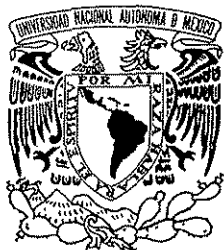


11213 / 16



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

VARIABILIDAD DIAGNÓSTICA EN
ACROMEGALIA

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA
P R E S E N T A :
DR. JOSE LUIS MARIN LEON



MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

José

DR. JOSÉ VALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS

M

DR. MOISÉS MERCADO ATRI
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA,
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Ana Laura Espinosa

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ
MÉDICO DE BASE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
ASESORA DE TESIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.


HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS
3 MAR 2002
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

“Es con el corazón como vemos correctamente, lo esencial es invisible a los ojos”

*Antoine De Saint – Exupéry,
El principito*

“La vida es una comedia para aquellos que piensan y una tragedia para aquellos que sienten”

Horace Walpole

“Tranquilo tus desgracias soportaste, tú, de la suerte el golpe y el halago recibiste con ánimo sereno Encuentre al hombre yo que no sea esclavo de la pasión, y vivirá en mi pecho, junto a mi corazón, como tú vives ”

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Hamlet a su amigo Horacio

DEDICATORIAS

A mis padres, dedico este triunfo con cariño, ustedes me enseñaron los verdaderos valores de la vida, gracias por lo que son y por todo lo que con amor dieron de sí para mi formación

A mi hermana Isabel de manera muy especial, por tu apoyo incondicional base fundamental para culminar esta meta. Por que encuentres el camino correcto en la vida

Para ti mujer que eres y serás siempre una persona muy especial para mí

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A Dios, que representa fortaleza, protección y guía

A todos y cada uno de los maestros, profesionales desinteresados que me ayudaron compartiendo sus conocimientos y contribuyeron a mi formación académica

A mi asesora de tesis Dra Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez, por su confianza y guía para la culminación de este trabajo Y a quien agradezco todas sus atenciones a lo largo de éstos dos últimos años

A mis compañeros y amigos por compartir los momentos de alegría y tristeza de la vida

A los pacientes, fuente inagotable de conocimientos y experiencia

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4

INDICE

	Pág
I. ANTECEDENTES	6
A GENERALIDADES	6
a) Antecedentes históricos	6
b) Epidemiología	7
c) Mortalidad	8
d) Etiopatogenia	8
e) Oncogénesis	9
f) Manifestaciones clínicas	11
g) Diagnostico	14
h) Tratamiento	15
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
A Justificación	21
B Objetivos	22
III. MATERIAL Y MÉTODOS	23
A Descripción del estudio	23
B Tipo de estudio	23
C Universo de trabajo	24
D Selecccion de pacientes	24
E Consideraciones éticas	24
IV RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIONES	29
VII. TABLAS Y GRÁFICAS DE RESULTADOS	30
VIII BIBLIOGRAFIA	33

I ANTECEDENTES

A GENERALIDADES

a) ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La acromegalia es una enfermedad producida por un exceso de hormona de crecimiento (GH) que se caracteriza por un crecimiento exagerado de partes blandas y estructuras óseas. Cuando esto ocurre antes de la fusión de las epífisis el trastorno resultante se denomina gigantismo ¹

Muchos gigantes se han documentado en la historia, legendarios, mitológicos y de la historia universal están referidos en distintas obras literarias. En la Biblia, Goliat (que medía más de 2.7 m), el rey Og (4 metros), y muchos otros, se describen como portadores de facciones y datos clínicos concordantes con trastornos asociados a exceso de GH.

En los últimos dos siglos, han sido identificadas y definidas las características bioquímicas y etiopatogénicas de la enfermedad. En 1864, Andrea Verga dió la primera descripción de las características clínicas de la acromegalia asociada con el hallazgo por necropsia de un adenoma hipofisario. Posteriormente diversos autores reportaron casos con las mismas características. En 1886 el neurólogo francés Pierre Marie, introdujo el término de acromegalia (del griego "akron" extremidades y "mega" grande) ¹

En la década de los 70's muchas hormonas del eje hipotálamo-hipofisis (hormona de crecimiento, factor insulinoide similar a la insulina tipo 1, somatostatina, hormona liberadora de hormona de crecimiento) fueron

caracterizadas. El avance en las determinaciones bioquímicas de varias hormonas ha permitido establecer criterios diagnósticos y terapéuticos, así como la asociación de los niveles séricos de GH en acromegalia con una mortalidad aumentada en relación con la población general.

El tratamiento quirúrgico, surgió en 1892 con Paúl FT. Con el transcurso del tiempo las técnicas quirúrgicas han ido perfeccionándose, llegando a ser en la actualidad un procedimiento seguro y que se constituye como el tratamiento de primera elección ¹.

La radioterapia como procedimiento terapéutico surgió en 1921, estudios posteriores han establecido que produce una disminución moderada y lenta de los niveles de GH con riesgo de disfunción hipotálamo hipofisaria.

Los avances en el tratamiento médico como los análogos de la somatostatina han mostrado resultados esperanzadores con la disminución significativa de los niveles de GH e IGF-1 ¹⁻².

b) EPIDEMIOLOGÍA

La acromegalia es un padecimiento raro, con una prevalencia de 40 – 60 casos por millón de habitantes y una incidencia de 3.3 a 10 casos nuevos por año. Afecta con igual frecuencia a hombres y mujeres y ha sido descrita en muchos grupos raciales. La edad promedio del diagnóstico es entre los 40 y 50 años, aunque puede presentarse a cualquier edad, cuando se origina antes del cierre de las epífisis en los niños, se produce un crecimiento lineal acelerado y se le denomina gigantismo ³.

c) MORTALIDAD.

