

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD

“EFICACIA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
EN PACIENTES CON ACROMEGALIA, DE
ACUERDO A LOS NIVELES DE FACTOR DE
CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA”

T E S I S DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. FREDDY JOSÉ AVILA CERVERA

TUTORES:

DR. ANDRÉS CATZÍN KUHLMANN
DR. AURELIO RÍOS VACA

MÉXICO, D.F. [REDACTED]
2005



0348764



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INCMNSZ
 INSTITUTO NACIONAL
 DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
 "DR. SALVADOR ZUBIRAN"
 DIRECCION DE ENSEÑANZA
 México, D.F.

LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ.
 DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NURICIÓN
 SALVADOR ZUBIRÁN

ALFONSO GULIAS HERRERO.

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MEDICOS
 TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NURICIÓN
 SALVADOR ZUBIRÁN

ANDRÉS CATZÍN KUHLMANN.

MEDICO ADSCRITO A LA DIRECCIÓN MÉDICA
 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NURICIÓN
 SALVADOR ZUBIRÁN

AURELIO RÍOS VACA.

MEDICO RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGIA
 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NURICION
 SALVADOR ZUBIRÁN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: FLEDDY JANE AVILA

CERVENS

FECHA: 30/09/05

FIRMA: [Signature]



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

DEDICATORIA

A mi amada esposa Aurora Afrodita. Ella me acompaña y acompañará siempre.

A mis hijos Alan y Camila, a quienes les debo horas de cariño.

A mis queridos padres Manuel y Maria Luisa y a mis hermanos.

A mis amigos que a partir de ahora lo son para siempre y que me acompañaron, enseñaron y apoyaron siempre durante la residencia.
Gracias. No necesitaré un anuario para recordarlos.

A los profesores y médicos que conforman el INCMNSZ, gracias por compartir su sabiduría.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
Introducción	5
Objetivos	11
Material y métodos	12
Resultados	13
Discusión.	21
Bibliografía	22

INTRODUCCIÓN.

La acromegalia fue descrita por Marie en 1886.¹ Es la segunda enfermedad endocrina más frecuente causada por tumores hipofisarios, sólo superada por la hiperprolactinemia. Los adenomas productores de hormona del crecimiento (GH) conforman el 20% de los tumores hipofisarios funcionales. El 75% de estas tumoraciones benignas al momento del diagnóstico son macroadenomas. La elevación de la GH y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) son los principales marcadores bioquímicos de la enfermedad. El aspecto más importante de la enfermedad es algo imperceptible para los médicos y más para los pacientes: el aumento de la mortalidad. El tratamiento tiene como objetivo disminuir la mortalidad y en la actualidad se prefiere el tratamiento quirúrgico.^{2,3}

La incidencia de acromegalia es de 1000 casos por año. Otros estudios reportan una incidencia de 3 a 4 casos por millón.¹

Fisiología de la hormona del crecimiento

Las células somatotropas constituyen el 50% de las células hipofisarias y son las encargadas de producir la GH, la cual ejerce su acción en los tejidos periféricos y tiene efectos directos e indirectos. El efecto directo se inicia con la fijación de la GH en los tejidos periféricos. El mecanismo de acción indirecto es mediado por la IGF-1, la cual es formada principalmente en el hígado, órgano donde se encuentra el mayor número de receptores a la GH. Los resultados finales de ambos mecanismos son la retención del nitrógeno, la síntesis proteica y la disminución del colesterol. También se favorece la hipoglucemia.²

Existe también una hormona inhibidora de la secreción de la GH; lleva por nombre somatostatina y es sintetizada por el hipotálamo; por su efecto también se le denomina factor inhibidor de la liberación de somatotropina.²

Etiología

Los niveles elevados de GH y de IGF-1 son causados por tumoraciones hipofisarias o extrahipofisarias. Los tumores hipofisarios casi siempre corresponden a adenomas; pueden ser secretores únicamente de GH, aunque en ocasiones se asocian a secreción de otra hormona (ej., hormona estimulante de la tiroides, hormona adrenocorticotropa y prolactina). La secreción conjunta de GH y de prolactina es la asociación más frecuente. Los adenomas suelen clasificarse por su tamaño en microadenoma si su eje máximo mide 10 mm. o menos y macroadenoma si éste es mayor. La lesión más frecuente al momento del diagnóstico es el macroadenoma.^{4,1}

Raramente la acromegalia es causada por tumores extrahipofisarios secretores de hormona liberadora de GH (GHRH).^{1,2,3,4}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son secundarias al efecto mecánico de la tumoración y a las alteraciones metabólicas causadas por la elevación periférica de la GH y de la IGF-1.^{1,4}

Las manifestaciones por efecto mecánico generalmente se correlacionan con el tamaño del tumor. Las alteraciones por efecto de masa incluyen cefalea, hipopituitarismo y trastornos visuales.³ La cefalea esta presente hasta en el 60% de los casos. En estudios recientes se han reportado entre 14% y 40% de alteraciones en los campos visuales. En una serie de 256 pacientes se presentaron alteraciones visuales en el 2.5% de los casos.⁴

Las manifestaciones clínicas suelen ser de evolución lenta y tardar hasta 10 años para ser evidentes y por lo tanto este diagnóstico suele retrasarse ese tiempo.^{3, 5} Estas manifestaciones son un crecimiento óseo acral excesivo, agrandamiento frontal por crecimiento de los senos paranasales, aumento de tamaño de los pies y de las manos, crecimiento mandibular denominado prognatismo, ampliación del espacio entre los incisivos inferiores y mala oclusión dental. Los pacientes también presentan voz profunda, cifosis, síndrome de túnel del carpo, acantosis nigricans y fibromas péndulos cutáneos. Existe cardiomegalia, macroglosia y aumento de tamaño de la tiroides. Si no es tratada la enfermedad lleva a desfiguración esquelética y facial importante. La cefalea puede estar presente y la compresión del quiasma óptico llevar a deterioro visual. La artropatía puede estar presente hasta en el 70% de los pacientes y puede ser monoarticular o poliarticular. La hiperhidrosis y piel grasienta pueden afectar al 70% de los pacientes y aparecen de forma temprana. Un tercio de los pacientes cursa con aumento de tamaño de los zapatos, anillos y sombrero. El 33% de los casos puede tener fenómeno de Raynaud.^{1,2}

