

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

SALVADOR ZUBIRAN



**“CARACTERIZACION CLINICA Y BIOQUIMICA DE LOS PACIENTES  
CON ACROMEGALIA INGRESADOS AL INSTITUTO NACIONAL DE  
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN DE 1990 -2011**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:

DRA. CRISTY MARIA SIERRA LOPEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. ALFREDO REZA ALBARRAN

MEXICO D.F. AGOSTO 2011



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.

**CARACTERIZACION CLINICA Y BIOQUIMICA DE LOS PACIENTES CON  
ACROMEGALIA INGRESADOS AL INSTITUTO DE CIENCIAS MEDICAS Y  
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN DESDE 1990 – 2011**

**Dra. Cristy Maria Sierra Lopez**

---

**Dr. Luis F. Uscanga Dominguez**

**JEFE DE ENSEÑANZA**

---

**Dr. Francisco J. Gómez Pérez**

**Profesor Titular Del Curso De Endocrinologia**

**Y Jefe Del Departamento De Endocrinologia.**

---

**Dr. Alfredo Reza Albarran**

**Director de Tesis.**

## **DEDICATORIAS Y/O AGRADECIMIENTOS**

**A Dios,** por permitirme vivir esta experiencia y continuar superándome como persona, intelectualmente, espiritualmente para esta nueva etapa de mi vida.

**A mis Padres y Hermanas:** Gracias por su apoyo y amor incondicional paciencia y provisión , mismos que me han llevado a donde estoy.

**A mi Maestros:** A todos los maestros por compartir sus conocimientos, por su paciencia, apoyo e interés de siempre cultivarnos el arte de la endocrinología y disfrutarla al máximo .

**A mis compañeros:** A cada uno de ellos que han hecho de mi estadia en México una experiencia mucho mas facil y alegre.

**A mis pacientes :** que sin ellos no pudiéramos ser mejores médicos y brindar día a día calidez humana.

## RESUMEN:

**Introducción:** La acromegalia es una enfermedad rara con una prevalencia estimada en 40 casos por millón de habitantes, en la mayoría de los pacientes es producida por un adenoma hipofisiario solo en 5% de los casos es secundaria a secreción ectópica de hormona del crecimiento (GH) o hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) .Esta asociada a un incremento en la mortalidad relacionada con complicaciones cardiovasculares. El tratamiento principal es el quirúrgico siendo el abordaje transesfenoidal el mas frecuente.

**Material y métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en el instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con el diagnóstico de acromegalia y se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos al momento del diagnóstico así como, los resultados de seguimiento después del tratamiento y condición final de la enfermedad de la última cita.

**Resultados:**Se incluyeron 115 pacientes de los cuales 52.2% (60 ) eran mujeres y 47.8% (55) eran hombres con una media de edad al diagnóstico de 41 años , la mayoría eran producidos por macroadenomas hipofisarios 82% (82) el resto eran microadenomas, el signo clínico mas común que llevo al diagnóstico fue crecimiento acral 92% y la comorbilidad asociada mas frecuente fue diabetes mellitus 29.6% . La media de IGF1 index al diagnóstico fue de 2.5 y la media de hormona del crecimiento a las 2 horas post carga de glucosa fue 20.8ng/ml . El tratamiento primario más frecuente fue la cirugía transesfenoidal 72.6% , se conto con el dato de tratamiento secundario en 23% de los pacientes de estos el tratamiento mas frecuente fue la cirugía transesfenoidal 39% seguido por radioterapia 30.4%. El 38.9% de los pacientes están bajo la condición de curados en la última evaluación médica.

**Conclusiones:** Las características generales de los pacientes con acromegalia son muy similares a las descritas en la literatura, La falta de control en el seguimietno de los pacientes depsués del tratamiento puede deberse a la falta de acceso en otras opciones de tratamiento como ser los análogos de somatostatina de acción prolongada. El hecho de que sea un estudio Retrolectivo explica la falta de datos en el expediente de manera que algunos datos puedan estar infraestimados.

## ANTECEDENTES:

La acromegalia es una enfermedad lentamente progresiva caracterizada por un 30 % de incremento de la mortalidad por complicaciones cardiovasculares respiratorias y asociadas a malignidad. La prevalencia estimada de esta enfermedad es 40 casos / millón de habitantes con 3 a 4 casos / millón de habitantes por año. <sup>1</sup>

Este tipo de pacientes han sido sujeto de fascinación por milenios; la primera descripción fue probablemente hecha por el médico y ocultista holandés Johannes Wier su descripción de gigantismo fue publicada en 1567 luego en 1857 W. O. Chalk describió la dislocación de la mandíbula secundaria a macroglosia y fueron seguidos por otras descripciones de casos durante el siglo 19 . aun así el termino acromegalia aun no existía hasta que Pierre Marie definió la enfermedad en 1886 en este tiempo consideraban las manifestaciones clínicas de acromegalia se debían manifestaciones de otras enfermedades . La evidencia del origen hipofisiario de la acromegalia fue descrita por primera vez en el reporte patológico de Hutchinson de una dama francesa conocida como Lady Aama en cuya autopsia encontró una fosa hipofisiaria amplia y describió que el cuerpo hipofisiario estaba agrandado ; El debate acerca de un desorden hipofisiario subyacente como causa de acromegalia continuo en 1900 cuando Harvey Cushing publicó en su libro "El cuerpo Hipofisiario y sus desordenes relacionados" y describió la teoría de que la acromegalia y el gigantismo tenían un origen hipofisiario y al abrir cráneos de pacientes con acromegalia encontró aumento de la glándula hipófisis y fue el primero en postular que la hormona del crecimiento en la hipófisis anterior era la responsable de las manifestaciones de la acromegalia. Sin embargo fue hasta 1944 cuando la hormona del crecimiento fue aislada por Li y Evans y posteriormente hasta 1950 cuando el factor de crecimiento similar a la insulina fue descubierto por Salmon y Daughaday .<sup>2</sup>

La mayoría de los pacientes con acromegalia tienen adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento solo un 5% son producidos por secreción ectópica ya sea de GHRH O GH <sup>3</sup>

En el caso de acromegalia secundaria a adenomas hipofisarios esta se produce cuando las células somatotropas proliferan y subsecretan hormona del crecimiento . El desarrollo y proliferación de las células somatotropas esta ampliamente determinada por un gen llamado Prophet de pit1 ( PROP1) el cual controla el desarrollo embriológico de las células del pit1 así como células gonadotropas .Pit1 se une al promotor en el núcleo celular un paso que lleva al desarrollo y proliferación de las células somatotropas y transcripción de hormona del crecimiento<sup>4</sup>

Una vez traducida la hormona es secretada como una proteína de 191 aminoácidos y una menos abundante de 176 aminoácidos a la circulación de manera pulsátil bajo control hipotalámico.