La acromegalia constituye algo más que una enfermedad deformante. La enfermedad no tratada produce una disminución de la esperanza de vida, con un incremento de la mortalidad entre 2 y 4 veces. Los niveles séricos elevados de IGF-1 así como la duración de los síntomas previos al establecimiento del diagnóstico, la edad avanzada y la presencia de enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión arterial sistémica se han asociado a un aumento en la mortalidad. La disminución de los niveles de GH se traduce en una reducción de la mortalidad, los pacientes con concentraciones de GH menores de 2.5 ng/mL después del tratamiento tienen una mortalidad similar a la de la población general. La mayor causa de muerte entre los pacientes acromegálicos la integra la enfermedad cardiovascular, respiratoria y neoplásica.⁴⁻⁶

d) ETIOPATOGENIA

La acromegalia es una enfermedad que resulta de la síntesis y liberación excesivas de GH. En más del 99% de los casos la secreción excesiva de GH es secundaria a un adenoma de los somatotropos hipofisarios. En algunos casos el adenoma coproduce también prolactina (mamosomatotropos y adenomas mixtos). El carcinoma productor de GH es en extremo raro, así como los casos de adenomas que tienen su origen en tejido hipofisario ectópico, la acromegalia puede pues resultar de la producción eutópica (hipotálamo) o ectópica (tumores neuroendocrinos del páncreas) de hormona liberadora de GH (GHRH)⁷⁻¹¹

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas que constituyen menos del 10% de todos los tumores intracraneales. Se dividen en funcionantes

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

y no funcionantes, los adenomas productores de prolactina son los más comunes, seguidos en frecuencia por los productores de GH, los productores de ACTH o adrenocorticotropina (enfermedad de Cushing) y los de tirotrina o TSH (hipertiroidismo secundario) Los adenomas hipofisarios se clasifican en base a su tamaño, en microadenomas (menores de 1 cm) o macroadenomas (mayores de 1 cm) Los tumores productores de GH constituyen en un 65% macroadenomas, pero gracias a la existencia de técnicas de imagen cada vez con mayor resolución, es posible detectarlos cada vez más en estadio de microadenomas.⁷⁻¹¹

La acromegalia es una enfermedad rara, con una prevalencia de entre 40 y 60 casos por millón de habitantes La importancia de este padecimiento radica en que no sólo produce deformidades somáticas importantes, sino que también resulta en una morbimortalidad cardiovascular y neoplásica mayor a la que presenta la población general

Todos los adenomas hipofisarios en general, y los productores de GH en particular, son neoplasias monoclonales que resultan de la expansión de una misma línea celular Estos tumores son generalmente autónomos, produciendo hipersecreción de hormonas hipofisarias y originan síndromes endocrinos característicos ⁷⁻¹¹

e) ONCOGÉNESIS

Es probable que el desarrollo de los adenomas secretores de GH resulte de la interacción de cambios genéticos (mutaciones con ganancia o pérdida de función), y hormonales Las hormonas hipotalámicas y los factores parácrinos como los factores de crecimiento local así como mutaciones adicionales,

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

probablemente juegan un papel permisivo que promueve un mayor crecimiento celular y determinan el comportamiento clínico del tumor ¹²

Las proteínas G estimuladoras (Gs) son proteínas reguladores de la señal a través de la membrana celular y se encuentran acopladas a receptores de 7 asas transmembrana como el receptor de la GHRH. Estas proteínas heterotriméricas están compuestas por 3 subunidades, α , β y γ , esto activa la adenilato ciclasa que convierte el ATP en AMPc, produciéndose la traducción de la señal hacia el núcleo. La subunidad α , tiene capacidad intrínseca de GTPasa, la cual hidroliza GTP a GDP, lo cual produce que la subunidad α se vuelva a unir al complejo β - γ , finalizando la transmisión de la señal ¹²

En un número variable de tumores productores de GH se han encontrado mutaciones en la proteína G, se trata de mutaciones somáticas puntuales en los exones 8 (posición 201, Arg por Cys o His) y 9 (posición 227, Gln por Arg) del gen de la Gs α produciendo una activación persistente e independiente de GHRH. Esta mutación se presenta con una variabilidad étnica y geográfica, se encuentra en los caucásicos en un 30 a 40%, y 10% en los japoneses con acromegalia. En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se han hallado en el 18.7% de los pacientes.

