



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“ACROMEGALIA Y EMBARAZO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA Y REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA”.

TESIS QUE PRESENTA:

DR. JOSE ARTURO MARTINEZ OROZCO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

ASESOR(ES): DR HAIKO NELLEN HUMMEL

DRA. ELSA ABURTO MEJIA



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
JEFE DE SERVICIO MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
ASESOR DE TESIS
JEFE DE SERVICIO MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. ELSA ABURTO MEJIA
ASESORA DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI



IMSS REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	3SE	Unidad de Adscripción	Hospital de Especialidades	CMN S XXI
Autor Apellido Paterno	Martínez	Materno	Orozco	Nombre Jose Arturo
Matrícula	99386454	Especialidad	Medicina Interna	
Fecha Grad.	28/02/2011	No. de Registro	F-2010-3601-177	

Título de la tesis:

“ACROMEGALIA Y EMBARAZO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA Y REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA”.

Resumen

Introducción: La acromegalia es el resultado de una secreción elevada de hormona del crecimiento por una tumoración pituitaria, con el resultado de niveles elevados de IGF-I en sangre. Esta enfermedad típicamente se asocia con anovulación, pero en ciertas circunstancias puede ocurrir un embarazo en este tipo de pacientes. Poco se sabe hoy en día sobre las interacciones entre la acromegalia y el embarazo, y dado el nivel de evidencia que hay sobre el tema actualmente no se han podido establecer guías para recomendaciones sobre este tipo de pacientes. **Objetivos:** Determinar el estado bioquímico (IGF-I) antes, durante y después del embarazo en pacientes con acromegalia tratadas con terapia quirúrgica y/o medica adyuvante antes del evento. Identificar complicaciones durante el embarazo: Hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus gestacional, enfermedad arterial coronaria y aumento del tamaño del tumor. Comparar el estado bioquímico de acuerdo a los niveles de IGF-I en pacientes que recibieron o no tratamiento durante el embarazo. Reportar el desenlace del embarazo en cuanto al recién nacido. **Métodos:** Este es un estudio retrospectivo, transversal, comparativo y descriptivo donde se presentaran nuevos casos de pacientes embarazadas con acromegalia activa y se realizo una revision sistematica de la literatura de todas las series de casos y reportes de caso de los ultimos 10 años. **Resultados:** En 4 nuevos casos descritos, el embarazo curso sin complicaciones y sin la necesidad de terapia quirurgica adicional, la terapia medica adyuvante solo se requirió en una paciente por menos de 20 semanas a base de ocreotide y pegvisomant, una paciente tuvo 2 embarazos, con 2 años de periodo intergenesico, sin requerir terapia medica adyuvante. La revisión de los 26 casos de la literatura nos permitió un análisis de los resultados donde 14 pacientes continuaron con su terapia medica y 16 no tuvieron tratamiento medico en ninguna fase del embarazo, solo una paciente desarrollo diabetes mellitus gestacional, el resto no desarrollo complicaciones endocrinas, cardiovasculares o neurológicas durante el embarazo. **Conclusiones:** La acromegalia activa previamente controlada permitió el desarrollo de un embarazo a termino sin complicaciones significativas en los 4 nuevos casos de este estudio y los 26 casos revisados de la literatura, por lo que es indispensable revalorar la indicación de aborto terapéutico en pacientes de características similares.

Palabras Clave:

1) Acromegalia	2) Embarazo	3) Niveles de IGF-I
4) Tumor hipofisiario	5) Analogos de somatostatina	Pags. 46 Ilus. 17

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

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco a Dios por darme la oportunidad de terminar un nuevo ciclo, uno de los más importantes en mi vida, por permitirme tener a mi familia, amigos y todas las personas que han hecho posible que puede llegar hasta aquí. GRACIAS DIOS.

A mis padres Jose Luis Martinez y Liliana Orozco Quiroz que sin ellos no seria quien soy hasta el dia de hoy, gracias por su apoyo y por siempre estar ahí, en las buenas y en las malas, por confiar en un hijo suyo que los ama e idolatra con intensidad. LOS AMO.