La acción de la hormona del crecimiento es mediada por el receptor de esta el cual se expresa principalmente en hígado y en cartílago. La hormona del crecimiento activa el receptor de esta el cual se une a JAK2 ambos son fosforilados y tanto activadores de transcripción STAT como transductores de señal se unen a este complejo . Las proteínas de STAT son fosforiladas y translocadas al núcleo donde se inicia la transcripción de proteínas blanco de hormona de crecimiento. <sup>5</sup>

La hormona del crecimiento induce la síntesis de factor de crecimiento similar a la insulina IGF1 y este induce la proliferación e inhibe la apoptosis celular. <sup>6</sup>

La formación de tumores productores de hormona del crecimiento es regulada por factores que influyen la interacción dinámica del desarrollo de células somatotropas. Cambios genéticos en las células somatotropas de los adenomas se desarrollan en una base cromosómica inestable o debido a alteraciones epigenéticas y mutaciones.

La hormona liberadora de hormona del crecimiento hipotalámica y parácrina y la somatostatina así como factores de crecimiento facilitan la expansión de la población de células somatotropas . Ya se ha determinado el origen monoclonal de los adenomas hipofisarios . Por ejemplo una mutación activadora en la subunidad alfa de la proteína G confiere activación constitutiva del AMPc y aumento de la producción de GH en casi 40% de los tumores somatotropos en especial en población caucásica <sup>4,7</sup> .

En México se realizó un estudio en adenomas hipofisarios fueron estudiados 58 pacientes y se buscaron mutaciones en la subunidad alfa de la proteína G ya sea en el codón 201 o 207 y se encontró una prevalencia del 19% muy similar a la presentada en población asiática. <sup>8</sup> . Se ha observado así mismo una pérdida del carácter heterocigoto de los cromosomas 11,13 y 9.

Características clínicas:

Este tipo de adenomas se presenta usualmente en pacientes mayores de 50 años. Los pacientes menores presentan crecimiento más rápido cerca del 25% de los adenomas secretores de GH cosecretan prolactina . Mas del 70% de los tumores somatotropos son macroadenomas al diagnóstico los carcinomas son extremadamente raros y se diagnostican solo si se demuestran metástasis extracraneales . <sup>4</sup>

Los efectos del hipersomatotropismo sobre la función metabólica y el crecimiento de las partes acras y las partes blandas aparecen de manera insidiosa durante años esto representa un retraso en el diagnóstico en promedio de 9 años <sup>7</sup> . Los adenomas somatotropos que aparecen en pacientes jóvenes antes del cierre de los discos epifisarios resulta en un crecimiento acelerado y gigantismo. <sup>4</sup>

En una revisión mundial de varios centenares de pacientes con acromegalia, el 98% presentaba aumento del tamaño de las partes acras y el 70% hiperhidrosis acusada. <sup>9</sup>

Las manifestaciones más características son nariz prominente , labios grandes manos en forma de pala frente abombada y crestas craneales. Hasta la mitad de los pacientes

pueden presentar síntomas articulares de hecho la artropatía se observa en un 70% de los pacientes .Estos trastornos suelen persistir tras la remisión completa, suelen afectarse las articulaciones de la rodilla caderas, hombros, lumbosacras, codos y tobillos. La hiperhidrosis y la piel grasienta son signos precoces que se observan hasta en un 70% de los pacientes. También son frecuentes los acrocordones que en ocasiones son marcadores de la presencia de pólipos adenomatosos del colon .

<b>Características clínicas de acromegalia</b>	
<b>Efectos locales del tumor:</b>	<b>Visceromegalia</b>
Crecimiento hipofisiario	Lengua
Defecto en campos visuales.	Glándula tiroides
Paresia de nervios craneales	Glándula salivales
Cefalea	Hígado
<b>Síntomas Somáticos</b>	Bazo
Crecimiento acral	Riñón
<b>Sistema musculo esquelético:</b>	Próstata.
Gigantismo	<b>Sistema metabólico y endocrino.</b>
Porgnatismo	
Mala oclusión mandibular	<b>Reproducción</b>
Artralgias artritis	Alteraciones menstruales
Síndrome del túnel del carpo	Galactorrea
Acroparestesias	Disminución de la libido
Miopatía proximal	Impotencia
Hipertrofia de huesos frontales	Disminución de SHBG.
<b>Piel y sistema Gastrointestinal:</b>	<b>Neoplasia endocrina múltiple tipo 1</b>
Hiperhidrosis	Hiperparatiroidismo
Textura grasa de la piel	Tumores enteropancreáticos



Acrocordones	<b>Carbohidratos:</b>
Pólipos colónicos	Intolerancia a la glucosa
<b>Sistema cardiovascular</b>	Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	Diabetes Mellitus.
Hipertrofia septal asimétrica	<b>Lípidos:</b>
Cardiomiopatía	Hipertrigliceridemia
Hipertensión	
Insuficiencia cardiaca congestiva	
	<b>Mineral:</b>
<b>Sistema respiratorio</b>	Hiper calciuria, aumento de los niveles de 25 hidrox vitamina D, Hidroxiprolina urinaria.
Alteraciones del sueño	
Apnea obstructiva del sueño	<b>Electrolitos:</b>
Narcolepsia	Niveles bajos de renina
	Aumento de los niveles de aldosterona
	<b>Tiroides</b>
	Disminución de los niveles de TBG
	Bocio.

