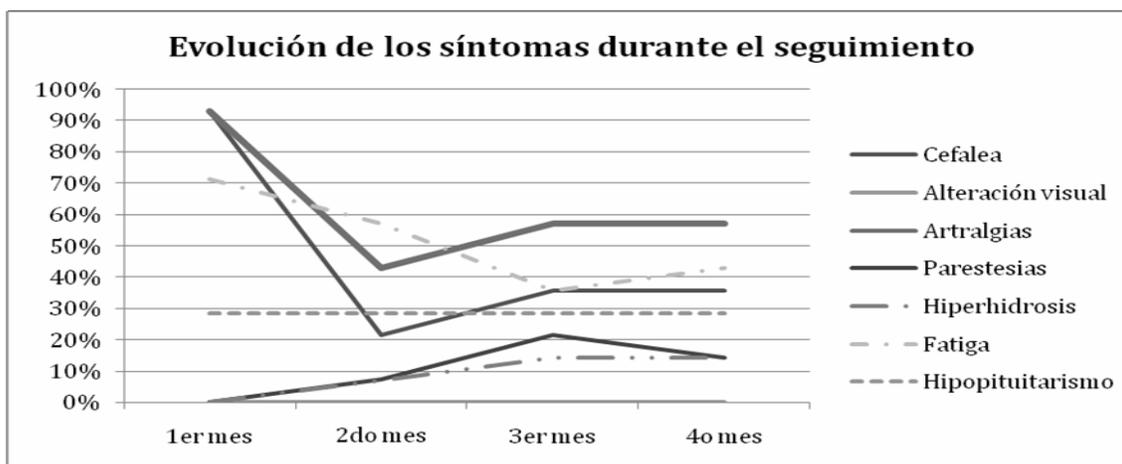
glucosa y dos utilizaban antihipertensivos. En cuanto a los trastornos del metabolismo de carbohidratos, hipertensión y dislipidemia, los pacientes no cambiaron su estatus al final del tratamiento: los que no tenían alteraciones permanecieron asintomáticos y los que sí las tenían no empeoraron ni mejoraron su control.



Gráfica 2. Porcentaje de los distintos trastornos presentes en la población estudiada al inicio del estudio.

Es frecuente que los pacientes acromegálicos presenten algún déficit hormonal de tipo central concomitante al exceso de hormona de crecimiento. En nuestra población, cinco pacientes (35.7%) presentaban panhipopituitarismo mientras que uno presentaba hipogonadismo aislado y dos hipotiroidismo aislado, todos con sustitución hormonal. Esto persistió sin cambios a lo largo del estudio.

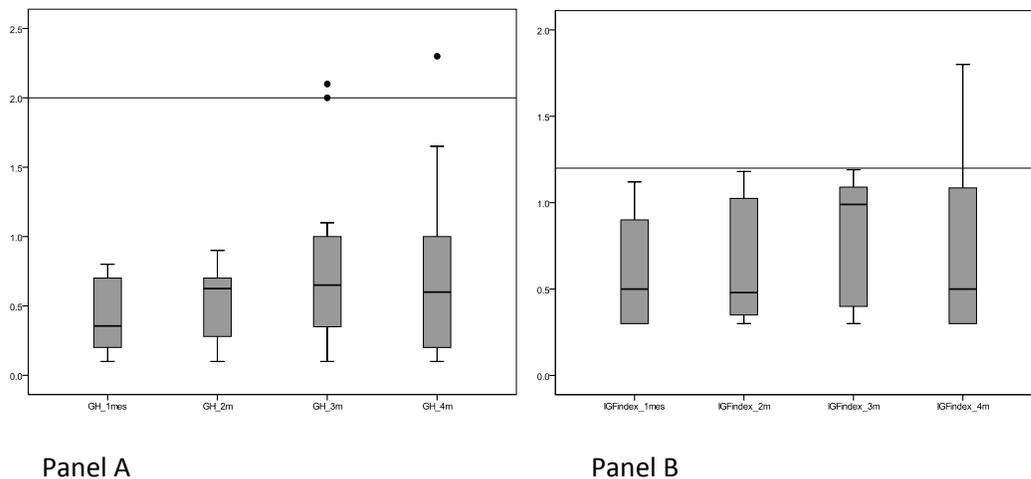
Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea, artralgias y fatiga en ese orden de importancia y los cambios en la evolución de los mismos, se presentaron dentro de los primeros dos meses posterior a la suspensión de la octreótida LAR, como se aprecia en la gráfica anexa (gráfica 3). Llama la atención que ninguno de los pacientes presentó alteraciones visuales durante el transcurso del estudio. Esto probablemente debido a que la mayoría de los pacientes no tenían evidencia de masa tumoral mediante resonancia y a que en los tres pacientes en donde se evidenció la presencia de tumor residual por resonancia, el quiasma óptico se encontraba respetado.