En forma reciente, se ha aislado el DNAc de un grupo de genes conocidos como genes transformadores de tumores hipofisarios (PTTG). Se ha encontrado sobreexpresión de estos genes en todos los adenomas secretores de GH y PRL y en menor grado en adenomas no funcionantes y tumores secretores de ACTH ¹²⁻¹³

Mutaciones con pérdida de función (genes supresores tumorales)

Los genes supresores de tumores, codifican proteínas que participan en la regulación del ciclo de la división celular. La pérdida de función de estos



genes traduce el desarrollo de neoplasias. La hipótesis del doble golpe de Knudson es aplicable a esta situación.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1) es una alteración autosómica recesiva que se caracteriza por el desarrollo de tumores a nivel de glándulas paratiroides, páncreas y de la adenohipófisis (secretoras de prolactina, GH, no funcionantes o bien secretoras de ACTH). La pérdida de heterocigocidad del cromosoma 11q13 que codifica a la proteína menina desencadena este síndrome.¹²⁻¹³

f) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas que se presentan en la acromegalia se instalan en forma paulatina. Tan lento es el proceso que se calcula que el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el momento en que el paciente acude al médico es de hasta 10 años. Las manifestaciones clínicas de la acromegalia pueden dividirse en dos: aquellas que resultan de los efectos de masa del adenoma hipofisario y las resultantes del exceso de GH. En el primer caso, se destacan la cefalea, alteraciones visuales secundarias a la compresión del quiasma óptico por un macroadenoma. Pueden encontrarse datos de afección de los nervios craneales (III, V ó VII) cuando el tumor invade el seno cavernoso. El hipopituitarismo ocurre solamente con los macroadenomas y se debe a compresión de las células hipofisarias normales vecinas al tumor del tallo hipofisario con obstáculo de las vías de hormonas liberadoras hipotalámicas, el paciente puede entonces manifestar distintos grados clínicos y bioquímicos de hipotiroidismo, hipocortisolismo e hipogonadismo secundarios.¹⁴

Hasta el 30% de los pacientes con acromegalia presentan hiperprolactinemia, por interrupción de la vía dopaminérgica por compresión

tumoral del tallo hipofisario, o por tratarse de un tumor que produzca tanto GH como PRL (adenoma mixto o mammosomatotrofo) ¹⁴

Los síntomas de presentación más frecuentes incluyen las alteraciones menstruales en la mujer, cambios de las extremidades y cefalea. No obstante, un buen número de pacientes (30-40%) es diagnosticado por azar, al acudir al médico por razones no relacionadas con la acromegalia. El acrocrecimiento puede ser tan sutil al inicio que los pacientes o sus familiares no notan los cambios somáticos. Pero eventualmente se torna evidente y en ciertos casos deformante. Otros signos y síntomas de presentación frecuente son aumento de talla de los zapatos, anillos, etc., endurecimiento de las facciones y prognatismo. La piel se hace más gruesa y oleosa, por el depósito de glucosaminoglicanos. Lo que se traduce en aumento del grosor del cojinete del talón, engrosamiento de manos y pies. Existen alteraciones dermatológicas asociadas que incluyen la presencia de acrocordones, acantosis nigricans por efecto de la somatotropinemia y la resistencia a la insulina ¹⁴⁻¹⁵

El crecimiento del tejido sinovial y del cartílago articular, causa artropatía hipertrófica de las rodillas, tobillos, cadera, columna y otras. Pueden coexistir también síndromes de atrapamiento de nervios periféricos como el del túnel del carpo. La densidad ósea puede encontrarse aumentada, pero puede estar disminuida en caso de coexistir un hipogonadismo secundario ¹⁴⁻¹⁶

La enfermedad cardiovascular se encuentra hasta en un 43% de los pacientes. El 35% presenta hipertensión arterial sistémica con hipertrofia ventricular izquierda con mayor retención de sodio y agua, incremento del volumen circulante y supresión de la renina y la aldosterona. Otras alteraciones cardiológicas incluyen hipertrofia septal asimétrica con disminución de la fracción de expulsión ventricular, se estima que 15-20% de estos pacientes tienen enfermedad coronaria clínicamente evidente. Se ha discutido la

existencia de una miocardiopatía acromegálica ya que la mayoría de estos pacientes tiene cardiopatía tanto isquémica como hipertensiva ¹⁴⁻¹⁶

La complicación respiratoria más frecuente en la acromegalia es la apnea del sueño (60%), estas apneas son de índole obstructiva de vías intra o extratorácicas, debido al crecimiento de la lengua, las deformidades mandibulares, la hipertrofia de la epiglotis y de las cuerdas vocales

Varios estudios epidemiológicos, en su mayoría retrospectivos muestran que las neoplasias malignas, son una causa frecuente de muerte en los acromegálicos, si se considera que tanto la GH como la IGF-1 son mitógenos, esta observación epidemiológica tiene sentido desde el punto de vista fisiopatológico pero los estudios prospectivos, muestran resultados poco claros. En resumen, parece que el paciente acromegálico sí posee una mayor susceptibilidad a desarrollar neoplasias malignas, especialmente del tracto digestivo, en especial pólipos adenomatosos y cáncer del colon. Se han propuesto algunos "factores de riesgo" que predisponen a cáncer de colon en los acromegálicos son sexo masculino, edad mayor a 50 años e historia familiar de cáncer o pólipos pero no está muy clara la justificación de efectuar colonoscopias seriadas en estos pacientes ¹⁴⁻¹⁶

En base a los efectos antagonistas a la insulina, la GH es capaz de producir diversas alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Estos pacientes presentan intolerancia a los carbohidratos hasta en un 50% y DM2 en 10 a 25%. También pueden presentar hipertrigliceridemia o hipercalcemia (asociada a NEM-1), hipercalciuria, hiperfosfatemia hasta en un 70% de los pacientes con acromegalia, por un posible efecto de la IGF-1 en la reabsorción tubular de fosfato.