#### Complicaciones Asociadas:

Los factores importantes que determinan la coexistencia de enfermedades en un paciente incluye niveles de HG antes y después del tratamiento, IGF1, edad del paciente, tamaño del tumor, grado de invasión del tumor y duración de los síntomas antes y después del diagnóstico. <sup>10,11.</sup>

#### Complicaciones cardiovasculares

La característica mas común de la cardiomiopatía por acromegalia es la hipertrofia biventricular concéntrica ( 20% de pacientes normotensos y 90% de pacientes con enfermedad de larga duración) La hipertrofia cardiaca en acromegalia ocurre

principalmente en ausencia de hipertensión pero puede ser agravada en presencia de esta. La hipertrofia inicial al inicio es asociada con aumento en el gasto cardiaco sistólico y luego disfunción diastólica en reposo y posteriormente insuficiencia sistólica en esfuerzo con insuficiencia cardiaca con cardiomiopatía dilatada en sus estadios finales. También pueden presentar valvulopatías y las arritmias están presentes en 40% de los sujetos con acromegalia entre las cuales están latidos ectópicos fibrilación auricular paroxística taquicardia supraventricular bloqueos de rama. No hay un consenso claro de la prevalencia de enfermedad arterial coronaria en estos pacientes ( 3 al 37%) en diferentes series. <sup>1</sup>

La hipertensión arterial es reportada en 30 al 40% de los pacientes y es uno de los factores pronósticos mas importantes que determinan la mortalidad en los pacientes se sabe que se debe a un incremento en el volumen plasmático, disminución en los niveles de péptido natriurético atrial y resistencia a la insulina, apnea del sueño como factores que también aumentan el riesgo de hipertensión. El sitio renal y el mecanismo molecular que explica la expansión de volumen debido a la acción antinatriurética de Hormona de crecimiento aun no esta clara ; un estudio en ratas demostró que hay un aumento en la actividad de la Na K ATPasa y una maduración alterada en los canales epiteliales de sodio ( ENAc) en los túbulos colectores corticales lo que evidencia un incremento en la reabsorción de sodio en la nefrona distal bajo exposición crónica excesiva de la acción de hormona del crecimiento. El hecho de que la hormona del crecimiento controla de manera directa la absorción de sodio esta fundamentada por 1: la estimulación de un transportador transepitelial de sodio inhibido por el antagonista del receptor de hormona del crecimiento pegvisomant; 2: inducción de la expresión del RNAm de ENAc y la identificación de un transductor de señal y activadores de la transcripción 5 que se unen a un elemento de respuesta localizado en el promotor de la expresión del RNAm de ENAc por hormona del crecimiento. <sup>12</sup>

Al momento del diagnóstico de acromegalia se sugiere investigar la morfología y función cardiaca y se debe realizar un electrocardiograma y ecocardiograma .

### Complicaciones Respiratorias

Entre 20 y 80 % de los pacientes con acromegalia llegan a sufrir apnea del sueño . Esta ya se sabe esta a enfermedad cardiaca isquémica arritmias , hipertensión arterial y eventos cerebrovasculares. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con apnea del sueño es de tipo obstructiva debido a un incremento de los tejidos blandos en la naso y orofaringe y otros pasajes de las vías aéreas superiores. EL diagnóstico debe ser confirmado por polisomnografía . La espirometría puede confirmar la sospecha clínica de disfunción respiratoria en algunos pacientes.

## Complicaciones metabólicas

Glucosa alterada en ayunas debido a resistencia a la insulina por hormona del crecimiento se ha reportado en 16 a 46% de los pacientes con acromegalia. La prevalencia de diabetes mellitus es de aproximadamente 22% siendo los principales factores de riesgo la edad el tiempo de evolución de acromegalia, el índice de masa corporal la hipertensión arterial la cual incrementa el riesgo de diabetes en un 2.5%; se cree que el 46% de los pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa son diagnosticados al momento del diagnóstico de acromegalia .<sup>13</sup> En México en un estudio en el que se registraron 257 pacientes con acromegalia desde 1995 al 2009 se investigo la presencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa encontraron una prevalencia de 27.6% de pacientes con glucosas normales , 8.9% con intolerancia a los carbohidratos y 31,9% con diabetes mellitus en este estudio los pacientes eran sujetos mayores y la proporción de mujeres era significativamente mayor .

Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos se asocio con la edad la presencia de macroadenomas y la duración de la enfermedad así como niveles basales de GH > 30I g/dl .L a razón de momios para diabetes mellitus en sujetos con acromegalia es mas de 3 veces que la población general.<sup>14</sup>

Las anormalidades en lípidos mas comúnmente descritas son la hipertrigliceridemia debido a inhibición de la actividad de la lipoprotein lipasa dependiente de la GH, es positivamente correlacionado con las concentraciones de GH , y un incremento pequeño en la concentración de LDL posiblemente como consecuencia de la resistencia a la insulina.

## Complicaciones Neoplásicas

Si el riesgo relativo de cáncer en pacientes con acromegalia difiere de la población general es controversial se cree se debe al efecto trófico de IGF1 en la proliferación de las células epiteliales . En un estudio retrospectivo se estudio una cohorte de 1362 pacientes con acromegalia y la incidencia total de cáncer fue mas baja que la población general; sin embargo la tasa de muerte por cáncer de colon fue mayor que la esperada con una tasa de mortalidad de 2.47%; con un intervalo de confianza 95% de 1.31 a 4.22.<sup>15</sup> Sumado a esto un estudio prospectivo de tamizaje a través de colonoscopias y el riesgo de cáncer de colon en pacientes con acromegalia encontraron que es el doble que la población general.<sup>16</sup>

Se cree que la acromegalia incrementa el riesgo de adenomas de colon en pacientes mayores de 50 años . El tamaño de los pólipos es usualmente mayor que los pacientes sin acromegalia . En acromegalia los adenomas predominan en hombres con una enfermedad mayor de 5 años de evolución, en aquellos con mas de 3 a 5 acrocordones y en el caso de historia familiar positiva para adenomas de colon.

Si bien la acromegalia predispone a hiperplasia prostática benigna no hay evidencia de que las tasas de cáncer de próstata estén incrementadas. Lo mismo ocurre con el cáncer de mama.