A mi abuela Maria Luisa Quiroz Escamilla y mi bisabuela Amalia Escamilla Sosa (QEPD) por el gran apoyo que me han brindado todos estos años, gracias por sus rezos y consejos. Las adoro, te extraño mucho mamalita.

A mis hermanos Alejandro Isauro, Isaac y Alan Ricardo que siempre han creído en mi y nunca me han dejado de apoyar. Los quiero mucho.

Al Dr Haiko Nellen Hummel, mi maestro en este ciclo, gracias por su apoyo y confianza brindadas, por creer en mi para desempeñarme como jefe de residentes. Me ayudo a descubrir que la medicina interna es mi pasión y lo que me llena en la medicina.

Al Dr Ismael Ayala H., Fernando Laredo S. y Elsa Aburto M. por mostrarme el lado que pocos ven de la medicina interna, el lado que muchos temen explorar, pero que al final es la realidad y donde mas se aprende.

A la Dra Galvan por ser una gran maestra y amiga, por confiar en mí como medico, gracias por ser tan estricta.

Al Dr Guillermo Flores P., Blanca A. Chong M., Jose Malagon R., Julian Mac Gregor G. por ser grandes maestros de la medicina interna, por mostrarme cada uno de uds, diferentes facetas que hay en esta. Invaluable su apoyo gracias.

A todos mis amigos, médicos y no médicos, por estar ahí y no abandonarme, SBPJ. En especial a Jimena, Alexandro y Martha Caldera por ser mis mejores amigos de la residencia, por su apoyo en esas guardias mortales, por mantenerme despierto y no convalescer a las 4 am con 7 ingresos y 3 chocados en piso, y por hacer de esta residencia una de las mejores etapas de mi vida y que no olvidare. Metas hijitos! Las cumplimos!

Gracias UNAM-IMSS-CMN SXXI.

“ACROMEGALIA Y EMBARAZO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA Y REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA”.

ALUMNO: Dr. José Arturo Martínez Orozco residente del cuarto año en Medicina Interna del Hospital de Especialidades C.M.N S.XXI IMSS.

TUTORES: Dr. Haiko Nellen Hummel jefe de servicio del departamento de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades C.M.N S.XXI IMSS, Dra Elsa Aburto Mejia medico adscrito del departamento de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades C.M.N S.XXI IMSS.

Introduccion: La acromegalia es el resultado de una secreción elevada de hormona del crecimiento por una tumoración pituitaria, con el resultado de niveles elevados de IGF-I en sangre. Esta enfermedad típicamente se asocia con anovulación, pero en ciertas circunstancias puede ocurrir un embarazo en este tipo de pacientes. Poco se sabe hoy en día sobre las interacciones entre la acromegalia y el embarazo, y dado el nivel de evidencia que hay sobre el tema actualmente no se han podido establecer guías para recomendaciones sobre este tipo de pacientes.

Objetivos: Determinar el estado bioquímico (IGF-I) antes, durante y después del embarazo en pacientes con acromegalia tratadas con terapia quirúrgica y/o medica adyuvante antes del evento. Identificar complicaciones durante el embarazo: Hipertension arterial sistémica, Diabetes mellitus gestacional, enfermedad arterial coronaria y aumento del tamaño del tumor. Comparar el estado bioquímico de acuerdo a los niveles de IGF-I en pacientes que recibieron o no tratamiento durante el embarazo. Reportar el desenlace del embarazo en cuanto al recién nacido.

Metodos: Este es un estudio retrospectivo, transversal, comparativo y descriptivo donde se presentaron nuevos casos de pacientes embarazadas con acromegalia activa y se realizó una revisión sistemática de la literatura de todas las series de casos y reportes de caso de los últimos 10 años.

Resultados: En 4 nuevos casos descritos, el embarazo curso sin complicaciones y sin la necesidad de terapia quirúrgica adicional, la terapia medica adyuvante solo se requirió en una paciente por menos de 20 semanas a base de octreotide y pegvisomant, una paciente tuvo 2 embarazos, con 2 años de periodo intergenesico, sin requerir terapia medica adyuvante. La revisión de los 26 casos de la literatura nos permitió un análisis de los resultados donde 14 pacientes continuaron con su terapia medica y 16 no tuvieron tratamiento medico en ninguna fase del embarazo, solo una paciente desarrollo diabetes mellitus gestacional, el resto no desarrollo complicaciones..