El efecto deletéreo más importante es a nivel cardiovascular; puede encontrarse hasta en el 33% de los casos hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la función diastólica, arritmias, miocardiopatías, hipertensión y cardiopatía isquémica. Se realizo un estudio en el que se incluyeron 102 pacientes con diagnóstico de acromegalia, a quienes se les realizó ecocardiograma; los resultados demostraron que el 10% de los pacientes tenían insuficiencia cardiaca al momento del diagnóstico y presentaban una pared ventricular izquierda de mayor dimensión. El índice cardiaco fue mayor en el grupo con falla cardiaca.⁶ La hipertensión esta presente hasta en el 35% de los casos y suele persistir frecuentemente a pesar de lograr la remisión de la enfermedad. La enfermedad cardiovascular es causa importante de mortalidad y llega a ser responsable del 60% de las muertes. La disminución de los niveles de IGF-1 con el tratamiento mejora la función cardiaca.^{1,2,4,7,8}

Las alteraciones a otro nivel diferente al cardiovascular son múltiples. Hasta el 60% de los enfermos cursan con obstrucción de las vías respiratorias altas secundaria a hipertrofia de las estructuras nasales y a la apnea del sueño. El engrosamiento de las cuerdas vocales puede llevar a una voz profunda y resonante.⁸

Existe diabetes mellitus en 25% de los pacientes y alteración en el metabolismo de los carbohidratos hasta en el 50%; esto es por lo efectos antiinsulina de la GH. Estas alteraciones pueden mejorar con el tratamiento. La mortalidad en pacientes con

diagnóstico de diabetes es el doble que en los pacientes sin esta alteración. En 30% de los casos puede existir hiperprolactinemia. Por compresión del tejido hipofisiario normal, se puede cursar con amenorrea o disfunción eréctil hasta en poco más del 50% de los pacientes. El 25% puede presentar falla adrenal y tiroidea.^{1,4,8}

Las neoplasias, principalmente las gastrointestinales se han asociado a la acromegalia. Aumenta el riesgo de pólipos y cáncer de colon. Los pólipos colónicos benignos se han reportado en 45% de 678 pacientes en doce estudios prospectivos. En estos mismos pacientes se reportó una incidencia de cáncer de colon de 2.5%. Debido a que la mucosa colónica puede encontrarse engrosada, los estudios radiológicos con contraste de bario ayudan muy poco y la colonoscopia casi siempre es requerida.¹

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que el aumento de la GH es un indicador pronóstico de mortalidad. Un estudio demostró el aumento de la mortalidad de 1.6 a 3.3 veces en los pacientes con acromegalia.⁸ En general se ha reportado un aumento tres veces mayor en la mortalidad secundaria a enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, neoplasias malignas y enfermedades respiratorias. La supervivencia disminuye 10 años al compararse con población de la misma edad. Si la enfermedad se logra controlar el riesgo relativo disminuye casi a lo normal.^{1,2,8}

Exámenes de laboratorio y gabinete

Las pruebas más utilizadas y fiables son la falta de supresión de la GH en una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) y los niveles de IGF-1. El primero es el método clásico de diagnóstico de acromegalia: en ella el paciente ingiere 75 g de glucosa diluida en agua y se miden los niveles de GH a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. La respuesta normal es la supresión de los niveles de GH a menos de 2 μL ; la falta de supresión es diagnóstica de acromegalia. Los pacientes con acromegalia pueden disminuir los niveles de GH con respecto a la basal, pero prácticamente nunca por debajo de 2 μL .^{1,9} Otros autores refieren como parámetro normal la supresión a menos de 1 μL a la primera o segunda hora después de la carga oral de glucosa. A pesar de su utilidad, la ausencia de supresión de la GH no es específica de acromegalia y puede aparecer en condiciones como pubertad, embarazo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y diabetes mellitus.^{1,5,8}

La medición de IGF-1 ha mejorado el diagnóstico y el manejo de la acromegalia.⁷ La medición de IGF-1 se reconoce en la actualidad como el parámetro más confiable para el diagnóstico y evaluación de la actividad de la enfermedad. La IGF-1 se encuentra elevada en los pacientes con acromegalia activa y regresa a la normalidad en pacientes que alcanzan la remisión, y puede ser utilizada para evaluar actividad de la enfermedad y para monitoreo de las diferentes intervenciones terapéuticas existentes, incluida la cirugía.^{2,5,9}

Los niveles de IGF-1 ajustados para edad y sexo son altamente específicos para acromegalia en los pacientes adultos y correlacionan con la actividad clínica de la enfermedad.^{1,8}

Durante la evaluación inicial debe de medirse los niveles de prolactina, ya que hasta el 25% de los casos de adenomas secretores de GH cursan con hiperprolactinemia asociada. Deben de medirse las hormonas tiroideas, las gonadotropinas y la hormona

adrenocorticotropa debido a que el efecto de masa de una tumoración hipofisiaria puede causar disminución en la secreción de cualquiera de ellas.²

La localización de la lesión hipofisiaria es con imagen de resonancia magnética (IRM). Si ésta es normal se deberá realizar TC de tórax y abdomen en busca de algún tumor extrahipofisiario productor de GHRH.¹

Tratamiento médico

El objetivo del tratamiento de la acromegalia es aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida, prevenir complicaciones y disminuir la mortalidad secundaria a enfermedad cardiovascular, respiratoria y por cáncer de colon.¹⁰

El tratamiento médico puede ser con cualquiera de las tipos de fármacos (análogos de somatostatina, agonistas de la dopamina y agonistas de la GH) y/o con radioterapia.^{1,2}

Los análogos de somatostatina se unen a los tumores secretores de GH a nivel de receptores específicos.¹¹ El acetato de octreotide es más potente que la somatostatina y tiene una vida media de dos horas. El 70% de los enfermos logra GH menor a 5 µg/L y el 60% a menos de 2 µg/L. La IGF-I se normaliza hasta en el 75% de los pacientes. Un porcentaje similar refiere mejoría clínica con disminución de la cefalea, la sudoración, la apnea obstructiva, la insuficiencia cardiaca y la tumefacción de tejidos blandos. El 40% de los casos tiene disminución de la tumoración, pero ésta suele recidivar al suspender el tratamiento y no suele ser de más del 20% del tamaño inicial del tumor.¹² Solo el 10% de los casos no responde a este fármaco. Existen dos presentaciones de análogos de somatostatina de acción prolongada. La Sandostatina-LAR suprime la GH hasta por seis semanas después de la administración intramuscular de 30 mg. El tratamiento mensual es efectivo para disminuir los niveles de GH, de IGF-I y el tamaño del tumor. El Lanreotido persiste por dos semanas tras su administración. Los análogos de somatostatina, se utilizan para reducir el tamaño del tumor antes de la intervención quirúrgica y para disminuir los síntomas y la secreción de GH. Los efectos secundarios se relacionan con la disminución de la motilidad gastrointestinal: diarrea, malabsorción de grasas y flatulencia. Pueden presentar litiasis vesicular. Otros efectos son hipertiroidismo, dolor local en el sitio de la inyección y supresión transitoria de la insulina con intolerancia a carbohidratos. La desventaja del tratamiento con análogos es su costo.^{1,2,11,12}