#### Complicaciones musculo esqueléticas

Las alteraciones musculo esqueléticas cuentan por la mayor causa de discapacidad y alteración en la calidad de vida en pacientes con acromegalia, mas del 70% de estos tienen crecimiento en las articulaciones y artropatía axial que incluye engrosamiento del cartílago calcificaciones crecimientos de osteofitos y sinovitis. Osteoartritis degenerativa escoliosis, cifosis y fracturas vertebrales las cuales se presentan en pacientes no controlados. <sup>4</sup>

La artropatía puede ser tanto axial como periférica, la rodilla es la articulación mas afectada seguida por la del hombro cadera tobillo codo y articulaciones de la mano. Una de cada una de estas anomalías pueden presentarse en dos tercios de los pacientes La disminución en la densidad ósea parece ser una característica en los pacientes que también presentan hipogonadismo . <sup>1</sup>

#### Complicaciones endocrinas

El bocio es un fenómeno común en pacientes con acromegalia , el ultrasonido revela bocio en un 25 a 92% de los pacientes; en particular bocio multinodular el cual se demuestra en 65% de los pacientes y puede ser toxico en 15% de ellos. Disfunción gonadal e hipogonadismo se encuentra en la mitad de los pacientes es usualmente secundaria a hiperprolactinemia concomitante.

#### Mortalidad

La acromegalia resulta en una elevada tasa de mortalidad de 1.5 a 3 veces la tasa de la población general. Los factores que contribuyen al incremento de la mortalidad entre las personas con acromegalia incluyen la alta prevalencia de hipertensión , diabetes , cardiomiopatía en esta población. Análisis multivariados de determinantes de sobrevivida en estudios a largo plazo indican que los niveles de Gh menores de 2.5ug/l , ser joven, corta duración de la enfermedad y ausencia de hipertensión predicen de manera independiente la sobrevivida a largo plazo. <sup>17</sup>

## Diagnóstico Bioquímico

Los parámetros bioquímicos para el diagnóstico de acromegalia incluyen la medición de hormona de crecimiento y IGF1 . Acromegalia se puede excluir con niveles normales de IGF1 y niveles de hormona del crecimiento al azar menores de 0.3 ug/l cuando es necesario realizar una curva de tolerancia a la glucosa debido a discordancia en los dos parámetros antes mencionados el diagnóstico se debe descartar en caso de que haya una supresión de hormona del crecimiento con método ultrasensible menor de 0.3ug/l este último procedimiento se realiza midiendo los niveles de hormona de crecimiento durante 2 horas después de la ingesta de 75g de glucosa . Varios factores hacen el diagnóstico bioquímico un reto estos incluyen la secreción pulsátil de hormona del crecimiento , la sensibilidad de secreción de la hormona con el sueño y cambios de la hormona con la edad y estado nutricional en los pacientes.<sup>18</sup> La supresión de hormona del crecimiento puede no suprimirse en pacientes con enfermedad hepática , insuficiencia renal, diabetes no controlada, malnutrición o anorexia, en embarazadas o aquellas recibiendo estrógenos.

Test de estimulación con TRH y GnRH no ofrecen ventajas sobre la curva oral de tolerancia a la glucosa y por lo tanto su uso no esta recomendado para el diagnóstico .

Cabe mencionar que las características clínicas de acromegalia se correlacionan de manera muy pobre con los índices de actividad bioquímica.<sup>19</sup>

Imagen hipofisaria.

En mas del 98% de todos los pacientes la acromegalia es causada por adenomas hipofisarios . La imagen de resonancia magnética con administración de material de contraste con gadolinio es el estudio de imagen con mayor sensibilidad para determinar el tamaño y expansión del tumor, los adenomas mayor de 2mm pueden ser visualizados con este método. Al momento del diagnóstico 75% de los adenomas son macroadenomas que usualmente se extienden al seno cavernoso o dorsalmente a la región supraselar.

Tratamiento

Las terapias en acromegalia tienen el objetivo de reducir y controlar el tamaño del tumor inhibir la hipersecreción de hormona del crecimiento y normalizar los niveles de IGF1 . Tres abordajes terapéuticos son el quirúrgico , el tratamiento medico y la radioterapia ; el uso óptimo de estos tratamientos debe ser reducción de la mortalidad en acromegalia comparada con la población general.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para microadenomas intraselares y macroadenomas no invasivos y cuando el tumor causa síntomas de

compresión . En pacientes con microadenomas intraselares la cirugía provee control bioquímico con normalización de IGF1 en 75-95% de los pacientes. Las tasas de control en macroadenomas son de 40-68% de los pacientes. Los tumores menores de 2 cm tienen mejores tasas de éxito . La experiencia del cirujano esta relacionada con el éxito de la cirugía se cree que este debe realizar por lo menos 50 cirugías hipofisarias al año.<sup>20</sup> Los mayores determinantes de resultado de cirugía parecen ser el tamaño del tumor previo a la cirugía los niveles de hormona del crecimiento ; Los niveles preoperatorios de prolactina fueron mucho mayor en pacientes que no tuvieron un resultado satisfactorio después de la cirugía.<sup>21</sup>

Las contraindicaciones de la cirugía son edad avanzada u otras condiciones medicas que pongan en riesgo al paciente ya sea por el procedimiento quirúrgico o por la anestesia general.

En cuanto al abordaje quirúrgico mas del 90% de los pacientes con tratados mediante cirugía transesfenoidal siendo la mayoría de estos abordados por vía endonasal y en ocasiones con un abordaje endoscópico. Este abordaje transnasal / transesfenoidal es mínimamente invasivo y produce menos trauma y discomfort este abordaje se puede extender al piso selar a la fosa frontal y se puede extender inclusive al compartimiento supraselar con eficacia especialmente cuando hay problemas visuales asociados al tumor.

El abordaje transcraneal usualmente involucra craneotomía frontotemporal; el lóbulo frontal es usualmente retraído y el cirujano puede visualizar el nervio óptico el quiasma óptico y la parte superior del tumor y desde ahí es retirado.<sup>22</sup>

En manos experimentadas las complicaciones mayores de la cirugía ( mortalidad, discapacidad visual, meningitis ) ocurren en menos del 1% de los casos.

Otras técnicas como cirugía endoscópica, neuronavegación o estudios de hormona del crecimiento transoperatorios y /o resonancia magnética pueden mejorar el resultado y tasas de complicaciones.