Conclusiones: La acromegalia activa previamente controlada permitió el desarrollo de un embarazo a termino sin complicaciones significativas en los 4 nuevos casos de este estudio y los 26 casos revisados de la literatura, por lo que es indispensable revalorar la indicación de aborto terapéutico en pacientes de características similares.

1.- Datos del Alumno
Martínez Orozco Jose Arturo (044) 55-11-88-74-20 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Medicina Interna 098226384
2.- Datos del Asesor
Nellen Hummel Haiko Aburto Mejia Elsa
3.- Datos de la tesis
Acromegalia y embarazo: experiencia de un centro de referencia y revisión sistemática de la literatura. 46 p. 2011

INDICE

	Pag.
Resumen	1
Antecedentes	
Definición y diagnostico de Acromegalia.	2
Tratamiento de la Acromegalia.	5
Metas del tratamiento de la Acromegalia.	8
Hipofisis anterior y embarazo	9
Diagnostico de Acromegalia durante el embarazo.	10
Efectos del embarazo en el tamaño del tumor y la acromegalia.	11
Efectos de la acromegalia en el embarazo.	11
Manejo de la acromegalia y el embarazo.	12
Justificación	13
Pregunta de Investigacion e Hipotesis	14
Objetivos	15
Material y Metodos	
Diseño de la Investigacion	15
Tipo de estudio	15
Variables	15
Poblacion de estudio	18
Criterios de selección	18
Recoleccion de la informacion	19
Análisis estadístico	19
Aspectos éticos	19
Cronograma de actividades	20
Resultados	21
Discusion	36
Conclusiones	40
Bibliografía	41
Anexos	45

Introduccion

Acromegalia

La hipersecreción de hormona del crecimiento (GH) o de hormona liberadora de GH (GHRH) puede llevar a la acromegalia. Los adenomas hipofisarios secretores de GH son responsables del 98% de la acromegalia, y casi exclusivamente son benignos. Los tumores usualmente están compuestos de células con citoplasma granulado de manera denasa o no densa, las cuales pueden secretar GH solamente o GH y prolactina (PRL) a la vez. Menos usual, el tumor esta compuesto células mamosomatotropas o de células madre acidofilicas mas agresivas secretoras de GH y PRL. Los adenomas plurihormonales que secretan GH y otras hormonas de la hipófisis anterior son raros. El carcinoma metastasico hipofisiario que secreta GH es muy raro. Algunos tumores somatotropos clínicamente silentes están descritos como asociados a una alta secreción de GH e IGF-I aun cuando esta presentación se da en mas del 98% de los pacientes (1).

Diagnostico de acromegalia

Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas insidiosas por el adenoma secretor de GH hacen que la acromegalia sea una enfermedad de diagnostico retardado, aproximadamente 10 años después del inicio de los síntomas. Los cambios en la apariencia hacen que solo 13% de los pacientes con acromegalia busquen atención. Los cambios en la apariencia se dan por el crecimiento esquelético y crecimiento de los tejidos blandos elcual es leve en el inicio de la enfermedad, los cambios faciales incluyen los labios y nariz gruesos, agrandamiento craneal a nivel frontal, sobrecrecimiento mandibular con prognatismo, ensanchamiento maxilar con separación dental, maloclusion de la arcada dentaria, cierre anormal de la boca. Aumento en el numero de anillo y zapatos usualmente son reportados (2).

La artropatía de grandes articulaciones es un hallazgo común de la enfermedad que ocurre en 70% de los pacientes, resultado de engrosamiento cartilaginoso y fibroso periarticular, lo que causa edema articular, dolor e hipomotilidad seguido de acortamiento de los espacios articulares, osteofitosis y datos de osteoartrosis con enfermedad crónica. El involucro axial incluye aumento en el espacio intervertebral, agrandamiento vertebral y osteofitosis. Puede haber xifoescoliosis e hiperostosis.