Gráfica 3. Evolución de los distintos síntomas durante los 4 meses del estudio.

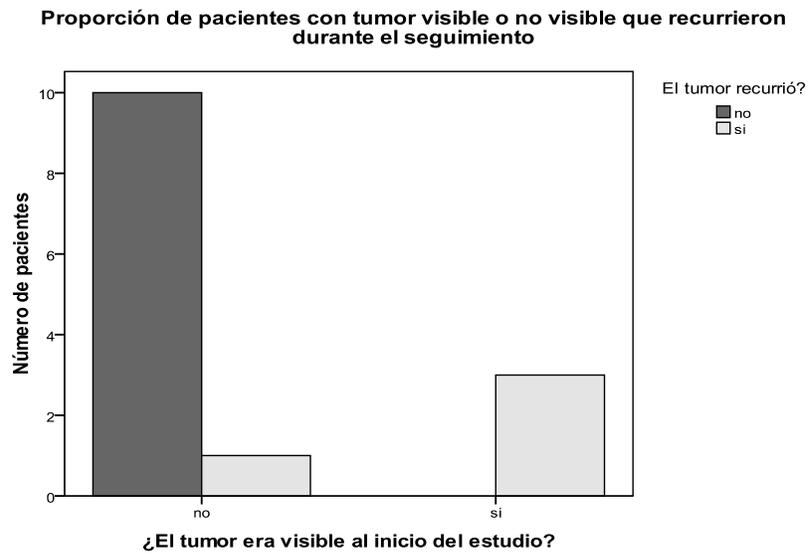
En cuanto a los niveles hormonales se aprecia que tanto la GH (con medianas de .355 a .650) como el IGF-1 index (con medianas de .500 a 1.08), tienden a mantenerse por debajo de los límites establecidos para el estudio (ver gráfica 4). Sin embargo a partir del tercer mes los promedios se empiezan a elevar y aparecen valores elevados que corresponden a los pacientes que se consideraron con reactivación.

A estos pacientes se les aplicó nuevamente su dosis previa de octreótida LAR según las especificaciones del protocolo. El modelo de regresión lineal muestra que ambas hormonas podrían predecir la recurrencia. Al analizar la GH, los niveles más altos de GH al iniciar el estudio predicen recurrencia con una probabilidad mayor (OR 55.5, $p=0.28$ IC 0.03-88134) al igual que el IGF index (OR 2.62, $p=0.67$ IC 0.03-221.48). Aunque no hay significancia estadística, esto puede deberse al pequeño número de pacientes analizados hasta este momento. También se aprecia que el IGF-1 index se eleva de manera más temprana que la GH, por lo que pudiera ser un marcador más sensible de reactivación (panel B).



Gráfica 4. Niveles de GH (Panel A) e IGF-1 index (Panel B) en el grupo completo durante el seguimiento.