Los agonistas de dopamina como la bromocriptina inhiben la secreción de GH pero con uso de dosis elevadas y con el inconveniente de sus efectos adversos. Únicamente el 20% logra disminución de GH a menos de 5 µg/L. La IGF-I se normaliza solo en 10% de los casos. La cabergolina es un agonista de la dopamina que también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la acromegalia y puede disminuir la GH y el tamaño del adenoma.^{1,2,12,13} En un estudio en el incluyeron 64 pacientes con diagnóstico de acromegalia, se indicó cabergolina inicialmente a 1 mg por semana y se tituló con base en la respuesta y/o efectos adversos; los niveles de IGF-1 disminuyeron a menos de 300 µg/L en 39% de los pacientes y a menos de 450 µg/L en otro 28%; los resultados demostraron la utilidad de este tratamiento, principalmente en aquellos casos en los que coexiste la hipersecreción de prolactina.¹⁴

Los agonistas de la GH como el pegvisomant contrarrestan la acción de la GH, al bloquear su unión a los receptores periféricos y prevenir su activación. Se disminuye de esta manera la producción de IGF-1 en el hígado y en otros tejidos. En un estudio realizado con 112 pacientes, a quienes se les administró pegvisomant por 12 semanas se observó mejoría clínica, con disminución de los tejidos blandos, del tamaño del anillo y de los niveles de IGF-1. Los resultados fueron dependientes de dosis y al utilizar 20 mg por día se alcanzaron niveles normales de IGF-1 en el 89% de los pacientes. Los efectos adversos fueron poco frecuentes. La seguridad y eficacia de esta modalidad de tratamiento requiere nuevos estudios.^{1, 2, 12, 15}

La radioterapia se suele utilizar en varias sesiones al inicio sin requerirse su uso posteriormente y se logra reducir el tamaño tumoral y disminuir los niveles de GH. Sin embargo, se requieren al menos 8 años para que disminuya la GH a menos de 5 mcg/L en el 50% de los casos y 15 años para alcanzar este objetivo en el 90% de los pacientes. La vigilancia de por vida es recomendada en todos los casos, para detectar tempranamente complicaciones tales como enfermedad cardiovascular y diabetes. La radioterapia estaría indicada si la hipersecreción de GH no es curada con la cirugía, si la cirugía está contraindicada o después de una reoperación por tumor residual.^{1, 7, 16}

Los inconvenientes de la radioterapia son la respuesta lenta y la alta incidencia de hipopituitarismo, hasta del 50% en los siguientes 10 años. El hipopituitarismo es más frecuente en los pacientes que se sometieron a cirugía previamente.³ El 25% de los pacientes cursan con caída de cabello, parálisis de nervios periféricos, necrosis tumoral con hemorragia, apoplejía hipofisaria o más raramente daño al quiasma óptico. Algunos expertos recomiendan utilizar análogos de somatostatina mientras se alcanza el efecto terapéutico de la radioterapia.¹

Tratamiento quirúrgico

La extirpación transesfenoidal del adenoma secretor de GH es el tratamiento de elección.^{3, 8} El éxito de la cirugía depende de la experiencia del neurocirujano y la capacidad de retirar la tumoración dañando el tejido normal lo más mínimo. La tasa de curación es del 80% en microadenomas y de menos del 50% en tumoraciones mayores de 1 cm. Si consideramos la incidencia anual de 1000 pacientes, significa que menos de 500 pacientes logrará la remisión.¹ Desafortunadamente, de 1000 pacientes anuales, el 82% de los pacientes tienen macroadenomas al momento del diagnóstico y de éstos sólo lograrán la remisión 246 pacientes, persistiendo con la alteración bioquímica 574 pacientes. Otros estudios refieren que cuando existen macroadenomas se logra una mejoría bioquímica en menos del 30% de los casos posterior a la cirugía.^{4, 1}

Posterior a la cirugía la mejoría clínica puede observarse rápidamente; la hiperhidrosis y la disminución de los tejidos blandos suele observarse en los primeros días.⁸ La hiperhidrosis es un signo sensible que indica éxito con la cirugía. La respuesta bioquímica con disminución de la GH se presenta después de una hora y la IGF-I disminuye en un lapso de cuatro días. Si a pesar de lo anterior no se presenta mejoría clínica y bioquímica se procede a repetir la cirugía o se inicia radioterapia.^{2, 7, 16}

Cursan con hipopituitarismo posterior a la cirugía del 15% al 20% de los pacientes.³ Otras complicaciones de la cirugía son diabetes insípida, pérdida de líquido cefalorraquídeo (LCR), hemorragia y meningitis; éstas se presentan en el 10% de los

casos. La recidiva es de 7 a 10% a los 10 años de una resección adecuada y por ello la medición de la IGF-1 debe ser realizada a intervalos anuales de por vida.^{1,2,3,8}

Se han realizado múltiples estudios en los que se evalúan los resultados de la resección del adenoma hipofisario. En un estudio realizado en 224 pacientes, se determinó remisión en 72 % de los microadenomas y en 50% de los macroadenomas.⁷ Con un seguimiento de poco menos de 4 años, en 100 pacientes se demostró que los resultados de la cirugía evaluados por GH, dependen de el criterio utilizado y se reportó mejoría en el 42% de los pacientes si se consideraba éxito una disminución de la GH a menos de 5 µg/L; en los pacientes con microadenomas se alcanzó mejoría en el 61% de los casos.¹⁷

Cuando se evaluó el resultado de la cirugía con la normalización de la IGF-1 y/o un valor de GH menor a 2.5 µg/L en 59 pacientes, se encontró que la remisión postoperatoria estaba más en relación con el nivel de GH inicial más que con el tamaño del tumor. Se encontraron 36 pacientes en remisión durante todo el seguimiento, 27 de ellos la presentaron después de la cirugía; de este grupo el 78% logró una GH aislada menor a 2.5 µg/L, en 73% se alcanzó una supresión de GH y en 74% una normalización de la IGF. En el 65% se alcanzó ambos criterios.¹⁸

En otro trabajo de investigación se incluyeron 90 pacientes quienes se sometieron a resección transesfenoidal, se encontró un remisión del 63%. La mejoría fue mayor en pacientes con microadenomas (79%) que con macroadenomas (56%). Los pacientes con GH menor a 10 antes del tratamiento alcanzaron niveles de remisión más frecuentemente (86%) que aquellos pacientes con niveles de GH mayores a 25 (51%). Encontraron que una lesión intraselar y bajos niveles de GH previos a la cirugía son predictores de remisión.²³ En otra evaluación de 254 pacientes posoperados de cirugía transesfenoidal por acromegalia el 76% alcanzó niveles de GH menor a 5 µg/mL 30 días después de la cirugía. Nuevamente se corroboró que un nivel alto de GH antes de cirugía era un predictor de persistencia de la enfermedad. Las complicaciones fueron del 8%. El 2% de los pacientes presentó diabetes insípida, 2% cursó con fistulas de LCR, 2% meningitis y 2% tuvieron hipopituitarismo.²⁰