### Tratamiento Médico

El tratamiento farmacológico en acromegalia esta indicado cuando la cirugía no es exitosa y en espera de los efectos de la radioterapia. Los fármacos que disminuyen los niveles de hormona del crecimiento también están indicados cuando la cirugía esta contraindicada o en el caso grandes macroadenomas cuando se sabe que la cirugía no será curativa. Las opciones actuales de tratamiento incluyen agonistas dopaminérgicos, ligandos del receptor de somatostatina y antagonistas del receptor de hormona del crecimiento.

## Antagonistas del receptor de hormona del Crecimiento

El medicamento actualmente disponible es el pegvisomant es un análogo pegilado de hormona del crecimiento con sustitución de 8 aminoácidos en el primer sitio de unión de la hormona del crecimiento y la sustitución de glicina por alanina en la posición 120 resultando en mayor afinidad al receptor de hormona del crecimiento. Pegvisomant es utilizada en pacientes con resistencia o intolerancia a los análogos de somatostatina. Debe ser usada en pacientes que no tienen síntomas compresivos y en aquellos con diabetes resistente. Se utiliza una inyección diaria de 40mg bloquea la generación de IGF1 por hormona del crecimiento en aproximadamente 90% de los pacientes.<sup>4</sup>

Las indicaciones para su uso son :

Pacientes que tienen IGF1 persistentemente elevadas a pesar de otras modalidades terapéuticas a dosis máximas.

Posiblemente como monoterapia o como terapia adjunta con análogos de somatostatina .

Pegvisomant es altamente efectiva en pacientes con acromegalia y mejora de manera significativa la calidad de vida en los pacientes. Algunos aspectos en cuanto a la seguridad del medicamento son seguimiento de las pruebas de función hepática ya que pueden haber anomalías transitorias en estas en un 25% de los pacientes y vigilancia por crecimiento tumoral el cual puede ocurrir en <2% .<sup>20</sup>

## Ligandos del receptor de somatostatina

La acción de la somatostatina esta mediada por 5 subtipos específicos de receptor SST1 al SST5 cada subtipo activa distintos mecanismos de señal y inhiben la adenilato ciclasa. Las células somatotropas expresan especialmente SST2 y SST5 que dan señal a la hipófisis que suprime la secreción de hormona del crecimiento. Mas del 90% de los tumores expresan SST2 y SST5 .

El octreotido y lanreotide son específicos para SST2 y SST5 .

Los usos mas apropiados son :

Como terapia de primera línea cuando se sabe la cirugía no será curativa.

Después de cirugía para mejor control bioquímico

Antes de la cirugía para mejorar las comorbilidades severas que pueden complicar la cirugía.

Para proveer control mientras hace efecto la radioterapia.

Estudios a largo plazo indican que el 70% de los pacientes que reciben análogos de somatostatina tienen niveles menores de 2.5ng/ml y IGF1 normales y el mayor efecto se puede ver a 10 años de iniciado el tratamiento. En poblaciones no seleccionadas los análogos de somatostatina reducen los niveles de a menos de 2.5ng/ml en 34% de los pacientes .

La reducción del tumor en mas del 20% ocurre en 75% de los pacientes con acromegalia.

Los efectos secundarios comunes incluyen distensión y cólicos abdominales los cuales solo ocurren al inicio del tratamiento . también pueden ocurrir colelitiasis que raramente causan colecistitis . han habido pocos casos de pancreatitis .

Los pacientes deben permanecer en la dosis inicial por lo menos 3meses e ir haciendo los ajustes necesarios posteriormente.<sup>20</sup>

#### Terapia combinada

Publicaciones recientes sugieren que los antagonistas del receptor de hormona del crecimiento en combinación con análogos de somatostatina pueden ser útiles para lograr el control bioquímico. Esta combinación puede ser útil en pacientes que son resistentes a otras modalidades terapéuticas , en aquellos que no logran el control bioquímico después de la cirugía o en aquellos que necesitan dosis altas de análogos de somatostatina.

#### Agonistas de dopamina

De los agonistas de dopamina bromocriptina y cabergolina solo esta ultima tiene eficacia en pacientes con acromegalia y esta es limitada; la terapia es efectiva en menos del 10% de los casos.

Cabergolina puede ser útil cuando:

Cuando el paciente prefiere tratamiento vía oral

En aquellos pacientes después de la cirugía especialmente aquellos con niveles elevados de prolactina.

Como terapia adicional a los análogos de somatostatina .

La radiación se debe considerar como terapia de tercera línea ocasionalmente como terapia de segunda línea, e debe considerar en aquellos pacientes que no tienen control del tumor después de la cirugía o después del tratamiento medico.

La radioterapia convencional puede disminuir y normalizar los niveles de hormona del crecimiento y de IGF1 en mas del 60% de los casos con una respuesta máxima a los 10-15 años.



Una alternativa a la radioterapia convencional es aquella con gamma knife o acelerador lineal , las tasas de remisión a 5 años son 29 a 60%. Si la radioterapia es necesaria las características del tumor son importantes en la elección de la técnica ; la radioterapia convencional se indica en aquellos tumores grandes o aquellos que están muy cerca del quiasma óptico mientras que la radioterapia estereotáctica se prefiere en tumores pequeños.

Se ha observado un descenso en los niveles de hormona del crecimiento en 50 a 70% del valor inicial 3 años después de la radiación seguido por una disminución lenta en los siguientes 7 años . Los niveles de IGF1 disminuyen de manera mas lenta solo el 43% tienen niveles normales después de 10 años de seguimiento pudiendo causar discrepancias en los niveles de GH e IGF1.

El hipopituitarismo se observa en mas del 50% de los pacientes después de 5 a 10 años siendo la incidencia similar en ambas técnicas. La radioterapia convencional puede llevar el riesgo de tumores secundarios y eventos cerebrovasculares debido a vasculopatía por radiación .

Definición de cura y monitoreo posterior al tratamiento.

El control de la enfermedad se ha definido como niveles de IGF1 ajustados para edad y niveles de Gh menores de 1ug/l en una medición al azar de hormona del crecimiento utilizando un método ultrasensible.