Hay engrosamiento en piel por acumulación de glucosaminoglicanos, la hipersecreción e hipertrofia de las glándulas sebáceas puede encontrarse así como hiperpigmentación de pliegues e hipertrichosis. Hay aumento en la secreción por hipertrofia de las glándulas sebáceas y sudoríparas. Pueden cursar con hiperpigmentación e hipertrichosis (3).

La obstrucción de las vías aéreas superiores es debida a la macroglosia, prognatismo, labios gruesos e hipertrofia de la mucosa laríngea y del cartílago, lo que puede causar apnea obstructiva del sueño y que los pacientes ronquen en exceso, así mismo se puede complicar la intubación orotraqueal durante la anestesia. La hipoventilación y la hipoxemia también pueden surgir de la depresión respiratoria a nivel central y de la xifoescoliosis. Los pulmones muestran un aumento en la distensibilidad con una capacidad de difusión normal, lo que sugiere un aumento en el tamaño alveolar o en el número de los alveolos.

Las manifestaciones cardiovasculares más comunes de la acromegalia son la hipertrofia biventricular que se desarrolla independientemente de la hipertensión y se manifiesta en una etapa temprana de la enfermedad, la disfunción diastólica en reposo o la disfunción sistólica al esfuerzo pueden ser exacerbadas por el ejercicio. Si la acromegalia no está controlada puede haber una falla cardíaca diastólica exacerbada por la coexistencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes o la misma edad del paciente. La frecuencia de insuficiencia cardíaca en acromegálicos va del 1 al 10%. Las arritmias cardíacas son más frecuentes y exacerbadas por el ejercicio, la tensión arterial usualmente es alta con pérdida de la variación circadiana normal. La hipertensión se ha reportado

en más de un tercio de los pacientes con acromegalia. 41% de los pacientes acromegálicos están en riesgo moderado-alto de aterosclerosis coronaria (4).

Las parestesias periféricas, la neuropatía simétrica periférica sensorial y motora, la miopatía proximal y mialgias son encontradas en este tipo de pacientes. El síndrome del túnel del carpo se desarrolla por la compresión del nervio medial por el edema sinovial de la muñeca así como por el crecimiento de tendones y ligamento. El exoftalmos y el glaucoma de ángulo abierto se pueden desarrollar con la hipertrofia del tejido extraocular y alrededor del canal de Schlemm.

La hiperprolactinemia con o sin galactorrea se observa en el 30% de los pacientes por compresión hipofisiaria o por un tumor secretor mixto (GH y PRL). El hipopituitarismo por compresión del tejido normal se da en un 40% de los casos; amenorrea o impotencia, o falla adrenal o tiroidea secundaria se pueden presentar. Anormalidades tiroideas y bocio son comunes resultado de los efectos estimuladores del IGF-I sobre el tejido tiroideo (5).

La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus se presentan como resultado de efectos antiinsulinos directos de la hormona del crecimiento. La estimulación de la GH en la actividad de la enzima alfa 1 hidroxilasa incrementan los niveles séricos de 1.25 dihidroxicolecalciferol, lo que lleva a una absorción incrementada de calcio intestinal y a hipercalciuria. Osteoporosis puede ocurrir como resultado de falla gonadal secundaria (6).

La acromegalia está relacionada con aparición de pólipos colonicos por lo que deben ser estudiados con colonoscopia cada 3 a 5 años.

Las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con acromegalia son las enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y respiratorias.

Marcadores bioquímicos

Considerando las limitaciones de los ensayos bioquímicos para detectar GH e IGF-I y los resultados no estandarizados que se reportan en estos mismos, el corte para definir acromegalia

aun no esta muy claro. Sin embargo por un consenso internacional se deben usar números absolutos para hablar sobre control de la enfermedad más que para hablar sobre cura.