En un estudio con 57 pacientes se evaluaron los resultados de la cirugía en base a normalización de IGF-1, medición de GH aislada y supresión de la GH en una CTOG y se encontró remisión en el 70.2%, 66.7% y 61.1% respectivamente.²¹

En un trabajo realizado en México con 53 pacientes y donde se utilizó la IGF-1 y la supresión de GH en una CTOG a menos de 1µg/L como criterio de remisión se reportaron los siguientes resultados: 81.4% eran macroadenomas, 34% de ellos habían mejorado a los 3 meses de la cirugía, 39% tenían enfermedad activa y 27% tenían valores no concordantes en la IGF-1 y la GH en la CTOG. A los 12 meses la mejoría era en el 44% de los pacientes. En el grupo de pacientes con microadenomas se encontró mejoría en el 44.4 % de los casos después de la cirugía y en el 55.5% a los 12 meses.²²

En otro trabajo donde se incluyeron 89 pacientes, se demostró 33% de mejoría posterior a la cirugía y se reportó que la curación bioquímica estuvo más en relación a los niveles de GH basales que con el tamaño del tumor; en esta publicación se utilizó la GH como valoración bioquímica.²³

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la tasa de pacientes que logran la curación con el tratamiento quirúrgico de los adenomas secretores de hormona del crecimiento, así como las características clínicas, radiológicas y de laboratorio de los mismos.

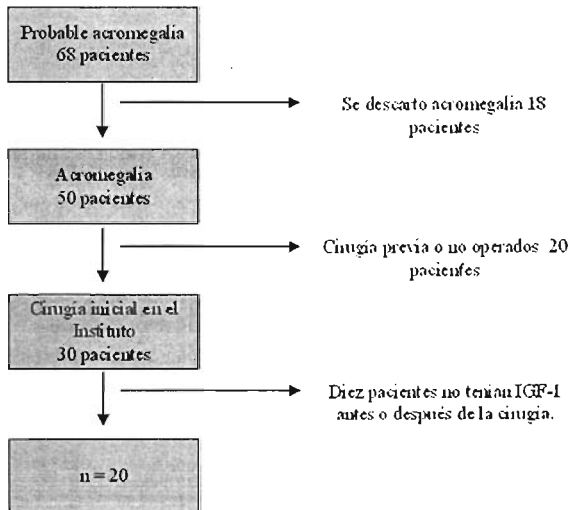
OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Seleccionar un muestra de los enfermos con acromegalia sometidos a resección de adenoma secretor de hormona de crecimiento, a quienes se les hayan determinado niveles de IGF-1 antes y después de la cirugía.
- Determinar las características clínicas y radiológicas de los pacientes seleccionados.
- Clasificar a los pacientes según tamaño de la lesión.
- Describir los niveles de IGF-1 previos a la cirugía.
- Describir los niveles de IGF-1 en los pacientes con macroadenoma y en los pacientes con microadenomas.
- Analizar las complicaciones presentadas con la cirugía.
- Determinar la tasa de pacientes que cumplen criterios de resolución de la enfermedad, basándose en los niveles de IGF-1.
- Describir los niveles de IGF-1 en los pacientes con macroadenoma y en los pacientes con microadenomas posterior a la cirugía.
- Describir las características clínicas y radiológicas de los pacientes que lograron la remisión y compararlas con aquéllos que persistieron con la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Población

Se realizó la revisión de 68 expedientes de pacientes admitidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido entre 1999 y 2005. Esta institución es un centro de referencia de tercer nivel donde se atienden entre otras enfermedades endocrinológicas, pacientes con acromegalia. Se solicitó al departamento de archivo clínico la revisión de la base de datos para seleccionar los expedientes de pacientes con diagnóstico al ingreso de probable acromegalia en el periodo ya mencionado. Se obtuvieron aproximadamente 85 registros, de los cuales solo estuvieron disponibles 68 expedientes. De estos pacientes se eliminaron 18 pacientes en quienes el diagnóstico se descarto. De los 50 con acromegalia se encontraron 13 pacientes que no fueron operados por diferentes motivos y 7 pacientes que habían sido intervenidos por primera vez fuera del instituto o habían recibido tratamiento médico previamente. En los 30 pacientes restantes la resección quirúrgica de adenoma hipofisiario secretor de GH se realizó de forma inicial en el Instituto, pero se excluyeron cuatro pacientes por no tener reportado el valor de IGF-1 antes de la cirugía y seis pacientes sin esta determinación posterior al tratamiento quirúrgico. De los restantes 20 pacientes se analizaron las características clínicas y radiológicas, así como los niveles de IGF-1 antes y después de el tratamiento evaluado. También se determino el tipo de cirugía realizada, el cirujano responsable de las mismas y las complicaciones transoperatorias y posoperatorias. Se determinó la mediana y el rango intercuartil y se aplico la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher a las variables categóricas; en los casos pertinentes se utilizó la U de Mann-Whitney. Los cálculos se realizaron en el programa estadístico SPSS para Windows y en el programa Excel para Windows.



RESULTADOS

En el presente estudio se revisaron 20 expedientes de pacientes con diagnóstico de acromegalia y que fueron intervenidos para resección del adenoma hipofisiario secretor de GH y que tenían determinaciones de IGF antes y después de la cirugía. Se excluyeron pacientes con tratamientos previos quirúrgicos o médicos. Además de analizar el objetivo principal del estudio, paralelamente a esto se realizó una revisión de las alteraciones clínicas, radiológicas y bioquímicas de los pacientes para caracterizarlos de una forma más completa.

CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTE.

De los pacientes investigados se encontró un número equivalente de hombres y mujeres, esto es, diez enfermos de cada sexo. La mediana de la edad al momento de hacer el diagnóstico fue de 41 años, pero este dato solo fue analizado en 15 pacientes. La manifestación clínica más frecuente fue la cefalea encontrándose en 13 (65%) de los pacientes. La mitad de las mujeres presentaron alteraciones en el periodo menstrual. La alteración hormonal hipofisiaria encontrada en el mayor número de pacientes fue el hipogonadismo hipogonadotrófico, presente en 7 pacientes de 18 (38%). La hiperprolactinemia solo se encontró en un paciente (5%). Ningún paciente presentó hipotiroidismo secundario.

