

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.**

**CRITERIOS DE CURACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES
CON ACROMEGALIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ENDOCRINOLOGÍA.**

**PRESENTA:
MAURICIO CERVANTES GARDUÑO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. ALFREDO A. REZA ALBARRÁN**



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.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
RESUMEN	3
MARCO TEORICO	5
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSION	16
BIBLIOGRAFIA	18
ANEXOS	21

RESUMEN

Introducción. De acuerdo con los recientes consensos del tratamiento de acromegalia, la curación bioquímica es definida como la normalización de la IGF-I ajustado para edad y sexo y la supresión de la GH a niveles < 1 ng/ml por CTOG.

Objetivo. Determinar cual es la frecuencia de curación, actividad y discordancia postratamiento en los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán, después del uso de diversas modalidades de tratamiento.

Metodología. Se incluyó a 103 pacientes con el diagnóstico bioquímico de acromegalia por IGF-I (niveles elevados para el rango de referencia ajustado para edad y sexo) y hormona de crecimiento (GH) > 1 o 2 ng/ml en la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG). Se consideró curación si, después de cualquier intervención terapéutica, la GH durante una CTOG era $<$ de 1 o 2 ng/ml en cualquier medición (0, 30, 60, 90, 120 minutos) y el IGF-I era normal. La enfermedad se consideró activa si los niveles de IGF-I se encontraron elevados y si el nadir de la GH durante la CTOG era $>$ de 1 o 2 ng/ml durante cualquier medición en la CTOG. Se considero como discordante a aquellos pacientes que tenían IGF-I elevado y un nadir de GH $<$ de 1 o 2 ng/ml después de la CTOG y aquéllos que tenían niveles normales de IGF-I y un nadir mayor de 1 ng/ml después de la CTOG.

Resultados. La edad al momento del diagnóstico fue de 40.5 ± 11.6 años (rango de 19 a 73). Cuarenta y ocho pacientes (46.6%) fueron hombres. Diecisiete pacientes (16.5%) tenían historia de DM a su ingreso y se estableció el diagnóstico por CTOG en 13 pacientes (11.7%). La GH basal se encontró elevada en el 80.8% (63 de 78 pacientes), la IGF-I en el 96.4% (54 de 56 pacientes).

De los 85 pacientes en los que se reportó estudio de imagen antes del tratamiento, en 83.9% se documentó macroadenoma, en 14.9% microadenoma y sólo en un paciente no se documentó tumor. En 77 pacientes con reporte de un último estudio de imagen, en 37.7% no se observó tumor, en 16.9% se reportó microadenoma, en 32.5% macroadenoma y persistencia del tumor sin reporte de diámetro en el 13% de los pacientes.

A 81 pacientes se les realizó cirugía (78.6% del total de pacientes), de los cuales a 76.5% se les realizo cirugía transesfenoidal, a 22.2% craneotomía y no se especificó cirugía en un paciente, el cual fue operado fuera del Instituto. En 52 pacientes (64.2%) la cirugía fue el único tratamiento, a 23 (28.4%) se les realizó cirugía y radioterapia y a 6 (7.4%) se les realizó cirugía, radioterapia y tratamiento farmacológico.

Recibieron tratamiento farmacológico 9 pacientes (8.7%), de los cuales sólo 3 pacientes (2.9%) recibieron fármacos únicamente. Treinta y cuatro pacientes recibieron radioterapia (33.35%).

En aquellos pacientes tratados únicamente con cirugía (52 pacientes) y que tuvieron determinación de GH en CTOG e IGF-I durante su seguimiento (29 pacientes), se documentó curación en el 48.3% (14 pacientes), actividad en 31% (9 pacientes), discordantes por falta de supresión de GH durante la CTOG en el 6.9% (2 pacientes) y discordantes por IGF elevada 13.8% (4 pacientes).

De aquellos tratados con las diversas modalidades de tratamiento (89 pacientes), solo 68 pacientes tuvieron determinación de GH en CTOG e IGF1, de los cuales se reportó curación en el 23.5% (16 pacientes), actividad en el 36.8% (25 pacientes),

discordancia por falta de supresión de GH en CTOG en 33.8% (23 pacientes) y en 5.9% (4 pacientes) discordantes por IGF-I elevada.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 4.9 años con un rango de 0 a 35 años. Se observó una pérdida en el seguimiento de 40% (41 pacientes), definida como falta de asistencia a consulta por al menos 2 años. Se documentó muerte en 2 pacientes de etiología respiratoria.