g) DIAGNÓSTICO

La GH se secreta en forma pulsátil, por lo que la determinación aleatoria de esta hormona da poca información sobre el estado funcional del eje somatotrópico. Durante mucho tiempo, el estándar de oro para el diagnóstico y seguimiento postoperatorio de la acromegalia ha sido la supresión de GH con una carga oral de glucosa. En condiciones normales, la hiperglucemia, relativa o absoluta, inhibe la síntesis y secreción de la GH, debido a un efecto hipotalámico de aumento del tono somatostatinérgico. Durante la curva de tolerancia a la glucosa (CGTO), se administran de 75 a 100 g de glucosa anhidra y se toman muestras para GH antes de la carga oral de la glucosa y a los 30', 60', 90' y 120', con las relativamente nuevos ensayos ultrasensibles, para la medición de GH, en condiciones normales ésta disminuye durante algún momento de la curva a 0.057 ng/mL en hombres y 0.71 ng/mL en mujeres. Bajo los criterios diagnósticos y de curación bioquímica que actualmente rigen en el mundo, se considera que una supresión a menos de 1 ng/mL constituye una respuesta normal ante la realización de la prueba de supresión de GH. Sin embargo, ante la evolución constante y en ocasiones vertiginosa de la medicina actual y de las técnicas de laboratorio cada vez más sensibles no sería extraño que en un futuro no muy lejano, estos criterios dejaran de ser vigentes ¹⁷⁻²⁰

Se han desarrollado otras pruebas para el diagnóstico de acromegalia que tratan de evitar el inconveniente de la secreción pulsátil de la GH, la medición de los niveles de IGF-1 puede distinguir eficientemente entre los sujetos normales y acromegálicos ya que la IGF-1 refleja o integra los niveles de 24 horas de GH. Los niveles de IGF-1 deben ajustarse a la edad y sexo del paciente. En forma reciente se han comenzado a utilizar los niveles de la proteína fijadora de IGF-1 tipo 3 (IGFBP3), que también es dependiente de los niveles de GH y que integra las concentraciones de la hormona del crecimiento

a lo largo de 2 ó 3 días. Los niveles de IGFBP3 también deben ajustarse con la edad, para su interpretación ²¹

Las pruebas de estimulación con TRH (hormona liberadora de tirotrópina) y GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) son poco utilizadas en la actualidad. La estimulación con estos dos péptidos hipotalámicos no ocurre en condiciones normales; aproximadamente el 40% de los acromegálicos responden a TRH con una elevación en sus niveles de GH y un porcentaje mucho menor cuando se estimula con GnRH.

Es primordial incluir en la evaluación diagnóstica de estos pacientes la determinación de la reserva de todas las hormonas hipofisarias. Así, se debe determinar prolactina, cortisol, pruebas de función tiroidea y niveles de LH, FSH y testosterona o estradiol según sea el caso ¹⁷⁻²¹

Las alteraciones de los campos visuales deben ser evaluadas mediante la realización de una campimetría. El estudio de imagen de elección para evaluar la región selar es la resonancia magnética de alta resolución. A falta de ella puede utilizarse la tomografía axial de cráneo, su realización no debe relegarse a un segundo término puesto que es un estudio de importancia para el neurocirujano para la valoración de las estructuras óseas ²²

h) TRATAMIENTO

Cirugía

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente con una morbilidad elevada y una mortalidad calculada para edad de hasta 1.9 a 3.3 veces en comparación con personas sanas. Lo que se busca es la curación bioquímica con la finalidad de disminuir esta morbimortalidad, permitiendo una sobrevivencia.



normal, además de la remisión de los síntomas, regresión de los cambios somáticos y metabólicos, y ablación de la masa tumoral ²³

El tratamiento de elección de la acromegalia continúa siendo la cirugía transesfenoidal. Tanto macroadenomas como microadenomas se abordan por vía transesfenoidal, evitando así la morbilidad que un abordaje transcraneal representa para el paciente. La morbilidad tumoral se correlaciona con las dimensiones e invasividad del tumor, por lo que entre más grande y más agresivo sea, peor es el pronóstico de la acromegalia. Así mismo, mientras mayor sea el grado de la hipersomatotropinemia el porcentaje de curación es menor ²³⁻²⁴

Si bien la normalización de la producción autónoma y desordenada de GH es un objetivo importante en el tratamiento, ésta es difícil de lograr en forma completa en un gran número de pacientes, ya que esto constituiría a) restaurar a la normalidad el nivel y la forma de secreción de GH, b) normalizar la respuesta de supresión de GH durante una CTGO, es decir a niveles promedio de 0.057 ng/mL en hombres y de 0.71 ng/mL en mujeres, mediante mediciones de GH con ensayos ultrasensibles y c) obtener un nivel normal de IGF-1 de acuerdo a la edad y sexo del paciente.

Los criterios bioquímicos para definir curación en acromegalia han evolucionado a través del tiempo, y muy seguramente continuarán haciéndolo, siendo cada vez más estrictos los niveles que determinan la normalidad de GH durante el periodo postoperatorio. Esto es debido a la existencia cada día de mejores ensayos para la medición de la GH, los cuales son cada vez más sensibles, permitiendo un menor límite de detección de ésta ²³⁻²⁴

El resultado de estudios epidemiológicos ha tomado parte también en la evolución de los criterios de curación de acromegalia. Hace 20 a 30 años un

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

nivel basal de GH menor de 5 ng/mL era considerado como criterio de curación, en la década de los 90's algunos autores mostraron que los índices de mortalidad en acromegalia se igualaban con los de la población general sólo cuando la GH basal era menor a 2.5 ng/mL.