Los niveles de IGF-1 tuvieron una mediana de 732 $\mu\text{g/L}$, con un rango de 620 $\mu\text{g/L}$ a 997 $\mu\text{g/L}$. Únicamente en doce pacientes (60%) se realizó CTOG con determinación de GH; en estos doce pacientes se determinó una mediana de GH $\mu\text{g/L}$ de 12 (rango 5 – 14) medida en forma basal, con valores de mediana de 9.5 como valor mínimo y de 12.8 como valor máximo.

En el estudio de imagen se especificó el tamaño de la lesión en 18 pacientes, y al examinar estos datos se encontró que la mediana de tamaño del adenoma fue de 13 mm (rango 10-18.2). En uno de estos pacientes no se reportó si existía contacto con el seno cavernoso o con el quiasma óptico, pero en los 17 restantes se encontró que en el 41.1% (7) de los adenomas tenían contacto con el seno cavernoso y en lo referente al contacto con el quiasma óptico, este se encontró aproximadamente en 23.5% (4 pacientes). Realizando el razonamiento según definición operacional de microadenoma y macroadenoma, el primero se determinó en 7 afectados (35%) y en el de mayor tamaño en 11 pacientes (55%); el 10% restante corresponde a pacientes donde no se especificó el tamaño de la lesión. (Tabla 1)

Durante el seguimiento de los enfermos, antes del tratamiento quirúrgico se documentó la presencia de hipertensión arterial en tres pacientes (16%) y cardiopatía isquémica en un paciente (6%). Cinco de los 19 pacientes refirieron síntomas gastrointestinales, por lo que se les realizó colonoscopia; asimismo este procedimiento se llevó a cabo en cuatro enfermos asintomáticos. La colonoscopia fue normal en cuatro pacientes (44.4%), en tres se extirpó un pólipo (33.3%), en uno se reportó hiperplasia (11.1%) y en un caso (11.1%) se documentó una lesión endoscópica de aspecto maligno por lo que fue extirpada quirúrgicamente, corroborándose el diagnóstico de carcinoma de colon en estadio I. (Tabla 1).

TRATAMIENTO QUIRURGICO.

Se realizó cirugía transfenoidal en 19 pacientes (95%), y un abordaje transcraneal en un paciente (5%); este abordaje se realizó por contraindicación de cirugía

Tabla 1.- Características clínicas, bioquímicas y de imagen basales antes de la cirugía.

Variables	Frecuencia/n (%)
SEXO	
Femenina n (%)	10 (50%)
Masculino n (%)	10 (50%)
EDAD AL DIAGNOSTICO (n = 15)	
Años	41 (33-50)
CARACTERISTICAS CLINICAS	
Diabetes mellitus	5 / 20 (25%)
Artralgias	7 / 19 (37%)
Cefalea	13 / 20 (65%)
Irregularidad menstrual	5 / 50%
ALTERACIONES HORMONALES	
Hipogonadismo	7 / 18 (39%)
Hiperprolactinemia	1 / 20 (5%)
Hipocortisolismo	2 / 20 (10%)
Hipotiroidismo central	0 / 17
Hipertensión arterial	3 / 19 (16%)
Cardiopatía isquémica	1/17 (6%)
COLONOSCOPIA (n = 9)	
Normal	4 / 9 (44%)
Pólipo	3 / 9 (33%)
Carcinoma de colon.	1 / 9 (11%)
Hiperplasia	1 / 9 (11%)
GH EN CTOG (n = 12)	
Basal	
Mínima	9.5 (2.4 - / 12.3)*
Máxima	12.8 (5.9 – 17.2)*
IGF-1	
Mediana (rango intercuartil)	732 (620 – 997)*
Microadenomas	874 (660-1004)*
Macroadenomas	675 (616-1021)*
RESONANCIA MAGNETICA	
Microadenomas	7 / 20 (39%)
Macroadenomas	11/20 (61%)
No se especifica	2 / 20 (10%)
Tamaño mm microadenomas	10 (6 - 10)*
Tamaño mm macroadenomas	17 (14 - 20)*
Tamaño mm	13 (10 - 18.2)*
Contacta seno cavernoso	7 / 17 (41%)
Contacta quiasma	4 / 17 (23.5 %)
No se conoce si contacta quiasma o seno	3 / 20 (15%)

GH=hormona del crecimiento, CTOG=curva de tolerancia oral a la glucosa, IGF-1 = factor de crecimiento similar a la insulina.

* Reportado en mediana (rango percentila 25 y 75)

transesfenoidal por la morfología del seno esfenoidal. Se realizó un análisis con base a el cirujano responsable del procedimiento, encontrándose que 12 procedimientos fueron realizados por el neurocirujano 1 y se alcanzo remisión en el 50% de estos procedimientos; el neurocirujano 2 realizo 6 procedimientos alcanzando una tasa de éxito del 83.3%. Lo anterior pudiera la influencia de la experiencia del neurocirujano en

la realización del procedimiento para alcanzar la remisión. Tres (15%) pacientes requirieron de dos intervenciones, en todos los casos realizados por el mismo neurocirujano; de ellos solo se encuentra en el grupo de remisión. Las complicaciones más frecuentes fueron diabetes insípida transitoria en 3 pacientes (15%) y fistula del LCR en dos enfermos (10%). De forma aislada se presentó una complicación perioperatoria (apertura de la duramadre) en un caso y neuroinfección en otro paciente; ambos con 5%. La mediana de meses entre que se realizó el diagnóstico institucional y la primera cirugía fue de 6 meses (rango 5-10-7).

Tabla 2.- Características y complicaciones del tratamiento quirúrgico.

Complicaciones		
	Perioperatorias	1 (5%)
	Fístula LCR	2 (10%)
	Neuroinfección	1 (5%)
	Diabetes insípida transitoria	3 (15%)
Cirujano		
	Neurocirujano 1	12 (60%)
	Neurocirujano 2	6 (30%)
	Otro	2 (10%)
Remisión según neurocirujano (n=11)		
	Neurocirujano 1	6 / 12 (50%)
	Neurocirujano 2	5 / 6 (83%)
Tipo de cirugía		
	Transesfenoidal	19 (95%)
	Transcraneal	1 (5%)
Numero de cirugías		
	Una	17 (85%)
	Dos	3 (15%)
Meses entre diagnóstico y tratamiento		6 (5 - 10.7)
Meses entre la 1a. y la 2a. Cirugía.		11 (1-25)

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO.

En el presente trabajo se valoró la eficacia del tratamiento quirúrgico con la normalización de los niveles de IGF. El valor de IGF-1 se determinó dentro de los 24 meses posteriores a la cirugía. En la **tabla 3** se presentan los niveles de IGF-1 por paciente; se incluyen valores prequirúrgicos, valores posquirúrgicos y su interpretación en base a valores normales ajustados a edad y sexo; se especifica en momento de la evolución posquirúrgica cuando se determinó el nivel de IGF. En un periodo de seguimiento de 24 meses, se encontró que en 9 (45%) pacientes la IGF-1 se determinó en una sola ocasión, en 8 (40%) dos determinaciones, en dos pacientes tres determinaciones (15%) y en un solo paciente cuatro valores.