Conclusiones. Un alto porcentaje de los pacientes con acromegalia tienen actividad bioquímica después del tratamiento quirúrgico, lo que hace necesario el uso de otras modalidades de tratamiento. En los pacientes tratados con las diversas modalidades de tratamiento un alto porcentaje tiene discordancia en los criterios de curación; la mayoría de ellos tiene IGF-I normal con GH durante CTOG que sigue actividad bioquímica.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La acromegalia es el síndrome clínico que resulta de una excesiva secreción de hormona de crecimiento (GH).¹ Los adenomas productores de GH conforman el 20% de los tumores hipofisarios funcionales, solo superados por los prolactinomas. 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-I) son los principales marcadores bioquímicos de la enfermedad. El tratamiento tiene como objetivo disminuir la mortalidad y en la actualidad se prefiere el tratamiento quirúrgico²⁻⁴. La incidencia de acromegalia es 3 a 4 casos por millón.⁵

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 exceso de GH estimula síntesis hepática IGF-I, el cual causa la mayoría de las manifestaciones clínicas de acromegalia. Los resultados finales de ambos mecanismos son efectos metabólicos que incluyen retención del nitrógeno, la síntesis proteica, resistencia a la insulina y lipólisis; y efectos somáticos que incluyen la estimulación de la proliferación de muchos tejidos, como el tejido conectivo, cartílago, hueso, vísceras y muchos tejidos epiteliales³.

Etiopatología.

La causa mas común es un adenoma pituitario secretor de GH. Una mutación en el gen de la subunidad alfa de la proteína G (Gs-alfa) se encuentra en aproximadamente el 40% de los adenomas somatotropos. Estas mutaciones tienen como consecuencia una activación constitutiva de la adenilato ciclasa y un aumento del AMP cíclico, lo cual puede tener un papel en la división celular y la secreción excesiva de la GH por estos adenomas.^{6,7} El gen transformador tumoral pituitario (pituitary tumor transforming gene) también esta sobreexpresado en algunos adenomas somatotropos invasores.⁸

Los tumores hipofisarios casi siempre corresponden a adenomas; pueden ser secretores únicamente de GH, aunque en ocasiones se asocian a secreción de otra hormona (aproximadamente un 15% secretan prolactina y con menor frecuencia hormona estimulante de la tiroides o adenocorticotropina). Los adenomas suelen clasificarse por su tamaño en microadenoma si su eje máximo menos de 10 mm. y macroadenoma si éste es mayor. La lesión mas frecuente al momento del diagnostico es el macroadenoma hasta en el 75 de los casos.^{2,9,10}

En forma rara la acromegalia es causada por tumores secretores de hormona liberadora de GH (GHRH) por tumores hipotalámicos, carcinoides o tumores pulmonares de células pequeñas, así secreción ectópica de GH por tumores neuroendocrinos.^{2,3,4,9}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son ocasionadas por la elevación de la GH y del IGF-I y al efecto mecánico de la tumoración.^{2,9} El inicio de la acromegalia suele ser insidioso y la progresión es usualmente muy lenta, lo que retrasa el diagnostico hasta 10 años^{4,10}

Las manifestaciones por efecto mecánico generalmente se correlacionan con el tamaño del tumor e incluyen cefalea, hipopituitarismo, trastornos visuales y parálisis de nervios craneales.⁴ La cefalea esta presente hasta en el 60% de los casos y algunos se han reportado alteraciones visuales entre 14% y 40%.⁹

La manifestación clásica de acromegalia es el crecimiento óseo acral excesivo documentado por prognatismo, aumento de los senos paranasales, ampliación del espacio entre los incisivos inferiores y mala oclusión dental, aumento de pies y manos. Los pacientes también pueden presentar cifosis, síndrome de túnel del carpo, acantosis nigricans y fibromas péndulos cutáneos. Existe cardiomegalia, macroglosia y aumento de tamaño de la tiroides. La artropatía puede estar presente hasta en el 70% de los pacientes y puede ser monoarticular o poliarticular. La hiperhidrosis y piel grasa pueden afectar al 70% de los pacientes y aparecen de forma temprana. Un tercio de los pacientes cursan con aumento de tamaño de los zapatos, anillos y sombrero. El 33% de los casos puede tener fenómeno de Raynaud.^{2,3}

En el 30% de los casos puede existir hiperprolactinemia debido a compresión del tejido hipofisiario normal o por secreción de prolactina por el mismo tumor, y se manifiesta con galactorrea, amenorrea o disfunción eréctil hasta en el 50% de los pacientes. El 25% puede presentar falla adrenal y tiroidea debido al efecto mecánico del tumor.^{2,9,11}

El efecto deletéreo más importante es a nivel cardiovascular; puede encontrarse hasta en el 33% de los casos hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, arritmias, hipertensión y cardiopatía isquémica. En el estudio realizado por Damjanovic y cols,¹² se incluyeron 102 pacientes con diagnóstico de acromegalia, a quienes se les evaluó por ecocardiograma; los resultados demostraron que el 10% de los pacientes tenían insuficiencia cardiaca al momento del diagnóstico. 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-I con el tratamiento mejora la función cardiaca.^{2,3,9,11}

Hasta el 60% de los enfermos cursan con obstrucción de las vías respiratorias altas secundaria a hipertrofia de estructuras nasales y se manifiesta por apnea del sueño. El engrosamiento de las cuerdas vocales puede llevar a una voz profunda y resonante.¹¹

La acromegalia se asocia a diabetes mellitus en 25% de los pacientes y alteración en el metabolismo de los carbohidratos hasta en el 50%, manifestaciones que se deben al efecto directo 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.^{2,9,11}