Debido a la falta de uniformidad por los diferentes centros médicos para utilizar e interpretar los criterios en forma universal durante la evaluación postoperatoria, en febrero de 1999 se reunió un comité de expertos con la finalidad de llegar a un consenso, en el cual se determinó como criterio de curación un nivel de IGF-1 normal para la edad y sexo del paciente, así como un nadir de GH menor a 1 ng/mL durante una CTGO, sugiriendo realizar estas mediciones 6 a 12 semanas después de la cirugía.

El estudio realizado en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el que se incluyeron dos evaluaciones bioquímicas (temprana y tardía), durante el estado postoperatorio en 50 pacientes con acromegalia, mostró cierto número de pacientes en los que se presentaron discordancias entre el nadir de GH e IGF-1, debido en la mayor parte de los casos, a un nivel elevado de IGF-1. El número de pacientes que presentaron resultados discordantes fue menor en la última evaluación (18%), en comparación con la inicial (26%), lo que sugiere la posibilidad de cambio de una categoría a otra concordante (inactivo o curado) con el paso del tiempo, así como la necesidad de evaluaciones periódicas de los pacientes con acromegalia.

Radioterapia

La radioterapia es reservada para aquellos pacientes con enfermedad residual postoperatoria o aquellos con enfermedad recurrente. Otro grupo de pacientes candidatos para recibir radioterapia son los pacientes en los que se encuentra contraindicada la cirugía o los que la rechazan, en todos ellos, sin

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

embargo, se recomienda instaurar el tratamiento médico en tanto se obtiene el efecto terapéutico de la radiación ²⁵

La radioterapia convencional de la hipófisis consiste en la administración fraccionada de 160 a 180 Gy durante un periodo de 5 a 6 semanas, con una dosis total de 45 a 50 Gy, utilizando una fuente de cobalto 60 o acelerador lineal

La mayoría de los estudios han demostrado que la radioterapia resulta en una reducción lenta de las concentraciones de GH, sin embargo, existen diferencias en la eficacia de dicha terapéutica, tales diferencias resultan de factores como a) diferencias en los niveles de GH pre-radiación, b) ensayos empleados para la determinación de GH e IGF-1, c) diferentes criterios empleados para definir curación, d) duración del seguimiento de los pacientes, e) falta de uniformidad en la modalidad de radioterapia utilizada y dosis administrada. A pesar de estas diferencias, la mayor parte de los estudios demuestran que dentro de un periodo de dos años siguientes a la radioterapia se observa aproximadamente un 50% de disminución en los niveles de GH basal, un 75% a los 5 años. El seguimiento a largo plazo demuestra una disminución continua exponencial por más de 20 años ²⁵

El hipopituitarismo constituye la principal desventaja de la radioterapia, las deficiencias en las hormonas de la adenohipófisis ocurren cuando el eje hipotálamo- hipófisis es incluido en el campo de radiación. Se ha demostrado que las deficiencias hormonales ocurren como resultado de disfunción hipotálmica, por lo que una modalidad de radiación (radio cirugía) más enfocada a la hipófisis traduciría una disminución en la afección hormonal.

Tratamiento médico

Si bien el tratamiento de elección de la acromegalia es la resección transesfenoidal, el conocimiento sobre el eje somatotrópico ha traído consigo el desarrollo de fármacos que inhiben la secreción y/o la acción de la GH. En primera instancia se recurrió al empleo de agonistas dopaminérgicos, basados en el hecho de que aproximadamente el 20-30% de los adenomas hipofisarios productores de GH cosecretan PRL. De esta manera se emplean agonistas de los receptores D2 como la bromocriptina, quinagolida y la cabergolina. Estos aunque reducen los niveles de GH e IGF-1, rara vez los normalizan y las dosis que se requieren para obtener estos efectos son altas y poco toleradas.²⁶

Otro grupo de fármacos que se emplea en el tratamiento de la acromegalia son los análogos de la somatostatina. Las modificaciones químicas hechas al péptido original (somatostatina) culminaron con el desarrollo de análogos somatostatinérgicos con vida media mayor y con una mayor selectividad sobre los receptores de somatostatina (SSTR2 y SSTR5). El octreotido mejora significativamente las manifestaciones clínicas de la acromegalia, incluyendo la cefalea, artralgias, hipertensión arterial y produce una regresión parcial del crecimiento acral. Los efectos secundarios más comunes de estos fármacos son la diarrea, flatulencia, dolor abdominal y litiasis vesicular. La dosis empleadas son de 300 a 1500 mcg/día, divididos en 3 dosis. Algunos estudios demuestran que normaliza los niveles de IGF-1 en un 50-70%, se asocia a disminución del tamaño tumoral entre 20 a 50%.²⁶⁻²⁷

En forma reciente se ha desarrollado una variante farmacológica del octreotido de larga acción, al unir el compuesto a microesferas de un polímero sintético, que permite su administración mensual. La sandostatina – LAR se introdujo al mercado en 1997 demostrando su eficacia farmacológica desde el inicio.²⁸

Otro tipo de fármacos de desarrollo reciente también lo constituyen los antagonistas del receptor de GH. El pegvisomant es el representante disponible. Es específico para el receptor de GH y no interactúa con otros miembros de la familia de receptores de citocinas. Este compuesto impide la acción de la GH más no su secreción, la cual de hecho aumenta, debido que al generarse menor IGF-1 se pierde la retroalimentación negativa.²⁹

En conclusión, el desarrollo de fármacos efectivos para el tratamiento médico de la acromegalia ha permitido el control clínico y bioquímico de muchos pacientes que, por la invasividad tumoral o por la presencia de otra condición mórbida, no son elegibles para un segundo evento quirúrgico. Así también es útil en conjunto con la radioterapia para disminuir los niveles y efectos de la somatotropinemia, ya que en este caso el efecto terapéutico de la RT tarda años. La decisión de qué estrategia terapéutica es la óptima debe individualizarse y considerar aspectos como el costo de tratamiento y la actitud del paciente ante su enfermedad.