Los resultados en el tratamiento de acromegalia se pueden clasificar como:

Activa: con hormona del crecimiento (HC) al azar  $> 1\text{ug/l}$  ó HC nadir  $\geq 0.4\text{ug/l}$  después de COTG, IGF1 elevado y clínicamente activo.

Controlada: HC al azar  $< 1\text{ug/l}$  o HC  $\leq 0.4\text{ug/l}$  y niveles de IGF1 normal para la edad y sexo.<sup>24</sup>

Cuando se utiliza un método ultrasensible un valor de HC  $< 0.4\text{ng/ml}$  podría ser consistente con remisión.

Tanto IGF1 y HC deben ser medidos para evaluar la respuesta bioquímica a cualquier tratamiento excepto cuando los pacientes están recibiendo antagonistas de los receptores de HC ya que aquí solo deberá medirse IGF1. La medición de HC después de una COTG se prefiere a una muestra al azar y se debe realizar a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

La IRM se recomienda 3 a 4 meses después de la cirugía así como pacientes recibiendo tratamiento medico esta debe realizarse 3 a 6 meses después de iniciada la terapia medica.

La función hipofisiaria se debe de vigilar después del tratamiento . teniendo en cuenta que después de radioterapia pueden tardar hasta 10 años en que las alteraciones comiencen a aparecer.<sup>20</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La acromegalia representa una enfermedad potencialmente mortal por las complicaciones que esta trae consigo aunado al deterioro en la calidad de vida, debido a que no tenemos un registro de las características de los pacientes con acromegalia en el instituto se decide realizar esta descripción de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia ingresados en el instituto nacional de ciencias medicas y nutrición salvador Zubirán como parte del proyecto Epiacro registro nacional de acromegalia en México.

## JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de acromegalia es de 40 a 60 casos por millón de habitantes , en México no hay un registro oficial de la prevalencia de esta enfermedad. El presente estudio busca caracterizar a los pacientes con acromegalia ingresados en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas Salvador Zubirán en el periodo comprendido de 1990 hasta junio del 2011, determinar las características clínicas complicaciones asociadas, características bioquímicas así como la evolución después del tratamiento brindado , como parte del registro nacional de acromegalia Epiacro.

## OBJETIVO GENERAL:

Evaluar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia ingresados en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas Salvador Zubirán de enero de 1990 hasta junio 2011.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia según sexo en los pacientes con acromegalia.
- Determinar cual es la edad mas frecuente al diagnostico en los pacientes con acromegalia.
- Describir los síntomas asociados mas frecuentes al inicio de la enfermedad.
- Determinar la prevalencia de las principales comorbilidades asociadas a acromegalia.
- Describir las principales características de los adenomas asociados a acromegalia.
- Determinar las características bioquímicas al diagnostico de acromegalia.
- Determinar el tratamiento primario mas frecuente en los pacientes con acromegalia.
- Determinar la respuesta al tratamiento en los pacientes con acromegalia.
- Determinar la evolución de los pacientes con acromegalia.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Se revisaron los expedientes clínicos pacientes ingresados con el diagnóstico de acromegalia desde enero 1990 hasta junio 2011, se obtuvieron datos de laboratorio y gabinete así como evolución de cada uno de los pacientes en caso de que estuvieran disponibles en el expediente.

Se consideraron las siguientes definiciones operacionales:

Caso diagnóstico: paciente con nivel de GH al azar mayor de 0.4 ug/ml y IGF 1 de acorde a la edad y sexo mayor de lo esperado.

Definiciones del estatus del paciente después del tratamiento:

Curado : con GH menor de 1.0ng/ml durante una COTG o 0.3ng/ml por método ultrasensible y IGF 1 normal para sexo y edad y ausencia de tumor en los estudios de IRM.

Activo: Cuando la iGF1 ajustada para la edad y sexo esta elevada y la GH después de carga de glucosa no suprime adecuadamente sumado a remanente tumoral en IRM.

Discordante: aquellos pacientes que logran suprimir hormona del crecimiento a niveles menores de 1ng/ml en presencia de IGF1 elevada , o presencia de IGF1 normal para edad y sexo junto con niveles de hormona del crecimiento elevada.

Los resultados se buscaron expresar en índice de IGF1 tomando como anormal un valor mayor de 1 ajustado para sexo y edad.

## DISEÑO DEL ESTUDIO:

Propósito: Descriptivo

Agente: Procedimiento

Asignación del agente: Observacional

Seguimiento: Transversal

Recolección de datos: Retrolectivo.

Direccionalidad: longitudinal.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.

Se realizó estadística descriptiva de las variables dimensionales así como proporciones y porcentajes en el caso de las variables categóricas, Se calcularon frecuencias, medidas de tendencias central para algunas variables cuando fue necesario.

## RESULTADOS:

### Población:

Desde enero 1990 hasta junio del 2011 se incluyeron 115 pacientes de un total de 150 pacientes. En el análisis un 52.2% (60) eran mujeres y 47.8% (55) eran hombres, cuya edad de presentación al diagnóstico estuvo entre 18 al 76 años, con una edad media al diagnóstico de 41 años  $\pm$  13.3 años; de 97 pacientes en los que se tenía el dato de nivel de escolaridad, la mayoría habían cursado la secundaria 29(30%), seguido por educación primaria 21% (21).

### Etiología.

De 100 pacientes con el dato de resultado de imagen de resonancia magnética, el 82% (82) tenían macroadenoma y 18% (18) tenían microadenomas, el resto de los pacientes (15) fueron diagnosticados en otro centro hospitalario o eran pacientes de recién ingreso en los que estaba pendiente el estudio de imagen. No se encontró diferencia entre la edad ni género y la presencia de micro o macroadenoma.

### Características Clínicas

El signo más común que llevo al diagnóstico fue crecimiento acral referido por el 92.2% de los pacientes seguido por crecimiento de rasgos faciales en un 90.4%, otros síntomas cefalea 36.5% y alteraciones visuales con 20%, alteraciones menstruales en 15.7%, galactorrea 10.4% fatiga 10.4%, artralgias 8.7%.