La acromegalia se asocia a mayor riesgo de leiomiomatosis y probablemente también a pólipos colónicos. Un estudio retrospectivo reporto que el 81% de las mujeres con acromegalia tenían tumores uterinos benignos.¹³ Algunos estudios, pero no en todos, han reportado pólipos colónicos adenomatosos premalignos en alrededor de un 30% de los pacientes con acromegalia.¹⁴⁻¹⁶ 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 colón 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.² La acromegalia se ha asociado a diferentes tipos de cáncer, pero la mayoría de los estudios no han sido controlados. Aproximadamente un 10% de los pacientes con acromegalia desarrollan tumores malignos, incluyendo adenocarcinomas de colon, estomago y melanomas.¹⁷⁻¹⁹ En un estudio retrospectivo de 1362 pacientes del Reino Unido, la incidencia de cáncer de colon no fue estadísticamente significativo, pero el riesgo de muertes por cualquier tipo de cáncer, incluyendo cáncer de colon y de mama se incremento.²⁰

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.¹¹ En general se ha reportado un aumento tres veces mayor en la mortalidad secundaria a enfermedades cardiacas, 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.^{2,3,11}

Exámenes diagnósticos de laboratorio y gabinete

Las pruebas más utilizadas y confiables son la falta de supresión de la GH en una CTOG y los niveles de IGF-I. Durante la CTOG la ausencia de supresión de los niveles de GH (a menos de 1 μ /L a la primera o segunda hora después de la carga oral de glucosa utilizando ensayos muy sensibles) es diagnóstica de acromegalia.^{2,21} 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.^{2,10,11} Los niveles elevados de IGF-I ajustados para edad y sexo son altamente específicos para acromegalia y se correlacionan con la actividad clínica de la enfermedad y se reconocen como el parámetro más confiable para el diagnóstico y evaluación de la remisión o actividad de la enfermedad.^{2,10,11,21,22}

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. Debido a que el efecto de masa de una tumoración hipofisiaria puede causar disminución en la secreción TSH, gonadotropinas y la ACTH.³

La resonancia magnética nuclear (RMN) es la técnica de imagen estándar para la localización de un adenoma hipofisiario. Si ésta es normal se deberá realizar tomografía (TC) de tórax y abdomen en busca de algún tumor extrahipofisiario productor de GHRH.²

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en acromegalia es aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida, prevenir complicaciones y disminuir la mortalidad secundaria a enfermedad cardiovascular y respiratoria.²³

a) Cirugía

La extirpación transesfenoidal del adenoma secretor de GH es el tratamiento de elección.^{4,11} El éxito de la cirugía depende de la experiencia del neurocirujano, la tasa de curación es del 80% en microadenomas y de menos del 50% en macroadenomas. Si consideramos la incidencia anual de 1000 pacientes, significa que menos de 500 pacientes logrará la remisión.² 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.^{2,9}

La mejoría clínica, después de la cirugía, puede observarse rápidamente; la hiperhidrosis y la disminución de los tejidos blandos suele observarse en los primeros días.¹¹ La hiperhidrosis es un signo sensible que indica éxito con la cirugía. La respuesta bioquímica con disminución de la GH se presenta antes de una hora y el 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.^{3,22,24}

Entre un 15 a 20% de los pacientes cursan con hipopituitarismo posterior a la cirugía.⁴ Otras complicaciones de la cirugía son diabetes insípida, fuga 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 del IGF-I debe ser realizada a intervalos anuales de por vida.^{2-4,11}

Se han realizado múltiples estudios en los que se han evaluado 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.²² Con un seguimiento en promedio de 4 años, en 100 pacientes se reportó mejoría en el 42% de los pacientes si se consideraba 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.²⁵

Cuando se evaluó el resultado de la cirugía con la normalización de la IGF-I y/o un valor de GH menor a 2.5 µg/L en 59 pacientes, se encontró que la remisión postoperatoria se relacionaba más con el nivel de GH inicial 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.²⁶

En otro trabajo de investigación en el que se incluyeron 90 pacientes sometidos a resección transesfenoidal, se encontró una 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.²⁷ 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 fístulas de LCR, 2% meningitis y 2% tuvieron hipopituitarismo.²⁸

En un estudio con 57 pacientes se evaluaron los resultados de la cirugía en base a normalización de IGF-I, 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.²⁹

En un trabajo realizado en México con 53 pacientes y donde se utilizó IGF-I y la supresión de GH en una CTOG a menos de 1 µg/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-I 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.³⁰

En otro trabajo donde se incluyeron 89 pacientes, se demostró que el 33% tenían mejoría posterior a la cirugía y se reportó que la curación bioquímica se asocio a los niveles de GH basales mas al tamaño del tumor; en esta publicación se utilizo la GH como valoración bioquímica.²⁷

b) Tratamiento médico

Las opciones de tratamiento médico pueden ser fármacos como los análogos de somatostatina, agonistas de la dopamina y antagonistas de la GH y/o con radioterapia.^{2,3}

Los análogos de somatostatina se unen a los tumores secretores de GH a nivel de receptores específicos.²³ El acetato de octreotide es más potente que la somatostatina y tiene una vida media de dos horas. El 70% de los enfermos se logra disminuir la GH a menos de 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, sudoración, apnea obstructiva, insuficiencia cardiaca y 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.³¹ 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. Los pacientes también pueden presentar litiasis vesicular, por disminución de la motilidad de las vías biliares. Otros efectos son hipertiroxinemia, dolor local en el sitio de la inyección y supresión transitoria de la insulina con intolerancia a carbohidratos. La desventaja del tratamiento con análogos de somatostatina es su costo.^{2,3,23,31}