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuáles son las características bioquímicas que presentan los pacientes con acromegalia en el momento del diagnóstico?

A. JUSTIFICACIÓN

La existencia de ensayos cada vez más sensibles para la determinación de GH e IGF-1 ha llevado a que los criterios diagnósticos de la acromegalia cambien a lo largo del tiempo. Esto ha traído como consecuencia la detección de grados variables de expresión bioquímica de la enfermedad. Por lo que consideramos importante describir las características bioquímicas de la población de pacientes con acromegalia de nuestro servicio y tratar de establecer si existe alguna relación entre el nivel de hormona de crecimiento y el cuadro clínico de los pacientes.

B) OBJETIVOS

1. Evaluar las variaciones en la presentación bioquímica de los pacientes con acromegalia
2. Correlacionar el nivel de hormona de crecimiento e IGF-1 al momento al momento del diagnóstico, con las características clínicas de los pacientes con acromegalia

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III. MATERIAL Y MÉTODOS

A) DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

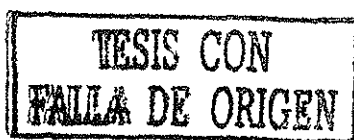
Se revisaron los datos obtenidos antes del tratamiento quirúrgico de 122 pacientes con acromegalia. A todos ellos se les realizó medición de IGF-1 y prueba de supresión de GH con 75 gr de glucosa durante una curva de tolerancia a la glucosa oral, valorando el nivel de supresión de GH (GH nadir).

La GH sérica fue medida por un ensayo quimioluminiscente (IMMULITE) con una sensibilidad de 0.01 ng/mL y los niveles de IGF-1 con un ensayo inmunoradiométrico tomando en cuenta los valores normales de referencia ajustados para edad y sexo.

Así mismo se evaluaron la frecuencia de presentación de la enfermedad conforme a sexo, promedio de edad del paciente al momento del diagnóstico, dimensión tumoral y presentación de patologías concomitantes a la enfermedad de base, como son la intolerancia a los carbohidratos, diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica.

B) TIPO DE ESTUDIO

El estudio es de tipo observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.



C) UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con sospecha de acromegalia

D) SELECCIÓN DE PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos actuales para acromegalia, que presentan cuadro clínico consistente con acromegalia, de cualquier edad y sexo. Niveles elevados de IGF-1, con un nadir de GH superior a los niveles de respuesta considerados como normales para personas sanas (niveles mayores a 0.057 ng/mL para hombres y 0.71 ng/mL para mujeres) durante la curva de supresión de GH.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes que presentan información incompleta sobre su evaluación bioquímica diagnóstica para acromegalia.

E) CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio constituye una cohorte retroelectiva por lo que no pone en riesgo alguno a los pacientes. No requiere carta de consentimiento.

IV. RESULTADOS

Los 122 pacientes presentaron datos clínicos de acromegalia y tumor evidenciado en la resonancia magnética de hipófisis

Todos tuvieron IGF-1 elevada, en 110 pacientes (90.16%) se encontró una GH nadir superior a 2 ng/mL (grupo A), el rango de concentración sérica de la hormona fluctuó de 2.1 a 40 ng/mL (con un promedio de 18.4 ± 1.6), en este grupo de pacientes la GH basal tuvo rangos desde 2 a 40 ng/mL con un promedio de 21 ± 1.6 ng/mL, en tanto la IGF-1 se encontró en promedio 1.6 veces elevada (en base a los niveles de la hormona ajustados para edad y sexo) Ocho pacientes (6.55%) presentaron niveles de GH nadir entre 1 y 2 ng/mL (grupo B), con rangos de la misma (GHn) entre 1.0 y 1.9 ng/mL y con un promedio de 1.4 ± 0.2 ng/mL, la GH basal en este segundo grupo de pacientes se encontró entre 12 y 35 ng/mL, estableciéndose un promedio de 2.2 ± 0.5 y la IGF-1 se determinó se encontraba 1.54 veces elevada su valor normal Y el último grupo de 4 pacientes (3.27%), y el más interesante por su perfil bioquímico tenía niveles de GH nadir entre 0 y 0.9 ng/mL (grupo C), con rangos de la misma ente 0.6 ± 0.2 , con niveles de GH basal entre 0.99 y 1.6 con un promedio de 1.1 ± 0.2 , mientras que la IGF-1 se encontró 1.8 veces elevada (Figura 1, tabla 1)