Los niveles sericos picos de GH deben de estar por debajo de 1 microgramo/L, preferentemente menos de 0.4 despues de una carga oral de glucosa (75g) a las 2 hrs (prueba de tolerancia oral a la glucosa). Este criterio usualmente es usado para diagnostico de acromegalia y para seguimiento durante el tratamiento. Las concentraciones sericas de GH son afectadas por un ciclo circadiano, una secreción pulsatil, el ejercicio, el ayuno y los niveles de glucosa serica. Las medidas de GH después de una carga de glucosa no son confiables e un paciente con diabetes mellitus en descontrol, insuficiencia renal o insuficiencia hepática, en pacientes que están tomando estrógenos o en pacietes embarazadas o adolescentes (7).

Los niveles sericos de IGF-I deben ser normales según la edad y sexo. La vida media larga y la estabilidad de la molecula permiten que sea confiable al usarla al evaluar actividad de la enfermedad. Muchos factores afectan los niveles sericos de IGF-I y deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar dichos valores; entre ellos tenemos la edad, proteínas fijadoras de IGF-I, el ritmo circadiano, el estado de nutrición, los niveles de insulina, tiroxina y esteroides. Idealmente los niveles de GH e IGF-I se deben obtener para complementar evidencia al evaluar la actividad de la enfermedad (8).

Imagenologia

La resonancia magnetica nuclear (RMN) de la hipófisis es la mas sensible para detectar tumores de hasta 2mm. En este estudio se pueden ver las dimensiones, la invasividad y la proximidad al quiasma óptico.

Tratamiento

El tratamiento debe de ser dirigido a manejar el tamaño del tumor y la hipersecreción de GH para prevenir la morbilidad y el aumento de la mortalidad mientras preservamos la función pitiutaria normal.

Tratamiento quirurgico

La cirugía es actualmente la vía principal para tratar a los pacientes. Su completa resección lleva al control hormonal de la acromegalia y a la mejora de los cambios en tejidos blandos. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para los microadenomas intraselares, macroadenomas no invasores (sin invasión cavernosa u osea) o cuando el tumor está causando síntomas compresivos. Esto lleva a control bioquímico de IGF-I en 75-95% de los pacientes (9).

En manos expertas las complicaciones de la cirugía transesfenoidal son raras, incluyendo las parálisis transitorias oculomotoras, disminución de la agudeza visual, lesión de la arteria carotídea, y epistaxis. Las contraindicaciones de la cirugía son la cardiomiopatía severa y las enfermedades respiratorias.

Aproximadamente 40-60% de los macroadenomas no pueden ser controlados únicamente con cirugía, las opciones para dichos tumores incluyen terapia médica o nueva cirugía más terapia médica adyuvante, o radioterapia con terapia médica para tumores residuales (9).

Terapia médica

Actualmente hay 3 tipos de medicamentos para el tratamiento de la acromegalia: los agonistas dopaminérgicos, los ligandos del receptor de somatostatina y los antagonistas del receptor de GH. Para las mujeres embarazadas que están en tratamiento adyuvante se les recomienda suspender el tratamiento, principalmente basado en la falta de grandes bases de datos que demuestren la seguridad de su uso (9).

Los ligandos del receptor de somatostatina (SRL) actúan a nivel de los subtipos 2 y 5 lo que disminuye la producción de GH por el adenoma. Son usados como medicamentos de primera línea si no hay necesidad de cirugía, si la cirugía ha fallado, antes de la cirugía para mejorar las condiciones bioquímicas o para en intermedio entre la terapia con radiación y el punto máximo de beneficio alcanzado por esta misma terapia. Estos medicamentos se pueden encontrar como medicamentos de acción prolongada con la misma eficacia que los otros.

Estos medicamentos reducen la GH a menos de 2.5 ng/ml normalizando los niveles de IGF-I en 44 y 34% de los casos respectivamente (10).

Actualmente solo hay un solo antagonista de los receptores de GH llamado pegvisomant para el tratamiento de la acromegalia con las siguientes indicaciones:

1. Niveles persistentemente elevados de IGF-I a pesar de la terapia máxima en otras modalidades terapéuticas.
2. Como monoterapia o en combinación con un SRL.

El pegvisomant es altamente efectivo en la acromegalia y mejora la calidad de vida en los pacientes que requieren pegvisomant y SRLs (11).