Los agonistas de dopamina a dosis elevadas, como la bromocriptina, en un bajo porcentaje inhiben la secreción de GH, principalmente en pacientes con cosecreción de prolactina 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.^{2,3}
^{31,32} 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-I 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.³³

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-I 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 y de los niveles de IGF-I. Los resultados fueron dependientes de dosis y al utilizar 20 mg por día se alcanzaron niveles normales de IGF-I en el 89% de los pacientes. Los efectos adversos fueron poco frecuentes.^{2,3,31,34}

La radioterapia convencional esta indicada si la hipersecreción de GH no es controlada con la cirugía o la terapia medica, si la cirugía está contraindicada o después de una reoperación por tumor residual. La dosis usual es de 45 a 50 Gy administrados en 4 a 5 semanas, sin exceder 1.8 Gy por día. Los inconvenientes de la radioterapia son la respuesta lenta y la alta incidencia de hipopituitarismo. Los niveles de GH e IGF-I disminuyen, en promedio, 20% por año, por lo que se alcanzan concentraciones de GH menores de 5 ng/mL hasta 5 a 10 años o más tiempo después del tratamiento si las concentraciones basales son muy altas.³⁵ El hipopituitarismo se presenta hasta en el 50% en los siguientes 10 años y es más frecuente en los pacientes que se sometieron a cirugía previamente.⁴ El 25% de los pacientes cursan con caída de cabello, parálisis de nervios periféricos, necrosis tumoral con hemorragia, apoplejía hipofisiaria y raramente daño al quiasma óptico. Algunos expertos recomiendan utilizar análogos de somatostatina mientras se alcanza el efecto terapéutico de la radioterapia.² La vigilancia de por vida es recomendada en todos los casos, para detectar tempranamente complicaciones tales como enfermedad cardiovascular y diabetes.^{2,22,24}

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar cual es la frecuencia de curación, actividad y tipo de discordancia de ambos criterios de curación, después de las diversas modalidades de tratamiento en los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la edad de presentación, sexo, diagnostico de DM, previo y por CTOG a su ingreso, de los pacientes con acromegalia.
- Describir la frecuencia de pacientes con niveles de IGF-I elevada, GH elevada basal y por CTOG en los pacientes con acromegalia.
- Describir los niveles de triglicéridos, colesterol total, c-HDL, c-LDL de los pacientes con acromegalia a su ingreso al Instituto.
- Determinar la frecuencia de hiperprolactinemia, hipogonadismo central, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo central de los pacientes con acromegalia a su ingreso al Instituto.
- Determinar la frecuencia de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca (FE menor del 40%) determinados por ecocardiograma.
- Describir los principales hallazgos por colonoscopia.
- Describir las características radiológicas previas y posteriores al tratamiento de los pacientes con acromegalia.
- Determinar la tasa de pacientes que cumplen criterios de curación, actividad y son discordantes, basándose en los niveles de IGF-I, supresión de GH durante CTOG en pacientes sometidos a las diversas modalidades de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño.

Se realizó un estudio transversal.

Población.

La información de los pacientes fue obtenida de la revisión de expedientes de pacientes catalogados con el diagnóstico de acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Se solicitaron todos los expedientes con diagnóstico de acromegalia que se encontraran en la base de datos del departamento de Estadística desde Enero de 1987 hasta Junio del 2007. En el análisis se incluyeron 103 expedientes que ingresaron con diagnóstico de acromegalia, en los cuales se determinó el diagnóstico bioquímico.

a) Criterios de inclusión.

Se incluyó a todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de acromegalia a los cuales se les estableció diagnóstico bioquímico por IGF-I, GH basal y por CTOG.

b) Criterios de exclusión.

No se incluyeron a pacientes con sospecha de acromegalia en los cuales la GH basal, por CTOG e IGF-I se encontraron dentro de parámetros normales en al menos 2 ocasiones.

Consideraciones éticas.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de "Investigación para la salud", este protocolo para tesis de subespecialidad recae en el Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, "investigación sin riesgo" por lo que no requiere un consentimiento informado. Debido al anonimato de la información clínica y a la ausencia de alguna intervención experimental, este estudio tampoco requiere de la consideración del comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Sin embargo el trabajo cumple con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 (Principios éticos aplicables a las investigaciones médicas en sujetos humanos) y su revisión en el 2004.

Variables de estudio y métodos de medición.

Se incluyen las variables demográficas: edad y sexo, así como la historia de diabetes mellitus. Se definió diabetes mellitus si el paciente tenía diagnóstico previo o utilizaba hipoglucemiantes al momento de su ingreso y también si tenía dos valores de glucemia iguales o mayores a 126 en ayunas o mayor de 200 en la CTOG realizada con 75 gr de glucosa.

En relación al tamaño del tumor se consideró microadenoma hipofisiario si el tumor por RMN o tomografía era menor de 10 mm y macroadenoma si la medición del tumor fue igual o superior a 10 mm.