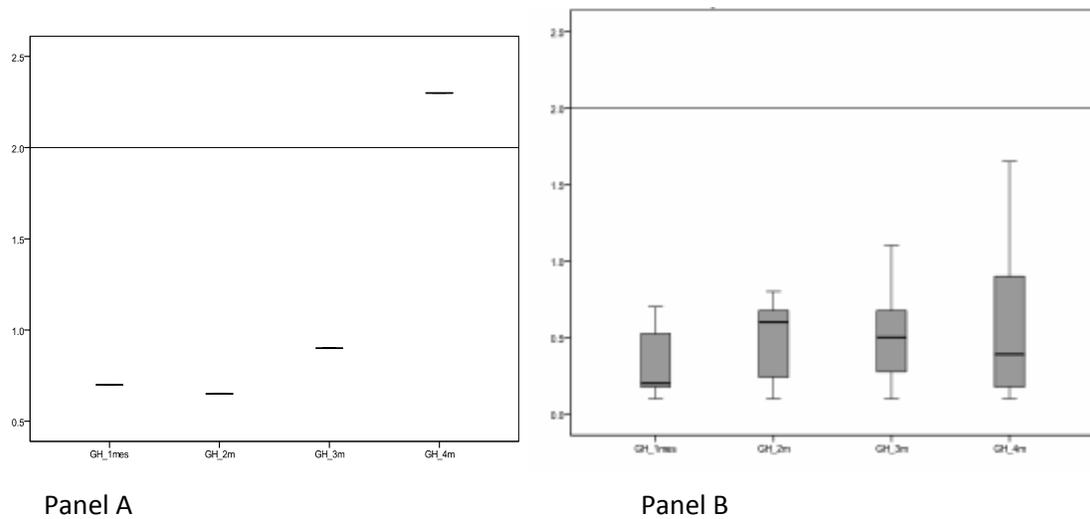
Se dividió a la población total del estudio en dos grupos (gráfica 5): aquellos que presentaban tumor visible desde el momento de su ingreso al protocolo y aquellos que no presentaban tumor. El 100% de los pacientes que tuvieron tumores visibles por RMN al inicio del estudio recurrieron dentro de los 4 meses de seguimiento, mientras que solo 1 paciente (9.09%) de los pacientes sin tumor recurrieron ($p=0.011$) (ver gráfica 5).



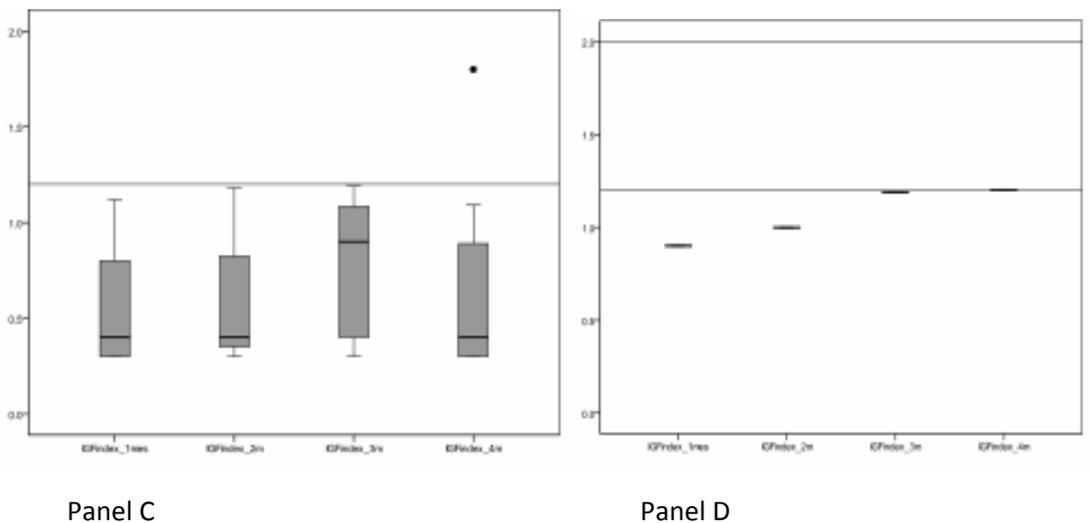
Gráfica 5. . Imagen que muestra la diferencia de proporciones entre los pacientes que tuvieron recurrencia y los que no. Se aprecia que los que tenían tumores visibles al inicio del estudio tuvieron mayor recurrencia que los que no tenían tumor ($p=0.011$).