La remisión a valores normales de IGF-1 se alcanzó en 12 pacientes (60%). El valor de IGF-1 se determinó en el 45% de los pacientes dentro de los tres primeros

meses posterior a la cirugía, en el 25% dentro los primeros 6 meses, en el 20% dentro el primer año y el 10% dentro los primeros dos años. Dentro del grupo que alcanzo la remisión, en el 50% (seis pacientes) se determinó la IGF-1 en el primer trimestre de la intervención, y de ellos cinco (83%) tenían ya niveles normales de IGF-1; la interpretación en los siguientes meses no es confiable, ya que un valor normal de IGF-1 a los 6 meses o al año, sin determinaciones previas no permite interpretar esto como una remisión alcanzada hasta ese tiempo.

En la **Tabla 4** se presentan los valores de IGF iniciales y posteriores al tratamiento, así como el tamaño de la lesión en la IRM haciendo la comparación entre microadenomas y macroadenomas. Este análisis solo pudo determinarse en diez pacientes, ya que en dos casos no se especificaba el tamaño de la lesión. Al comparar la mediana de los valores de IGF-1 en pacientes con microadenoma con respecto a los de macroadenoma antes de la cirugía, se encontró valores de 757 y 648 $\mu\text{g/L}$ respectivamente; el rango fue de 594 $\mu\text{g/L}$ a 1074 $\mu\text{g/L}$ en microadenomas y de 594 En el análisis estadístico no se encontró diferencias significativas entre los valores según el tamaño de la lesión. (**Tabla 5**).

Tabla 3.- Valores de IGF-1 prequirúrgicos y posquirúrgicos por paciente e interpretación del resultado de acuerdo a la edad.

Edad (años)	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$) PREQUIRURGICA	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$) POSQUIRURGICA*				RESOLUCION BIOQUIMICA
		3 Meses	6 meses	12 meses	24 meses	
56	417	126	-	-	-	Si
54	529	-	-	145	119	Si
40	1004	-	-	205	172	Si
62	616	388	-	274	-	Si
38	1144	-	295	-	208	Si
50	648	229	-	-	238	Si
38	675	149	-	-	-	Si
35	757	-	-	-	485	Si
30	572	364	-	395	312	Si
38	660	236	-	214	346	Si
33	707	-	240	-	-	Si
35	976	-	-	425	281	Si
32	874	-	-	737	-	No
43	902	799	-	-	-	No
42	443	712	-	-	-	No
54	1398	-	920	-	534	No
30	822	-	-	-	700	No
42	634	-	896	-	-	No
57	1021	-	908	-	-	No
32	1165	817	710	574	606	No

* Meses después de la cirugía.

Nota: los resultados de IGF-1 se interpretaron de acuerdo a la edad del paciente:

< 25 años: 182-780, < 40 años: 114 - 492, < 55 años: 90 - 360, > 55 años: 71 - 290.

Tabla 4.- Valores de IGF-1 antes y después de la cirugía, en relación al tamaño del adenoma. IGF-1 posquirúrgica (µg/L)

IGF-1 inicial (µg/L)	Adenoma (mm)	3 Meses	6 Meses	12 meses	24 meses
MICROADENOMAS					
660	6	236	-	214	346
757	6	-	-	-	485
1144	10	-	295	-	208
529	10	-	-	145	119
1004	10	-	-	205	172
MACROADENOMAS					
648	12	229	-	-	238
616	14	388	-	274	-
675	19	149	-	-	-
572	25	364	-	395	312
976	20	-	-	425	281

Nota: En dos pacientes no se especificó el tamaño de la lesión.

Tabla 5.- Valores de IGF-1 en µg/L en antes y después de la resección del adenoma hipofisiario, según tamaño de la lesión.

	Microadenomas (n = 5)*	Macroadenomas (n = 5)*	Valor P
PREQUIRURGICOS			
Mediana	757	648	NS
Rango intercuartilar	594-1074	594-825	-
POSQUIRURGICOS			
Mediana	236	281	NS
Rango intercuartilar	175-360	189-376	-

CARACTERISTICAS BASEALES DE LOS PACIENTES CON NIVELES NORMALES DE IGF-1.

En resumen, de los veinte pacientes examinados, se encontró que el 60% tenían niveles de IGF-1 dentro de parámetros normales, es decir, que habían alcanzado la remisión. El 40% persistió con la enfermedad a pesar del tratamiento quirúrgico. En la **tabla 6** se comparan estos dos grupos de pacientes.

La remisión se alcanzó más frecuentemente en los hombres (58.3%; siete pacientes). La mediana de edad fue igual en ambos grupos de pacientes. La diabetes mellitus se encontró en 33.3 % de los pacientes que tuvieron remisión y sólo en 12% de los pacientes que persistieron con la enfermedad. El hipogonadismo fue mas frecuente

Tabla 6.- Comparación entre características clínicas, radiológicas y bioquímicas iniciales de pacientes con criterios de curación y el grupo de enfermos con persistencia de la enfermedad.

		Remisión (n = 12)	Persistencia (n = 8)	Valor P
		Frecuencia /n (%)	Frecuencia /n (%)	
SEXO				
	Femenina	5 / 12 (41.6%)	5 / 8 (62.5%)	NS
	Masculino	7 / 12 (58.3%)	3 / 8 (37.5%)	NS
EDAD AL DIAGNOSTICO				
	Mediana	41 *	41 **	NS
	Rango intercuartilar	34-53	30-43	-
CARACTERISTICAS CLINICAS				
	Diabetes mellitus	4 / 12 (33.3%)	1 / 12%	-
	Artralgias	4 / 12(33.3%)	3 / 7 (42.8%) **	-
	Cefalea	7 / 12(58.3%)	6 / 8 (75%)	-
	Irregularidad menstrual	2 / 12 (40%)	3 / 5 (60%)	-
ALTERACIONES HORMONALES				
	Hipogonadismo	2 / 10 (20%)	5 / 8 (62.5%)	-
	Hiperprolactinemia	1 / 11 (9.0%)	0	-
	Hipocortisolismo	1 / 11 (9.0%)	1 / 7 (14.2%)	-
	Hipotiroidismo central	0	0	-
GH EN CTOG				
	Basal	7.3 (3.8-13.5)°	13 (10-15.2)°	NS
	Mínima	5.7 (2.3-10.7)°	12 (4.4-13.7)°	NS
	Máxima	7.3 (4.7 – 15.7)°	13.5 (11.8- 20.5)°	NS
IGF-1				
	Mediana	667	888	NS
	Rango intercuartil	583-921	681-1129	-
RESONANCIA MAGNETICA				
	Microadenomas	5 / 10 (50%)	2 / 8 (25%)	-
	Macroadenomas	5 / 10 (50%)	6 / (75%)	-
	No se especifica	2 / 12 (16.6%)	0	-
	Tamaño mm microadenomas	10 (6-10)	8 (6-10)	-
	Tamaño mm macroadenomas	19 (13-22.5)	16.5 (13.5- 20.7)	NS
	Tamaño mm	11(9-19.2)	15 (10.5-17.7)	NS
	Contacta seno cavernoso	2 / 22.2% °°	5 / 62.5%	NS
	Contacta quiasma	2 / 22.2% °°	2 / 25%	-

* Datos en 8 pacientes

** Datos en 7 pacientes.

° Datos en 6 pacientes.