Se consideró curación, si después de cualquier intervención terapéutica, la GH por CTOG era menor de 1 ng/ml (cuando el estudio fue realizado en laboratorio central) o menor de 2 ng/ml (cuando el estudio fue realizado en el laboratorio de endocrinología de la reproducción) en cualquier medición dentro de la CTOG (0, 30, 60, 90 y 120) y si el IGF-I fue normal de acuerdo a edad y sexo. La diferencia entre el nadir de GH en los 2 laboratorios mencionados se debe a que el procesamiento de las muestras se realizaba en un ensayo no ultrasensible (período de 1983 a 1993); a partir del mes de junio de 1993 el ensayo de GH es considerado muy sensible, por lo que se ajustó el criterio de curación aun nadir < 1, según los criterios basados en las guías actuales.

La enfermedad se consideró como activa si los niveles de IGF-1 se encontraron elevados de acuerdo a los rangos referencia ajustados para edad y sexo y si el nadir de la GH en la CTOG era mayor de 1 ng/ml o 2 ng/ml durante cualquier medición en la CTOG.

En la categoría de discordante se incluyeron a aquellos pacientes que tenían IGF-I elevado y un nadir de GH menor de 1 o 2 ng/ml después de la CTOG y a aquellos que tenían falta de supresión de GH durante la curva (y un nadir de mayor de 1 o 2 ng/ml) y niveles normales de IGF-I.

Para analizar a los diferentes grupos (pacientes que se sometieron a cirugía, pacientes con cirugía y radioterapia) se incluyeron a los pacientes que tuvieran mediciones de IGF-I y GH en CTOG.

Se definió como pérdida en el seguimiento al número de pacientes que no acudieron a consulta a partir de junio del 2005.

Análisis estadístico.

Las características de los pacientes se presentan como media \pm desviación estándar (DE) para las variables continuas y como frecuencia y porcentaje para las variables categóricas.

Se utilizó la prueba de *t de student* en la comparación del área bajo la curva de la GH en 3 CTOG: 1) CTOG pretratamiento 2) CTOG después de la primera cirugía y 3) última CTOG. El valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo en todas las pruebas. Los cálculos se realizaron en el programa estadístico SPSS para Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL versión 14.0)

RESULTADOS

CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.

El promedio edad al momento del diagnóstico fue de 40.5 ± 11.6 años, con un rango de 19 a 73 años. Cuarenta y ocho pacientes (46.6%) fueron hombres. Diecisiete pacientes (16.5%) tenían historia de DM a su ingreso y se estableció el diagnóstico por CTOG en 13 pacientes más (11.7%). La GH en CTOG se encontró elevada en el 80.8% (63 de 78 pacientes); la IGF-I en el 96.4% (54 de 56 pacientes) (tabla 1).

En cuanto al perfil de lípidos, el promedio de los niveles de triglicéridos fueron de 229.2 (rango: 51-2895) en 67 pacientes, colesterol total de 188.7 ± 84.7 (rango: 12-610) en 87 pacientes, c-LDL 111.5 ± 35.8 (rango: 58-225) en 61 pacientes y de c-HDL de 40.8 ± 14.19 (rango de 15-101) (tabla 2).

La alteración hormonal hipofisiaria encontrada con mayor frecuencia fue hipogonadismo hipogonadotrófico, presente en el 48.6% (36 de 74 pacientes). Hiperprolactinemia se encontró en 34.6% (27 de 78 pacientes), insuficiencia suprarrenal secundaria en 9.1% (8 de 88 pacientes) e hipotiroidismo secundario en 5.3% (5 de 95 pacientes) (tabla 3).

Se realizó ecocardiograma en 46 pacientes, en los que se documentó HVI en 60.8%, insuficiencia cardíaca en 2.1%, con valores de FE en 61.14 ± 9.5 (rango de 15-75) (tabla 4).

En los pacientes que se le realizó colonoscopia (35 pacientes), esta fue normal en 57.1% y se documentaron pólipos en 31.4% (tabla 5).

Sólo un paciente presentó neoplasia endocrina múltiple y se realizó resección de paratiroides por hiperparatiroidismo antes del tratamiento de la acromegalia.

De aquéllos en los que se le reportó estudio de imagen antes del tratamiento (85 pacientes), en el 83.9% se documentó macroadenoma, en el 14.9% microadenoma y solo en un paciente no se documentó tumor. En los pacientes con reporte de un último estudio de imagen (77 pacientes) no se observó tumor en 37.7%, macroadenoma en 32.5%, microadenoma en el 16.9% y persistencia del tumor sin reporte de diámetro en el 13% de los pacientes. (tablas 6 y 7).

TRATAMIENTO QUIRURGICO.

A 81 pacientes se les realizó cirugía (78.6% del total de pacientes), de los cuales a 76.5% se les realizó cirugía transesfenoidal, a 22.2% craneotomía y no se especificó cirugía en un paciente, el cual fue operado fuera del Instituto. En 52 pacientes (64.2%) la cirugía fue el único tratamiento, a 23 (28.4%) se les realizó cirugía y radioterapia y a 6 (7.4%) se les realizó cirugía, radioterapia y tratamiento farmacológico (tablas 9 y 10).