La terapia combinada aun no tiene muchos estudios para saber su eficacia y efectos adversos, pero esta indicada en aquellos pacientes que están a dosis altas de alguna modalidad de tratamiento o en aquellos con falla para control bioquímico después de la cirugía o la radiación (9).

De los 2 agonistas dopaminérgicos, bromocriptina y cabergolina, solamente la cabergolina ha demostrado beneficio en la acromegalia, pero la monoterapia solo es eficaz en menos del 10% de los pacientes. Su uso esta indicado cuando los pacientes prefieren únicamente la terapia via oral, en aquellos que después de la cirugía tienen niveles altos de prolactina, o como terapia combinada en pacientes que tienen dosis máxima de alguna otra monoterapia.

En pacientes con parkinson las dosis altas de cabergolina y un tratamiento prolongado desarrollan anomalías de las válvulas cardiacas.

Control de comorbilidades

Varias comorbilidades están presentes en la acromegalia como la artropatía, hipertensión, SAHOS, diabetes, cardiomiopatía, pólipos colonicos, bocio y cefalea. El tratamiento adecuado de la acromegalia por medio del control bioquímico GH/IGF-I ayuda a controlar estas comorbilidades,

sin embargo algunas de ellas persisten en los pacientes a pesar de tratamiento exitoso y deben ser tratados respectivamente (9).

Radioterapia

Esta modalidad debe considerarse como de tercera línea en el tratamiento para los pacientes que no tienen remisión en el tamaño del tumor o control bioquímico adecuado a pesar de la cirugía y el tratamiento médico. La radioterapia convencional puede normalizar los niveles bioquímicos de GH e IGF-I en más de 60% de los pacientes, pero la respuesta máxima se encuentra después de los 10-15 años postradioterapia.

Una alternativa a la radioterapia convencional es una dosis única de radiación tipo gamma knife o de acelerador linear, la remisión a los 5 años va del 29 al 60% (12).

Metas del tratamiento

Las metas bioquímicas son una GH por debajo de 2.5ng/ml o niveles de IGF-I normales para edad y sexo. Las comorbilidades deben de tratarse conjuntamente para disminuir la mortalidad (9).

El control de la masa tumoral es una meta esencial del tratamiento de la acromegalia. La cirugía y la radioterapia tienen mayor efecto en la reducción de la masa tumoral. Los inhibidores del receptor de GH no tienen efecto sobre este y los análogos dopaminérgicos solo reducen hasta el 5% de la masa, mientras que los SRLs pueden reducir la masa tumoral hasta en un 20% en el 75% de los casos. Hay una concordancia en general entre la respuesta bioquímica y anatómica (13).

El tratamiento de las comorbilidades se debe de dar en aquellos donde el simple tratamiento de acromegalia no las ha podido controlar, en especial tratamiento para los niveles elevados de glucosa, lípidos y tensión arterial para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares.

Hipófisis anterior y embarazo

Los adenomas hipofisarios corresponden al 6% de las neoplasias intracraneales (malignas y no malignas). Estas causan problemas por la secreción aumentada de hormonas por el tumor, así como un probable hipopituitarismo, con lo que afectan la fertilidad y el desenlace del embarazo. Agregado a esto, el embarazo por si mismo altera la secreción hormonal y la función hipofisiaria, complicando la evaluación de los pacientes con neoplasias hipofisarias la influencia de varios tipos de terapia en el feto en desarrollo también afecta la decisión terapéutica (14).

Durante el embarazo la hipófisis normal crece considerablemente, secundariamente a la hiperplasia e hipertrofia de los lactotropos, productores de prolactina, por la estimulación estrogenica. Concomitantemente los niveles de prolactina incrementan gradualmente durante la gestación. Los niveles elevados de prolactina encontrados al término preparan a la glandula mamaria para la lactancia. Por ende el hallazgo de amenorrea asociado con hiperprolactinemia es debido al embarazo y no a un tumor. La hiperplasia lactotropa da un incremento en el tamaño de la hipófisis por resonancia magnetica con un pico de crecimiento unos días posparto cuando la glandula alcanza los 12mm en ocasiones. Después del parto hay una involucion de la glandula durante los 6 meses siguientes (15).