El grupo A presentó una proporción mujer hombre de 1:1.1, su edad promedio en años fue de 42.65, en tanto que predominaron los macroadenomas en relación a los microadenomas 48:1, 38.27% de los pacientes de este primer grupo presentaron intolerancia a los carbohidratos, mientras que el 23.45% tuvieron criterios bioquímicos para diabetes mellitus franca, la hipertensión arterial se detectó en el 40% de esta subpoblación de acromegálicos. El grupo B presentó una proporción sexo femenino masculino de 1.6:1, una edad promedio al momento de su diagnóstico de 48.3 años y una

mayor proporción de dichos pacientes presentaban un macroadenoma hipofisario productor de GH que un microadenoma en una relación de 1 6 1, el 37 5 % de los pacientes tenían intolerancia a los carbohidratos y el 25% diabetes mellitus franca, mientras que 37 5 % eran portadores de hipertensión arterial sistémica. El grupo C mostró una relación de sexo femenino-masculino de 1 1, una edad promedio en años de 58 5, mientras que predominaban los microadenomas sobre los macroadenomas en una relación 1 3. El 25% mostró intolerancia a los carbohidratos y el 75% diabetes mellitus, sin embargo, el 100% eran hipertensos (Tabla 2)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

V. DISCUSIÓN

El presente estudio proporciona una información clara de los distintos grados de expresión bioquímica que pueden llegar a presentarse en la acromegalia, estableciéndose que la mayor parte de la población de pacientes presentan elevados niveles de hormona del crecimiento, consecuencia de la larga evolución previa al diagnóstico que presentan los pacientes, es decir, el 90.16% de la población de estudio presentaba niveles de GH superiores a 2 ng/mL, con un nivel máximo de la hormona detectado en 40 ng/mL.

La distribución por sexos en el grupo de pacientes estudiados fue equitativa, con una mínima tendencia hacia el sexo femenino en el grupo de pacientes con GHn entre 1 y 2 ng/mL.

Todos los pacientes presentaron un perfil bioquímico, cuadro clínico y un estudio de resonancia magnética consistentes con el diagnóstico de acromegalia.

El tercer grupo de pacientes evaluado merece especial atención dado que no tiene la presentación bioquímica habitual de los pacientes con acromegalia ya que son pacientes que mostraron un nivel de supresión de la GH inferior a 1 ng/mL después de una carga oral de glucosa de 75 gr. A pesar de tener IGF-1 elevada, incluso poniendo en tela de juicio la fisiopatología de la enfermedad en estos pacientes, puesto que se considera que es la GH a través de la IGF-1 la que determina los cambios somáticos y metabólicos de la acromegalia.

La población estudiada refleja en forma fidedigna las características bioquímicas de la enfermedad, dado que el número de pacientes incluidos es



elevado tomando en cuenta que se trata de un numero de pacientes adscritos a un solo centro hospitalario, lo que permite su mejor evaluación y seguimiento

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VI. CONCLUSIONES

La acromegalia es una enfermedad que presenta grados variables de expresión bioquímica al momento del diagnóstico

Los resultados de este trabajo enfatizan la necesidad de realizar la prueba de supresión de GH en forma conjunta con IGF-1 para una mayor certeza en el diagnóstico, siendo evidente la necesidad de métodos ultrasensibles para la medición de GH

La población estudiada refleja en forma fidedigna las características bioquímicas de la enfermedad, dado que el número de pacientes incluidos es elevado tomando en cuenta que se trata de un número de pacientes adscritos a un solo centro hospitalario, lo que permite su mejor evaluación y seguimiento

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

VII. TABLAS Y GRÁFICAS DE RESULTADOS

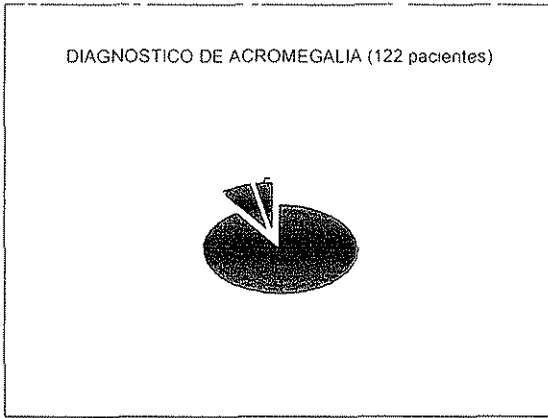
TABLA No 1

DIAGNOSTICO DE ACROMEGALIA			
N = 122 pacientes			
CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS			
	GHn > 2ng/mL (n = 110)	GHn 1 - 2 ng/mL (n = 8)	GHn 0 - 0.9ng/mL (n = 4)
GHn*	18.4 ± 1.6 (21 - 40)	1.4 ± 0.2 (1.0 - 1.9)	0.6 ± 0.2
GHb*	21 ± 16.9 (2 - 40)	2.2 ± 0.5 (1.2 - 3.5)	1.1 ± 0.2 (0.99 - 1.6)
IGF - 1 (veces elevada)	10	154	18

Promedio ± DF

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA No 1



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA No 2

DIAGNOSTICO DE ACROMEGALIA
n = 122 pacientes
CARACTERISTICAS CLINICAS

	GHa > 2ng/mL (n = 110) Grupo A	GHa 1 - 2 ng/mL (n = 8) Grupo B	GHa 0 - 0.9 ng/mL (n = 4) Grupo C
Sexo F/M	1 / 1	1 / 1	1 / 1
Edad (años)	47.5	48.5	58.5
Tamaño tumor Micro/micro	4 / 1	1 / 1	1 / 3
Int. A CHO's	11/81 (36.2%)	3/5 (37.5%)	1/4 (25.0%)
DM	14/81 (23.45%) (11.7%)	2/8 (25.0%) (6.25%)	3/4 (75%) 100%
HAS	46%	37.5%	100%