Recibieron tratamiento farmacológico 9 pacientes (8.7%), de los cuales sólo 3 pacientes (2.9%) recibieron fármacos únicamente. Treinta y cuatro pacientes recibieron radioterapia (33.35%).

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 4.9 años con un rango de 0 a 35 años. Se observó una pérdida en el seguimiento de 40% (41 pacientes). Se documentó muerte en 2 pacientes de etiología respiratoria.

En aquellos pacientes tratados únicamente con cirugía (52 pacientes) y que tuvieron determinación de GH en CTOG e IGF-I durante su seguimiento (29 pacientes) se documentó curación en el 48.3% (14 pacientes), actividad en 31% (9 pacientes), discordantes por falta de supresión de GH durante la CTOG en el 6.9% (2 pacientes) y discordantes por IGF elevada 13.8% (4 pacientes) (tabla 14).

De los pacientes tratados con cirugía y radioterapia (23 pacientes) sólo 19 pacientes tuvieron determinación de IGF-I y GH en CTOG durante su seguimiento y se documentó curación en el 68.4% (13 pacientes), actividad en el 15.8% (3 pacientes) con discordancia por GH no suprimida en CTOG en 10.5% (2 pacientes) y discordantes por IGF-I elevada en 5.3% (1 paciente) (tabla 15).

De aquellos tratados con las diversas modalidades de tratamiento (89 pacientes), solo 68 pacientes tuvieron determinación de GH en CTOG e IGF1, de los cuales se reportó curación en el 23.5% (16 pacientes), actividad en el 36.8% (25 pacientes), discordancia por falta de supresión de GH en CTOG en 33.8% (23 pacientes) y en 5.9% (4 pacientes) discordantes por IGF-I elevada (tabla 17).

Al comparar el área bajo la curva (ABC) de las 3 diferentes CTOG, se observó que la comparación entre la primera y segunda no fueron estadísticamente significativas, lo que sugiere que la intervención quirúrgica no tiene buenos resultados; al comparar el ABC de la primera y tercera, se encontró una asociación estadísticamente significativa lo que sugiere que lo que se realiza después de la cirugía (radioterapia y tratamiento farmacológico) funciona y tiene efectos sobre el desenlace final; a pesar de ello, la comparación entre la segunda y tercera ABC no es significativa, pero hay que considerar la diferencia en la n (n=102 en la comparación del ABC 1 y 3 vs. n= 8 en la comparación del ABC 2 y 3).

DISCUSIÓN

La acromegalia es una enfermedad crónica que conlleva a morbilidad y mortalidad muy elevada. Está asociada a una mortalidad de aproximadamente 1.6 a 3.3 veces de lo esperado para individuos sanos de la misma edad.¹¹

En lo que respecta a las manifestaciones cardiovasculares en nuestro estudio se encontró que el 60.8% de los pacientes presentaron HVI e insuficiencia cardíaca en 2.1%, resultados menores a los documentados en otros estudios¹², tal vez por que no en todos los pacientes se realizó ecocardiograma durante su evaluación.

El 16.5% de los pacientes tenían diagnóstico de DM a su ingreso y además se diagnosticó DM por curva en CTOG en el 11.7%, estos datos concuerdan con los reportados previamente y son consecuencia del efecto antagonista de insulina directo de la GH.^{2,9,11}

La acromegalia se asocia a mayor riesgo de leiomiomatosis y probablemente también a pólipos colónicos.^{13 14-16} Nosotros encontramos que el 31.5% de los pacientes evaluados tenían pólipos, de los cuales sólo en uno se documentó cáncer. La mayoría de los estudios que han encontrado asociación a diferentes tipos de cáncer no han sido controlados.¹⁷⁻¹⁹ En un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido, la incidencia de cáncer de colon no fue significativamente mayor que la observada en una población sana pareada por la edad, pero el riesgo de muertes por cualquier tipo de cáncer, incluyendo cáncer de colon y de mama se incrementó.²⁰

El objetivo del tratamiento en acromegalia es aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida, prevenir complicaciones y disminuir la mortalidad secundaria a enfermedad cardiovascular y respiratoria.²³ Las pruebas más utilizadas y confiables son la falta de supresión de la GH en una CTOG y los niveles de IGF-I y se reconocen como el parámetro más confiable para el diagnóstico y evaluación de la remisión o actividad de la enfermedad.^{2,10,11,21,22}. De acuerdo con los consensos recientes en el tratamiento de acromegalia, la curación bioquímica es definida como la normalización de la IGF-I ajustado para edad y sexo y la supresión de la GH a niveles menores de 1ng/ml por CTOG usando ensayos sensibles.^{1,36,37} La mayoría de los estudios establecen como desenlace la medición de GH y en forma más reciente la determinación de IGF-I, documentando resultados variables de acuerdo al tipo de cirugía y tiempo de seguimiento e inclusive valores de GH preoperatorios.^{18,22}

Durante el seguimiento de esta enfermedad, muchos pacientes presentan un parámetro de curación pero no otro. Sólo en pocos estudios se ha analizado a este tipo de pacientes; en el estudio de Espinosa de los Monteros se encontró que de 127 pacientes tratados con cirugía, 33.3% se catalogaron como activos, 41.2% como curados, 3.9% discordantes por elevación de IGF I y 21.4% discordantes por falta de supresión de GH en CTOG.