° Evaluación en 10 pacientes.

°° En tres pacientes no se tuvo el dato.

Nota: GH, IGF-1 y tamaño del adenoma en mm presentan valor de la mediana y rango entre percentila 25 y 75.

(62.5%) en el grupo que no mejoró. En ninguno de los pacientes se documento la presencia de hipotiroidismo central.

La mediana de los niveles prequirúrgicos de IGF-1 (888) y de los niveles de GH basal en la CTOG (13) en los pacientes que permanecieron con la enfermedad resultaron mayores que en los del grupo que mejoró posterior a la cirugía.

El tamaño de la lesión, se pudo analizar en 18 pacientes (90%). De este grupo siete eran microadenomas (38.8%) y 11 eran macroadenomas (61.1%). De los siete pacientes con microadenomas cinco (71.4%) se beneficiaron de la cirugía, ya que alcanzaron la remisión; del grupo de pacientes con macroadenomas, únicamente el 45.4% alcanzo la remisión. Sin hacer distinción entre microadenomas y macroadenomas se observo que la mediana del tamaño de la lesión fue mayor en los pacientes que no alcanzaron remisión (15 mm contra 10 mm). Respecto a la extensión de adenoma, en aquellos enfermos que persistieron con la enfermedad se observó que el 62.5% (5 de 8 pacientes) tenían contacto con seno cavernoso; en la serie de pacientes que remitieron únicamente dos de nueve paciente (en tres no se especifico el dato), esto es, 22.2% tuvieron contacto con el seno cavernoso, y el mismo numero el adenoma tuvo contacto con el quiasma óptico. No existieron diferencias estadísticamente significativas.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES POSTERIOR A LA CIRUGIA.

Posterior al tratamiento quirúrgico se encontró que el 36.8% de los pacientes tenían diabetes mellitus. En dos pacientes se determinó durante su evolución en el instituto. En un paciente se realizó el diagnóstico por presentarse a urgencias por cetoacidosis diabética. El 15.7% de los pacientes tuvieron hipertensión arterial y este número permaneció sin cambios después de la cirugía. Tres pacientes (15.7%) presentaron hipotiroidismo central posterior a la cirugía.

En 4 pacientes (21%) se consideró hipocortisolismo y recibieron tratamiento con esteroides; el diagnóstico se realizo antes de la cirugía en dos pacientes. En los otros dos pacientes, en quienes se diagnóstico posterior a la resección del adenoma, uno egreso con tratamiento y otro recibió hidrocortisona oral al darse de alta a domicilio.

En seis pacientes (31.5%) se reportaron niveles de hormonas sexuales compatibles con hipogonadismo, de los cuales 5 (83.3%) eran hombres; la única paciente mujer tenía este diagnóstico desde antes de la cirugía y recibía tratamiento de reemplazo hormonal. De los cinco hombres, solamente uno recibía tratamiento hormonal, y en el resto se refería el diagnóstico en el expediente, con niveles de hormonas compatibles, sin embargo no recibían tratamiento; asimismo, en cuatro pacientes se tenía el diagnóstico desde antes de la cirugía y solo en uno se determinó posterior a la cirugía. Cabe mencionar que el diagnóstico de hipogonadismo se determinó antes de la cirugía en 7 pacientes y después de la cirugía en seis paciente; esto es así porque en cuatro pacientes se tuvo el dato antes y después de la cirugía compatibles con hipogonadismo (tres hombres y una mujer); en los otros tres pacientes con diagnóstico prequirúrgico, en uno no se tiene medición postoperatoria, y en dos hombres los niveles de testosterona aumentaron por encima del nivel normal. En un paciente no se tuvo determinación antes de la cirugía y posterior a la cirugía se encontró con datos de hipogonadismo. En conclusión, en lo referente a hipogonadismo, cuatro pacientes no sufrieron cambios con el tratamiento, dos pacientes mejoraron y uno no tuvo seguimiento; solo un paciente con niveles normales de hormonas antes de la

cirugía, se encontró con hipogonadismo tras la cirugía; en un paciente se diagnóstico después de la cirugía y no tenía determinación previa a la misma.

En un paciente de 47 años se documento la presencia de insuficiencia cardiaca con una fracción de eyección de 30% en el estudio de gamagrama cardiaco, así como datos de isquemia inferoseptal, sin embargo posteriormente se realizó ecocardiograma que reporto un fracción de eyección de 60%.

Ningún paciente cursó con diabetes insípida permanente.

El panhipopituitarismo se consideró en tres pacientes (15.7%). Un paciente (9.0%) perteneció al grupo que remitió y curso con hipotiroidismo e hipogonadismo. Los otros dos pacientes correspondieron al 25% de los enfermos que continuaban con actividad de la entidad; en ellos las combinaciones de alteración hormonal fueron: ambos tuvieron hipogonadismo e hipocortisolismo y uno de ellos además presentó hipotiroidismo secundario.

En los 19 pacientes se determinó un media de seguimiento de 19.85 (DE 15.71) meses. El tiempo trascurrido desde la cirugía en promedio fue de 37.4 meses (DE 18.6). El seguimiento fue mayor en los pacientes que alcanzaron la remisión (23.5 meses +/- 18.6 meses); en el otro grupo fue de 14.3 +/-8.2 meses. En ambos grupos el tiempo transcurrido desde la cirugía fue similar y correspondió a 36 y 39.3 meses (**tabla 7**).

Tabla 7.- Características clínicas y bioquímicas de los pacientes posteriores a la cirugía.