Se observa que los niveles de GH en el grupo sin tumor se mantuvieron por debajo del límite establecido en el estudio sin un cambio significativo en los niveles a lo largo de los meses (Gráfica 6, panel A). Sin embargo, los niveles de IGF-1 index en el grupo sin tumor tuvieron una tendencia a elevarse a partir del tercer mes siguiendo la tendencia observada en la población total incluida en el estudio (panel B).

En cuanto al patrón de GH e IGF-1 index en el grupo con tumor, a pesar de ser microadenomas, ambos presentaron una tendencia a elevarse a partir del tercer mes (panel C y D), lo cuál podría sugerir que los pacientes con remanentes tumorales podrían tener mayor probabilidad de recurrencia.

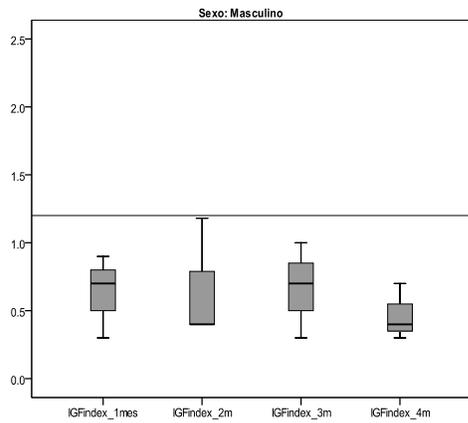


Gráfica 6. Niveles de GH (Panel A) e IGF-1 index (Panel B) en el grupo sin tumor. Niveles de GH (Panel C) e IGF-1 index (Panel D) en el grupo con tumor

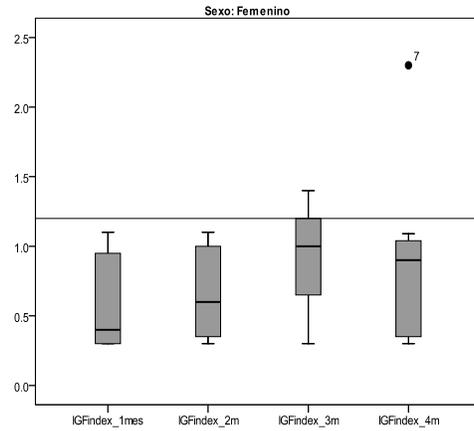


Gráfica 7. Niveles de IGF-1 index en el sexo masculino (Panel A) y femenino (Panel B) a lo largo del estudio.

No hubo una diferencia con respecto al sexo y la probabilidad de recurrencia (33.3% para hombres y 37.5% para mujeres $p=0.84$) Sin embargo en cuanto a los niveles de IGF-1 index (gráfica 7), los niveles más elevados se presentaron en las mujeres a partir del tercer mes (panel B). No hubo una diferencia entre los años de tratamiento previo y la recurrencia al realizar regresión lineal ($p=0.362$)



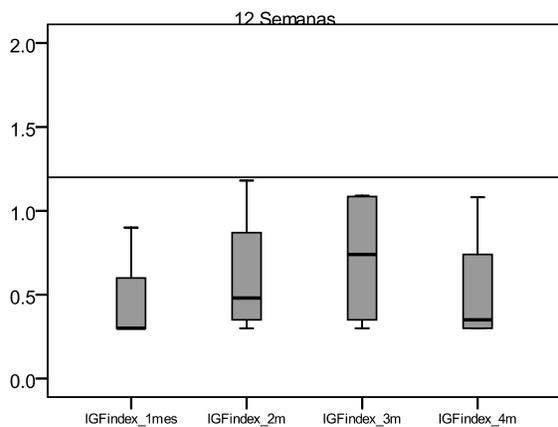
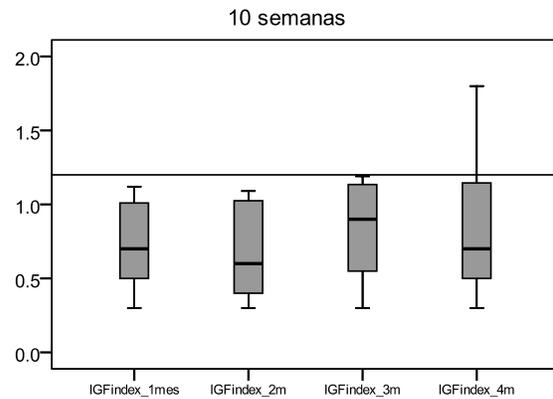
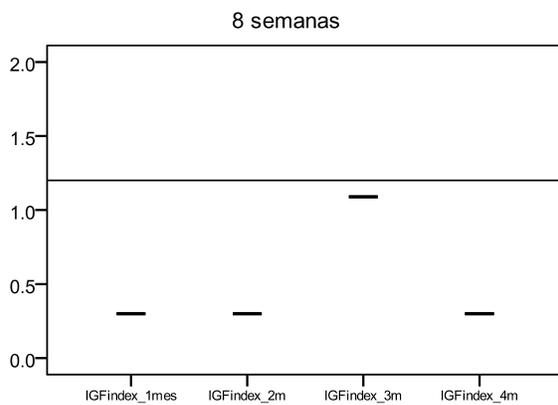
Panel A