Nuestros resultados muestran que en los pacientes tratados únicamente con cirugía (53 pacientes) y que tuvieron determinación de IGF-I y GH durante la CTOG durante su seguimiento (29 pacientes) se documentó curación en el 48.3% (14 pacientes), actividad

en 31% (9 pacientes), discordantes por falta de supresión de GH durante la CTOG en el 6.9% (2 pacientes) y discordantes por IGF elevada 13.8% (4 pacientes). De los pacientes tratados con cirugía y radioterapia (28 pacientes), solo 19 pacientes tuvieron determinación de IGF-I y GH durante una CTOG en el seguimiento y se documentó curación en el 68.4% (13 pacientes), actividad en el 15.8% (3 pacientes), discordantes por GH no suprimida en CTOG en 10.5% (2 pacientes) y discordantes por IGF-I elevada en 5.3% (1 paciente). Ésto demuestra que todavía existe debate entre la definición optima de curación en acromegalia en términos de cuál es el método de medición hormonal. En el estudio previamente mencionado también se encontró que algunos pacientes cambiaban de categoría, lo que añade la cuestión de cuando y con qué intervalos se deben realizar estas mediciones hormonales.³⁸

En nuestra serie, la media de seguimiento fue de 4.2 años. Tiene las limitaciones de un estudio retrospectivo, además de una pérdida de seguimiento, definida por falta de asistencia a consulta por al menos 2 años, por lo que estudios prospectivos se sugieren para eliminar estas limitaciones.

CONCLUSIONES.

Un alto porcentaje de los pacientes con acromegalia tienen actividad bioquímica después del tratamiento quirúrgico, lo que hace necesario el uso de otras modalidades de tratamiento. En los pacientes tratados con las diversas modalidades de tratamiento un alto porcentaje tiene discordancia en los criterios de curación; la mayoría de ellos tiene IGF-I normal con GH durante CTOG que sigue actividad bioquímica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Melmed, S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558.
- 2.- A Ben-Shlomo, S Melmed. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 2001; 30: 565-578.
- 3.- 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.
- 4.- I Shimon and S Melmed: Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med*, Sep 1998; 129: 472-83.
- 5.- Bengtsson, B-A, Eden, S, Ernest, I, et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988; 223:327.
- 6.- Landis, CA, Masters, SB, Spada, A, et al. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989; 340:692.
- 7.- Hayward, BE, Barlier, A, Korbonits, M, et al. Imprinting of the G(s)alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest* 2001; 107:R31.
- 8.- Zhang, X, Horwitz, GA, Heaney, AP, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:761.
- 9.- ME Molitch. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 597- 609.
- 10.- S Melmed, I Jackson, D Kleinberg et al: Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 2646-2652.
- 11.- 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.
- 12.- 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.
- 13.- Cohen, O, Schindel, B, Homburg, R. Uterine leiomyomata-a feature of acromegaly. *Hum Reprod* 1998; 13:1945.
- 14.- Renehan, AG, Shalet, SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1909.
- 15.- Bogazzi, F, Cosci, C, Sardella, C, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1351.

- 16.- Renehan, AG, Bhaskar, P, Painter, JE, et al. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3417.
- 17.-Terzolo, M, Reimondo, G, Gasperi, M, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:84.
- 18.-Ron, E, Gridley, G, Hrubec, Z, et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991; 68:1673.
- 19.- Jenkins, PJ, Fairclough, PD, Richards, T, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol* 1997; 47:17.
- 20.- Orme, SM, McNally, RJ, Cartwright, RA, Belchetz, PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2730.
- 21.- BM Chang-DeMoranville, Ivor, Jackson: Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 649 – 667.
- 22.- R Fahlbusch, J Honegger, M Buchfelder: Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 669-691.
- 23.- SWJ Lamberts, JC Reubi, EP Krenning: Somatostatin analogs in the treatment of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 737-751.
- 24.-RC Eastman, P Gorden, E Glatstein et al: Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 693 – 711.
- 25.-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.
- 26.- NR Biermasz, HV Dulken, F Roelfsema: Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 4596-4602.
- 27.- 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.
- 28.- 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.
- 29.-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.

- 30.- AL Espinosa 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.
- 31.- CB Newman: Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, marz 99; 28: 171-190.
- 32.- CA Jaffe, AL Barkan: Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Sep 1992; 21: 713-735.
- 33.- 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.
- 34.- RD Utiger: Treatment of acromegaly. *N Engl J Med.*, Apr 2000; 342: 1210-1.
- 35.-Holdaway, IM, Rajasoorya, RC, Gamble, GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:667.
- 36.- Giustina, A., Barkan, A., Casanueva, F.F., Cavagnini, F., Frohman, L., Ho, K., Veldhuis, J., Wass, J., Von Werder, K. & Melmed, S. Consensus criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*; 2000, **85**, 526–529
- 37.- Growth Hormone Research Society; Pituitary Society. 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* 2004; **8**: 3099–3102.
- 38.- Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ocho R, Sandoval C, Ginto G, Mendoza V, Hernandez I, Molina M, Mercado M. Biochemical evaluation of disease activity after surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. 2006. *Clin Endocrinol.*;64 245-249.