	Total (n= 19)*	Remisión (n = 11)*	Persistencia (n = 8)	Valor P
Diabetes Mellitus	7 / 36.8%	5 / 45.4%	2 / 25%	NS
Hipertensión arterial	3 / 15.7%	1 / 9.09%	2 / 25%	NS
ICC (FE<40%) °	1 / 5.2%	0	1 / 12.5%	NS
Hipotiroidismo	3 / 15.7 %	1 / 9.09%	2 / 25%	NS
Hipocortisolismo	4 / 21 %	2 / 18.1%	2 / 25%	NS
Diabetes insípida permanente**	0	0	0	NA
Hipogonadismo	6 / 31.5%	2 / 18.1%	4 / 50%	NS
Panhipopituitarismo	3 / 15.7%	1 / 9.09%	2 / 25%	NS
Meses hasta la fecha	37.4 / 18.6	36.0 / 18.1	39.3 / 20.4	NS
Meses de seguimiento.	19.85 / 15.71	23.5 / 18.6	14.3 / 8.2	NS

* En un paciente no se tenía el dato

** En dos pacientes no se especifica.

ICC: insuficiencia cardiaca.

FE: fracción de eyección.

DISCUSIÓN

El presente estudio permite conocer los resultados de la resección transesfenoidal (solo un abordaje transcraneal) de los adenomas hipofisarios. Esto ya se ha determinado anteriormente en múltiples estudios, aunque en nuestra institución desconocemos los resultados. En nuestro estudio se encontró la remisión a valores normales de IGF-1 en 12 pacientes (60%). Dentro del grupo que alcanzó la remisión, en el 50% (seis pacientes) se determinó la IGF-1 en el primer trimestre de la intervención, y de ellos cinco (83%) tenían ya niveles normales de IGF-1. En la literatura en un estudio de 59 pacientes se determinó la normalización de el IGF-1 en 36 (61%) pacientes; de estos 27 (75%) presentaron remisión a largo plazo.¹⁸ En nuestro análisis no determinamos la permanencia de la remisión a largo plazo, sin embargo la remisión encontrada es prácticamente igual a la de la literatura. En otros estudios los resultados han reportado mejoras hasta del 70% en los niveles de IGF-1. En México, se ha reportado una tasa de normalización de la IGF-1 menor a la que encontramos en este estudio; específicamente el estudio en México incluyó 53 pacientes, de ellos el 81.4% tuvieron macroadenomas y la normalización de IGF-1 se logró en el 44% de ellos a un año de la cirugía; en los pacientes con microadenomas la mejoría fue de 44%.²² En este trabajo se incluyeron veinte pacientes, lográndose la remisión en 60% de ellos. Se reportó el tamaño de adenoma en 18 pacientes correspondiendo a macroadenomas el 55% (11 pacientes) y a microadenomas el 35% (7 pacientes); en el 10% no se determinó el tamaño del tumor. De los 11 pacientes con macroadenomas se alcanzó la remisión en 5 de ellos (45.4%) y del grupo con microadenomas se alcanzó la mejoría en 71.4% de los casos. Al compararse con lo reportado en México en un hospital de tercer nivel se observa la misma tasa de remisión para los macroadenomas, pero mayor para los microadenomas. En ambos casos los resultados para los macroadenomas son como los reportados en la literatura.

Se ha reportado que la remisión postoperatoria está más en relación con el nivel de GH inicial más que con el tamaño del tumor. En nuestro análisis llama los niveles de IGF-1 en los pacientes con microadenomas fueron mayores que para los de macroadenomas. Los valores alcanzados en el postoperatorio fueron muy parecidos. Ninguno de estos valores tuvo significancia estadística.

En lo referente a las complicaciones se ha reportado hipopituitarismo posterior a la cirugía del 15% al 20% de los pacientes. En nuestra serie los resultados son similares encontrándose esto en tres pacientes (15.7%). Otras complicaciones de la cirugía son diabetes insípida, pérdida de LCR, hemorragia y meningitis; se reportan en el 10% de los casos.³ En nuestro estudio las complicaciones más frecuentes fueron diabetes insípida transitoria en 3 pacientes (15%), fístula del LCR en dos enfermos (10%) y neuroinfección en un paciente (5%); esto es similar a las encontradas en otros estudios. Existe un estudio de 254 pacientes donde se reportaron las complicaciones en menor frecuencia: el 2% de los pacientes presentaron diabetes insípida, 2% cursaron con fístulas de LCR, 2% con meningitis y 2% con hipopituitarismo.⁷

En nuestra serie la media de seguimiento fue de 19.8 meses. Esta es una limitante del estudio para considerar recidiva. Otra limitante del presente es el número de pacientes incluidos, sin embargo, los datos reportados pueden ser de utilidad para estudios posteriores. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de remisión y persistencia, pero esto puede estar en relación al número de pacientes incluidos en el estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. A Ben-Shlomo, S Melmed. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 2001; 30: 565-578.
2. S Melmed, JL Jameson. Disorders of the hypothalamus and anterior pituitary en: Dennis kasper et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Ed. 2005.
3. I Shimon and S Melmed: Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med*, Sep 1998; 129: 472-83.
4. ME Molitch. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 597- 609.
5. S Melmed, I Jackson, D Kleinberg et al: Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 2646-2652.
6. SS Damjanovic, AN Neskovic, MS Petakov et al: High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med*, Jun 2002; 112: 610-616.
7. R Fahlbusch, J Honegger, M Buchfelder: Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 669-691.
8. Consensus Statement: Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: Statement from a Joint Consensus Conference of the growth hormone research Society and The pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (7): 3099 – 3102.
9. BM Chang-DeMoranville, Ivor, Jackson: Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 649 – 667.
10. RN Clayton, PN Stewart, SM Shalet et al: Pituitary surgery for acromegaly. *BMJ*, Apr 2000; 320: 956.
11. SWJ Lamberts, JC Reubi, EP Krenning: Somatostatin analogs in the treatment of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 737-751.
12. CB Newman: Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, marz 99; 28: 171-190.
13. CA Jaffe, AL Barkan: Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 713-735.
14. R Abs, J Verhelst, D Maiter et al: Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 374-378.
15. RD Utiger: Treatment of acromegaly. *N Engl J Med.*, Apr 2000; 342: 1210-1.
16. RC Eastman, P Gorden, E Glatstein et al: Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 693 – 711.
17. R Sheaves, P Jenkins, P Blackburn et al: Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clinical Endocrinology*, 1996; 45: 407-413.
18. NR Biermasz, HV Dulken, F Roelfsema: Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 4596-4602.
19. P De, DA Rees, N Davies, R John et al: Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 3567- 3572.

20. A Abosch, JB Tyrrell, KR Lamborn et al: Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 3411-3418.
21. J Kreutzer, ML Vance, MBS Lopes et al: Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: An outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 4072-4077.
22. ALE De los Monteros, M Mercado, E Sosa et al: Changing patterns of insulin-like growth factor-I and glucose-suppressed growth hormone levels after pituitary surgery in patients with acromegaly. *J neurosurg* 2002; 97: 287-292.
23. D Jenkins, I O'Brien, A Johnson et al: The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 1995; 43: 517-522.