A la examinación físico el hallazgo más frecuente fue macroglosia 62.6% seguido por prognatismo 50.4% acantosis nigricans 28.3%, separación dentaria 20%, acrocordones 10.4% y bocio 8%, la media de tensión arterial sistólica fue 127.6 y de tensión arterial diastólica 82.3.

### Comorbilidades:

La comorbilidad más frecuente al momento del diagnóstico fue Diabetes mellitus con 29.6% seguida por hipertensión arterial 27.8%, otras comorbilidades fueron intolerancia a los carbohidratos 12.2% y glucosa alterada en ayunas 9.6%; la media de hemoglobina glucosilada en los pacientes con diabetes fue 9.4%.

La dislipidemia más frecuente fue la hipertrigliceridemia con 33.9% de los pacientes seguida por hipoalfalipoproteinemia con 27.8%.

No se encontró relación entre los niveles de IGF1 y hormona del crecimiento y la presencia de diabetes mellitus P: 0.491 y 1.00 respectivamente, ni con la presencia de intolerancia a la glucosa P: 1.61 y ni con los niveles de Hormona del crecimiento P: .485. En el caso de hipertensión arterial si se encontró relación con los niveles de IGF1 P: 0.044 mas no con los niveles de hormona del crecimiento sin embargo al realizar un

ajuste para confusores como diabetes mellitus e intolerancia a los carbohidratos se perdio la significancia.

#### Características Bioquímicas :

La media de IGF1 al diagnóstico fue 777 ng/ml con una media de index de IGF1 de 2.5, la media de hormona del crecimiento al momento del diagnóstico fue 18.6 ng/ml . A los pacientes a los que se le realizo curva de glucosa con medición de hormona del crecimiento la media de GH nadir fue 8.9 y la media de GH a las 2 horas fue 20.48 al diagnóstico. 71% (82) de los pacientes tenían prolactina al momento del diagnóstico de los cuales 23.5% (27) tenían hiperprolactinemia .

De los estudios de gabinete al momento del diagnóstico 66% (77) contaban con electrocardiograma de estos el 19.5% tenían alteraciones en este siendo la más frecuente hipertrofia ventricular izquierda en 50%; de los 33 (28%) pacientes que tenían ecocardiograma al momento del diagnóstico 16.5% tenían una alteración siendo la más frecuente hipertrofia ventricular izquierda en un 50% seguido por cardiopatía dilatada en 33% el resto fueron valvulopatías y otras alteraciones.

Al 36% (39) de los pacientes se les hizo colonoscopia al momento del diagnóstico; en 23% (9) se encontro el hallazgo de pólipos.

Se encontró una relación significativa entre el tamaño del tumor (macroadenoma) y los niveles de IGF1 P: 0.047 , mas no para el valor de GH.

#### Tratamiento:

De los pacientes estudiados el 73% ( 84) requirió tratamiento primario de este la modalidad mas frecuente fue cirugía transesfenoidal 72.6% , de los pacientes que recibieron tratamiento primario el 27% recibió tratamiento secundario siendo el mas frecuente cirugía transesfenoidal 39% seguido por radioterapia 30.4% cirugía transcraneal 17.3% y 13% tratamiento médico. El resto de pacientes no han recibido aun tratamiento primario o no volvieron a la institución de manera que no se tiene el dato. El tamaño del tumor se asocio a la necesidad de 2 o mas tratamientos P: 0.02 \*

De los 77 pacientes en los que se tienen análisis bioquimico para evaluar su respuesta al tratamiento, 38.9% en su ultima consulta están bajo la condición de curados , el 46.7%% activos y el resto 14.2% discordantes ; de estos el 54% tenían IGF1 elevada en presencia de hormona del crecimiento menor de 2.5ng/ml basal o menor de 1ng/ml durante la curva de tolerancia a glucosa; en el 46% se observaron niveles de IGF1 normales ajustados para edad y sexo en presencia de hormona del crecimiento elevada.

El resultado de condición final es similar independientemente de la necesidad de 1 o mas tratamientos.



## DISCUSIÓN

Un mejor entendimiento de las características clínicas y bioquímicas del comportamiento de la acromegalia es de suma importancia con la finalidad de un diagnóstico y tratamiento temprano y debido a que la acromegalia es una enfermedad relativamente rara y trae consigo un aumento en la morbi mortalidad asociada a las complicaciones relacionadas a la enfermedad es de suma importancia que los centros de atención médica inicien un registro de los pacientes con esta enfermedad. Este estudio describe las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia al momento del diagnóstico ingresados en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán dicho estudio forma parte del registro a nivel nacional de pacientes con acromegalia EPIACRO.

La media de edad en pacientes con acromegalia al momento del diagnóstico fue de ( 41 años), la mayoría eran mujeres muy similar a lo encontrado en otros estudios realizados en México.<sup>25,26</sup>

Al igual que otros reportes el crecimiento acral fue el signo mas frecuente al momento del diagnóstico el hecho de que se hayan reportado porcentajes tan bajos de frecuencia en otros síntomas y signos clínicos en relación a otros estudios similares podría deberse a que los datos son producto de una revisión retrospectiva, algunos pacientes fueron diagnosticados en otro centro y no se contaba con la información o no se buscaron de manera intencionada.

La comorbilidad más frecuente al momento del diagnóstico fue diabetes mellitus que se presento en un 29.6% , porcentaje muy similar a lo reportado en la literatura<sup>25, 27</sup> seguida por hipertensión arterial 27.8% porcentaje menor que lo encontrado en la serie de casos reportada por Campos B<sup>25</sup> sin embargo otras series reportan entre el 18 y 60% probablemente durante el seguimiento estas comorbilidades se vayan desarrollando y esto hace que la prevalencia aparente fuera mas baja que la real y no se realizaron monitoreos de 24 horas en estos pacientes de manera que elevaciones transitorias de la presión arterial pudieron pasar inadvertidas.

La dislipidemia mas frecuente fue la hipertrigliceridemia similar a lo reportado por la literatura.<sup>15</sup>

Los pólipos colónicos ( que pueden preceder al desarrollo de cáncer de colon) fueron el hallazgo mas frecuente en los pacientes a quienes se les realizo este estudio y parece estar mas frecuente en pacientes con acromegalia.<sup>27</sup>; Los estudios de colonoscopia no fueron realizados de manera sistemática en todos los pacientes lo que explica la baja prevalencia encontrada.