Panel B

Gráfica 8. Niveles de IGF-1 index en los distintos subgrupos de pacientes. Pacientes que se aplicaban La octreótida LAR cada 8, 10 y 12 semanas respectivamente previo al inicio del estudio.

Tampoco encontramos una asociación importante entre el número de semanas de espaciamiento previo en cuanto a la dosis de la octreótida LAR al inicio del estudio y su relación con los niveles de IGF-1 index ($p=0.36$, gráfica 8)



DISCUSIÓN.

La octreótida LAR se ha utilizado por varios años dentro del tratamiento de la acromegalia, sin embargo debido a los altos costos de la misma y los efectos adversos, se ha intentado espaciar la frecuencia de aplicación. Debido a que algunos pacientes permanecen controlados con espaciamientos de hasta 2 o 3 meses, se ha sugerido la posibilidad de retirar el tratamiento y continuar con vigilancia periódica. Sin embargo, no existen criterios para determinar en que tipo de pacientes se puede llevar a cabo esta conducta.

Nuestros resultados muestran que los pacientes que no presentan remanente tumoral evidenciado por RMN podrían ser los mejores candidatos para suspender el tratamiento, ya que fueron los únicos con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los OR elevados obtenidos en las regresiones lineales respecto a los niveles de GH e IGF-1 index sugieren que en un número mayor de pacientes, realizar un análisis de regresión multivariado podría proponer un modelo predictivo significativo para la selección de los pacientes con el menor riesgo de recurrencia.

No observamos una asociación en cuanto a la sintomatología con los niveles hormonales y la suspensión del medicamento y la suspensión no afectó el control de las patologías asociadas.

En cuanto a la vigilancia hormonal, el IGF-1 index parece ser un marcador más temprano de reactivación comparado con la GH, y ya que la elevación de hormona es aparente a partir del tercer mes de seguimiento posterior a la suspensión de la octreótida LAR, sería recomendable reevaluar a los pacientes en este punto.

CONCLUSIÓN.

Suspender el tratamiento con La octreótida LAR podría ser factible en algunos casos. Los pacientes que han sido manejados con el análogo por más de dos años, niveles bajos de hormonas y sin tumor residual podrían ser buenos candidatos para hacerlo, sin embargo, se requieren estudios más extensos para determinar los factores que podrían predecir recurrencia en estos pacientes.

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a _____

Por medio del presente, (nombre) _____ acepto participar en el proyecto de investigación, **“Suspensión de La octreótida LAR en pacientes acromegálicos tratados a largo plazo: Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes con y sin recidiva”**, registrado ante el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social con el número _____.

El objetivo de este estudio es identificar el comportamiento bioquímico según el esquema de sandostatina que se me esté aplicando en ese momento, como parte de mi tratamiento habitual. Se me ha explicado que mi participación en la investigación consiste en autorizar que se me realice una medición mensual de IGF-1 (somatostatina) y GH (hormona de crecimiento) por cuatro meses así como una resonancia magnética nuclear, una curva de GH en el 4to mes y que con los resultados obtenidos se forme un banco de datos que podría usarse para investigaciones relacionadas con este estudio.