Promedio ±DF

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1 Ezzat S Acromegaly Endocrinol Metab Clin North Amer 1997, 26 703-723
- 2 Melmed S Acromegaly N England J Med 1990, 322 966-72
- 3 Exabe J, Gaztambide P, Latorre P et al Acromegaly An epidemiological study J Endocrinol Invest 1993, 16 161-169
- 4 Ezzat S, Melmed S Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? J Clin Endocrinol Metab 1991, 72 245-249
- 5 Pinzole JJ, Katznelson L, Klibanski A Acromegalic heart disease The Endocrinologist 1998, 83 273-8
- 6 Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA Mortality and cancer incidence in acromegaly A retrospective cohort study J Clin Endocrinol Metab 1998, 83 2730-4
- 7 Asa SL, Horvath E, Kivacs K Pituitary neoplasms An overview of the clinical presentation, diagnosis, treatment and pathology En Mazzaferri EL, Ed "Endocrine tumors", Blackwell Scientific Publications, 1993 77-112
- 8 Shimon Y, Melmed S Pituitary tumor pathogenesis J Clin Endocrinol Metab 1997, 82 1645-1681
- 9 Casanueva FF Physiology of growth hormone secretion and action Endocrinol Metab Clin North Amer 1992, 21 483-517
- 10 Landis CA, Masters SB, Spada A et al GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumors Nature 1989, 34 692-696
- 11 Harris PE Gs protein mutation and the pathogenesis and function of pituitary tumors Metabolism 1996, 45 (Suppl 1) 120-122
- 12 Melmed S Molecular pathophysiology of acromegaly Acta Pediatrica 1996, 417 (Suppl 1) 45-48

- 13 Yoshimoto K, Iwahana H, Fukuda A, Sano T, Itakura M Rare mutations of the Gs alpha subunit gene in human endocrine tumors *Cancer* 1993, 72 1386-1393
- 14 Ezzat S, Foster MJ, Berchtold P et al Acromegaly Clinical and biochemical features in 500 patients *Medicine* 1994, 73. 233-245
- 15 Landis CA, Masters SB, Spada A et al GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumors *Nature* 1989, 34 692-696
- 16 Molitch ME Clinical manifestations of acromegaly *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992, 21 597-614
- 17 Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M Recent advances in the pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80 3395-3402
- 18 Chang-DeMoranville B, Jackson IMD Diagnosis and endocrine testing in acromegaly *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992, 21 649-69
- 19 Chapman MI, Hartman ML, et al Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemo luminescence assay reveals lower post glucose nadir GH concentration in men than women *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78 1312-9
- 20 Barkan AL, Beitins IZ, Kelcj RP Plasma insulin-like growth factor/ somadomedin C in acromegaly Correlation with the degree of growth hormone hypersecretion *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67 69-73
- 21 Grinspoon S, Clemmons D, Swearingen B, Klibanski A Serum insulin-like growth factor- binding protein 3 levels in the diagnosis of acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80 927-32
- 22 Zimmerman RA Imaging of the sellar region *Sem Roentgen* 1990, 25 179-90
- 23 Melmed S Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A Current treatment guidelines for acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 1998,83 2646-52

- 24 Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M Surgical management of acromegaly *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992,21 669-692
- 25 Eastman R, Gorden P, Glatstein E and Roth J Radiation therapy of acromegaly *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992, 21 713-735
- 26 Jaffe C, Bark an AL Treatment of acromegaly with dopamine agonists *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992, 21 693
- 27 Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ Octreotide *N England J Med* 1996, 334 246-54
- 28 Lancranjan I, Bruns C, Grass P et al Sandostatin LAR A promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients *Metabolism* 1996, 45 (suppl 1) 67-71
- 29 Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant *N England J Med* 2000, 342 1171-7
- 30 Su Youn N, Rae K, Duk Y, et al GH-binding protein in obese men with varying glucose tolerance relationship to body fat distribution, insulin secretion and the GH-IGF-1 axis *European Journal of Endocrinology* 1999, 140 159-163
- 31 Hattori N, Shimatsu A, Kato Y, et al. Growth hormone responses to oral glucose loading measured by highly sensitive enzyme immunoassay in normal subjects and patients with glucose intolerance and acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 1990,70 771
- 32 Salomon A, Kaplan Somatomedin hypothesis time for reexamination *The Endocrinologist* 2001, 11 470-473
- 33 Quarumby V, Quan C, Ling V, et al How much insulin like growth factor 1 circulates ? impact of standardization on IGF-1 assay accuracy *J Clin Endocrinol Metab* 83 1211-1216, 1998
- 34 Wagner S, Springer B, Bidlingmaier W et al A comparison of different methods for diagnosing acromegaly *Clinical Endocrinology* 1997,46 (5) 531-537

- 35 Duncan E, Wass JAH Investigation protocol Acromegaly and its investigation *Clinical Endocrinology* 1999,50 285-293
- 36 Pellegrini E, Danielle F, Carmignac, et al Intrahypothalamic growth hormone feedback from dwarfism to acromegaly in the rat *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 138 4543-4551