Los valores de IGF1 y hormona del crecimiento al momento del diagnóstico son muy similares a los encontrados en la serie de 164 mexicanos del CMN siglo XXI .

Un 23.5% de los pacientes tenían hiperprolactinemia al momento del diagnóstico de manera concomitante porcentaje un poco menor a lo reportado por la serie de 106 pacientes reportada por Campos B.<sup>25</sup> y Mercado<sup>19</sup>.

El tratamiento primario mas frecuente fue el quirúrgico y de este el abordaje transfenoidal el mas frecuente 72.6% y el 23 % de los pacientes que recibieron tratamiento primario fueron sometidos a un segundo tratamiento esta cifra pudiera ser mayor sin embargo hay pacientes que después del tratamiento primario no tuvieron mas seguimiento en la institución de manera que no se cuenta con esos datos.

El tratamiento médico fue mínimo en estos pacientes ya que no se dispone de el en el instituto y su costo hace que muchas veces no sea accesible a los pacientes.

En el momento de finalización del seguimiento para la realización del informe del presente estudio 38.9% fueron considerados como curados tomando en cuenta el punto de corte para hormona del crecimiento nadir como 1ng/ml o hormona del crecimiento basal menor de 2.5ng/ml en presencia de valores normales de IGF1 ajustados para edad y sexo, parte de la explicación de la falta de control bioquímico de la enfermedad son las limitantes para tener acceso al tratamiento médico con análogos de somatostatina de liberación prolongada en nuestro centro.

## CONCLUSIONES:

En esta serie de 115 pacientes con el diagnóstico de acromegalia nos demuestra la gran variabilidad en cuanto a las manifestaciones clínicas y bioquímicas que pueden presentar los pacientes con acromegalia al momento del diagnóstico .

Muchos datos fueron similares a los encontrados en otras series por ejemplo la edad de presentación al diagnóstico, la mayor frecuencia en el sexo femenino y el hecho de que la mayoría de los pacientes hayan sido macroadenomas en el momento del diagnóstico. La frecuencia de los síntomas al momento de presentación fue mucho menor debido a que se trató de un estudio retrospectivo muchos de estos datos pudieran ser infraestimados debido a que no se preguntaron de manera intencionada ya sea al diagnóstico o durante el seguimiento, y la presencia de diferencias en cuanto al seguimiento después del tratamiento.

Podemos concluir que se necesita sistematizar mejor la recolección de datos en este tipo de pacientes al momento de hacer el diagnóstico y la historia clínica.

Alrededor del 40% de los pacientes se encuentran controlados por IGF1 y hormona del crecimiento . La falta de acceso a los análogos de somatostatina hacen más difícil el control en el resto de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Massimo S, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary*. 2006; 9: 297-303.
- 2- Mammis A, Anderson J, James K. Early Descriptions of Acromegaly and Gigantism and their Historical evolution as Clinical entities. *Neurosurg Focus*. 2010; 29(4):E1.
- 3- Beatriz M, Lopes S. Growth- Hormone secreting Adenomas : Pathology and Cell Biology. *Neurosurg Focus*. 2010; 29 (4) :E2.
- 4- Shlomo Melmed. Acromegaly. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355: 2558-73.
- 5- Argetsinger L, Campbell GS, Yang X, et al. Identification of jak2 as growth hormone receptor- associated tyrosine Kinasa. *Cell*. 1993; 74: 237-44.
- 6- Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF1. *Trends Endocrinol Metab*. 2001; 12: 48-52.
- 7- Kronenberg H, Shlomo M, Polonsky K, et al. Acromegalia. *Williams Tratado de Endocrinología*. 2009; cap 8 , 11 ed, pag 203-230.
- 8- Mendoza V, Sosa E, Espinosa A, et al. GSP  $\alpha$  mutations in Mexican patients with acromegaly: potential impact on long term prognosis. *Growth Hormone and IGF1 Research*. 2005; 15: 28-32.
- 9- Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992; 21: 597- 614.
- 10- Rasasoorya C. Holdaway I, Wrightson P, et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (oxf)*. 1994; 41: 95-102.
- 11- Holdaway I, Rajasoorya R, Gamble G. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:667-74.
- 12- Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, et al. Epithelial sodium channel Is a key mediator of growth hormone induced sodium retentium in acromegaly. *Endocrinology*. 2008; 149: 3294-3305.
- 13- Sandrine F, Morange I, Petrossians P, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolutions: Data from the french acromegaly registry. *European journal of Endocrinology*. 2011; 164: 877-884.
- 14- Espinosa A, Baldomero G. Vargas G, et al. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary*. DOI 10.1007/s11102-010-0284-x.
- 15- Orme S, McNally R, Cartwright R, et al. Mortality and cáncer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2730-4.
- 16- Renehan A, Shalet S. Acromegaly and colorectal cáncer: risk assessment should be base don population-based studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;87:1909.
- 17- Biermasz N, Pereira A, Smit, et al. Morbidity after long term remission for acromegaly: persisting join related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2731-9.
- 18- Ho K, Veldhuis J, Johnson M, et al, Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1998;81:968-75.
- 19- Mercado M, Espinosa A, Sosa E, et al. Clinical biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Hormone Research*. 2004; 62:293-299.

- 20-Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*,2009;94(5) :1509-1517.
- 21-Kaltsas G, Isidori A, Florakis P, et al. Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab*.2001;86:1645-1652.
- 22-Laws E. Surgery for acromegaly: Evolution of the techniques and outcomes. *Rev Endocr Metab Disord*.2008;9:67-70.
- 23-Gonzalez B, Vargas G, Espinosa A, et al. Efficacy and safety of radiotherapy in acromegaly. *Archives of Medical Research*.2011; 42:48-52.
- 24-Giustina A, Chanson P, Bronstein D, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3141-3148.
- 25-Campos E, Tello T, Joya J, et al. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2010; 18: 78-83.
- 26-Martinez D, Gómez G. Acromegalia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*.2008;46(3):311-314.
- 27-Mestron A, Webb S, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly base don the spanish acromegaly registry. *European journal of endocrinology*.2004;151:439-446