Declaro que se me ha informado ampliamente que este estudio implica un riesgo para mi salud, el cuál será minimizado mediante una vigilancia estrecha de laboratorios, pero que no implica procedimientos adicionales a los habituales para mi enfermedad.

No hay un beneficio personal inmediato de participar en este estudio, pero el beneficio a largo plazo con los resultados del estudio pueden ser un adelanto científico que mejore el manejo de otros pacientes con esta enfermedad.

Manifiesto que mi participación es voluntaria, sin remuneración económica y entiendo que conservo el derecho de negarme a participar en el estudio, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha asegurado que mis datos serán manejados en forma confidencial en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que en todo momento se respetará mi privacidad.

Nombre y firma del paciente

Investigador

Nombre y firma del testigo

BIBLIOGRAFIA

1. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.* **119**:3189–3202 (2009).
2. Arellano S, Aguilar P, Domínguez B, Espinosa de lo Monteros, A. et al. Segundo Consenso nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, Vol. 15, No. 3 Supl. 1, 2007 pp S7-S16
3. Melmed, S. Medical progress: acromegaly. *N. Engl. J. Med.* **355**:2558–2573 (2006).
4. Molitch, M.E. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **21**:597–614 (1992).
5. Mendoza V, Sosa E, Espinosa de los Monteros AL, Salcedo M, Guinto G, Cheng S, Sandoval C, Mercado M. GSP α mutations in Mexican patients with acromegaly: potential impact on long-term prognosis. *GH & IGF Res* 2005;15: 28-32.
6. Nachtigall, L. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**:2035–2041 (2008).
7. Espinosa de lo Monteros, A. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol* (2006) 64, 245–249.
8. Bidlingmaier M, Strasburger C. Growth hormone assays: current methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007;10: 115-119.
9. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically-discordant disease. *Horm Res* 2004; 2: 293-299.
10. Sata A, Ho K.K. 2007. Growth hormone measurements in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary.* **10**:165–172.
11. Melmed, S. 2009. Guidelines for acromegaly management: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**:1509–1517
12. Kreutzer, J., Vance, M.L., Lopes, M.B., Laws, E.R., Jr. 2001. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:4072–4077.

13. Shimon, I., Cohen, Z.R., Ram, Z., Hadani, M. 2001. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery*. 48:1239–1243; discussion 1244–1235.
14. Ahmed, S. 1999. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 50:561–567.
15. Holdaway IM, Bland M, Gamble G. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European Journal of Endocrinology* (2008) 159 89–95
16. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004, 89: 667–674.
17. Pokrajac, A. 2007. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin. Endocrinol.(Oxf)*.67:65–70
18. Freda, P.U., Post, K.D., Powell, J.S., and Wardlaw, S.L. 1998. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**:3808–3816.
19. Kopchick J. 2002 Growth Hormone Receptor Antagonists: Discovery, Development, and Use in Patients with Acromegaly. *Endocrine Reviews* 23(5):623–646.
20. Bevan, J.S. 2002. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87:4554–4563.
21. Maiza, J.C. 2007. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.67:282–289.
22. A Colao, D Ferone, S Lastoria. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. *JCEM* (1996) 81, 2356-2362.
23. Ben-Shlomo, A. 2009. Constitutive somatostatin receptor activity determines tonic pituitary cell response. *Mol. Endocrinol.* 23:337–348.
24. Carlsen, S.M. 2008. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93:2984–2990.

25. Mercado, M. 2007. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 66:859–868.
26. Biermasz N, Van den Oever N, Frolich M, et al. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 288-295.
27. Turner H, Thornton-Jones V, Wass J. Systematic dose extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients.
28. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia. *N Engl J Med* (2003) 349; 21, 2023-2033.
29. Dekkers O, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of Hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: Systematic Review and Metanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* (2010), 95(1): 43-51.
30. Wass J. Radiotherapy in acromegaly: A protagonist's viewpoint. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 128-131.
31. DiChiro G, Nelson KB (1962) The volume of the sellaturcica. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med*, 87: 989-1008.