ANEXOS.

Tabla 1. Categoría en base a los niveles basales de GH e IGF-I de los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"			
Parámetro bioquímico	Categoría	N	%
GH basal	Elevado	63	80.8
	Normal	15	19.2
	Total	78	100
IGF1 basal	Elevado	54	96.4
	Normal	2	3.6
	Total	56	100

Tabla 2. Perfil de lípidos de los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"			
	N	Promedio (DE)	Rango
Triglicéridos	67	229.2	51-2895
Colesterol total	87	188.7 (84.7)	12-610
c-HDL	61	40.8 (14.19)	15-101
c- LDL	47	111.5 (35.8)	58-225

Tabla 3. Características hormonales previas a cualquier modalidad de tratamiento de los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"			
	N total	N afectados	%
Hiperprolactinemia	78	27	34.6
Hipogonadismo central	74	36	48.6
Insf suprarrenal	88	8	9.1
Hipotiroidismo central	95	5	5.3

Tabla 4. Resultados de los ecocardiogramas de los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"			
	N pacientes evaluados	N pacientes afectados	%
HVI	46	28	60.86
ICC	46	1	2.1

Tabla 5. Resultados de colonoscopia de los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"		
	N	%
Normal	20	57.1
Pólipos	11	31.4
Otro hallazgo	9	11.4
Total	35	100

Tabla 6. Imagen pre quirúrgica de los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"		
	N	%
Macroadenoma	73	83.9
Microadenoma	13	14.9
Sin tumor	1	1.1
Total	85	100

Tabla 7. Ultima imagen reportada en los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"		
	N	%
Microadenoma	13	16.9
Macroadenoma	25	32.5
Persistencia sin diámetro	10	13
Sin tumor	29	37.7
Total	77	100

Tabla 8. Modalidades de tratamiento utilizadas en los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"		
Tratamiento con radioterapia	34	33%
Tratamiento farmacológico	9	8.7%
Pacientes tratados con cirugía	81	78.6%

Tabla 9. Tipo de cirugía en los pacientes tratados por acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"		
Tipo de cirugía	Frecuencia	%
Craneotomía	18	22.22
Transesfenoidal	62	76.55
No determinada	1	1.23
Total	81	100

Tabla 10. Total de pacientes tratados con cirugía por acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán".		
	Frecuencia	%
Tratamiento quirúrgico únicamente	52	64.2
Tratamiento con cirugía y radioterapia	23	28.4
Tratamiento con cirugía, radioterapia y medico.	6	7.4
Total	81	100

Tabla 11. Todos las diferentes modalidades de tratamiento en los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"		
	Frecuencia	%
Solo cirugía	52	50.2
Tratamiento farmacológico solamente	3	2.9
Tratamiento solo con radioterapia solamente	5	4.9
Sin tratamiento	14	13.6
Tratamientos combinados	29	28.2
Total	103	

Tabla 12. Modalidades de tratamientos combinado en los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"		
	N	%
Tratamiento con cirugía y radioterapia	23	79.3
Tratamiento con cirugía, radioterapia y farmacológico.	6	20.7
Total	29	100

Tabla 13. Hipotiroidismo secundario a tratamiento en los pacientes con acromegalia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubirán"		
	N	%
Presente	23	46.9
Ausente	26	53.1
Total	49	100

Tabla 14. Estado bioquímico al final de la última evaluación después de tratamiento únicamente con cirugía, 52 pacientes tratados solo con cirugía; de los cuales 29 tenían ambas determinaciones

Categoría	Frecuencia	%
Curación	14	48.3
Actividad	9	31.0
Discordantes por falta de supresión de GH en CTOG	2	6.9
Discordante por IGF elevada	4	13.8
Total	29	100.0

Tabla 15. Estado bioquímico al final de la última evaluación después de tratamiento con cirugía y radioterapia. 23 pacientes tratados con cirugía y radioterapia; de los cuales sólo 19 pacientes tenían ambas determinaciones.

Categoría	Frecuencia	%
Curación	13	68.4
Actividad	3	15.8
Discordantes por falta de supresión de GH en CTOG	2	10.5
Discordante por IGF elevada	1	5.3
Total	19	100.0

Tabla 16. Estado bioquímico al final de la última evaluación después de tratamiento con solo con fármacos, 9 pacientes; de los cuales 5 tenían ambas determinaciones.

Categoría	Frecuencia	%
Curación	2	40
Actividad	1	20
Discordantes por falta de supresión de GH en CTOG	1	20
Discordante por IGF elevada	1	20
Total	5	100.0

Tabla 17. Estado bioquímico al final de la última evaluación después de tratamiento con las diversas modalidades de tratamiento, 89 pacientes; de los cuales solo 68 tenían ambas determinaciones

Categoría	Frecuencia	%
Curación	16	23.5
Actividad	25	36.8
Discordantes por falta de supresión de GH en CTOG	23	33.8
Discordante por IGF elevada	4	5.9
Total	68	100.0