Al inicio de la segunda mitad del embarazo, la hormona del crecimiento pituitaria (GH) disminuye, apareciendo la variante placentaria hecha por el epitelio del sincitiotrofoblasto de la placenta, incrementando hasta niveles de 10-20 ng/ml. La producción disminuida de GH hipofisiaria es debida probablemente a una retroalimentación negativa del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I (IGF-I), el cual es estimulado por la producción placentaria de GH. En pacientes con acromegalia con secreción autónoma de GH que se embarazan se han encontrado ambas formas de GH (16).

Durante el embarazo los niveles de cortisol se incrementan progresivamente elevándolos 2 a 3 veces su valor al termino de la gestación. La mayor parte de la elevación del cortisol es debido a una estimulación estrogenica que incrementa la globulina fijadora de cortisol (CBG). Sin embargo

la fracción libre bioactiva también se eleva 3 veces su valor y la tasa de producción de cortisol se incrementa, por lo que en orina se encuentra el cortisol urinario libre de 2 a 3 veces su valor normal. Los niveles de hormona adenocorticotropa (ACTH) también se han reportado como normales, suprimidos o elevados muy al inicio del embarazo. Sin embargo al final del embarazo hay un incremento progresivo seguido de un pico más de cortisol y ACTH durante el parto. La ACTH no cruza la placenta pero es creada por la placenta. La cantidad de ACTH en suero que es de origen placentario e hipofisiario durante los trimestres del embarazo no se conoce. La hormona liberadora de ACTH (CRH) también es producida y liberada por la placenta y se libera hacia el plasma de la madre. La CRH es bioactiva y puede liberar ACTH de la placenta y de la hipófisis. El papel de la CRH para regular la secreción de ACTH y cortisol durante el embarazo aun no esta bien definido en humanos (17).

Los niveles de TSH disminuyen durante el primer trimestre, en respuesta al aumento de las hormonas tiroideas estimulado por la hormona gonadotropina corionica (HGC), aunque en el tercer trimestre caen dentro de parámetros normales nuevamente. En respuesta a la producción de esteroides sexuales placentarios la GnRH hipotalámica y las FSH/LH hipofisiarias disminuyen en el primer trimestre con una nula respuesta de gonadotropinas a la GnRH (18).

Los reportes de embarazo en pacientes con acromegalia son poco comunes, posiblemente debido a que 30-40% de estos pacientes tienen hiperprolactinemia. La corrección de la hiperprolactinemia con bromocriptina puede ser necesaria para permitir la ovulación y conseguir el embarazo en estos pacientes (19).

Dignostico de Acromegalia durante el embarazo.

Los inmunoensayos convencionales para medir GH no pueden distinguir entre la GH hipofisiaria y la placentaria, por ello ensayos especiales que usan anticuerpos que reconocen epitopes especiales en las 2 hormonas se deben de usar. Cuando tales inmunoensayos no están disponibles, puede ser necesario esperar hasta el parto para evaluar la secreción certera de GH ya que la GH placentaria disminuye a niveles indetectables en las primeras 24 horas. Sin embargo,

hay 2 diferencias entre la secreción de GH placentaria y la hipofisiaria durante la acromegalia que puede hacer la distinción durante el embarazo. En primer lugar, la secreción hipofisiaria de GH en la acromegalia es altamente pulsátil, con 13-19 pulsos en 24hrs, mientras que la secreción de la GH placentaria no es pulsátil. En segundo lugar, 70% de los acromegálicos tienen una respuesta de GH a la TRH, mientras que en la variante placentaria no hay esta respuesta (20).

Efectos del embarazo en el tamaño del tumor y la acromegalia.

Solo tres pacientes con tumores secretores de GH se han reportado en la literatura con aumento en el tamaño de la tumoración, con alteraciones de los campos visuales en uno de ellos. Sin embargo en uno de estos 3 casos se presentó apoplejía hipofisiaria a las 33 semanas. Por estas situaciones los pacientes con acromegalia deben ser monitorizados para crecimientos tumorales sintomáticos de la misma manera que en los pacientes con prolactinomas (macroadenomas). Hay alguna evidencia de que el embarazo puede causar un agravamiento de la acromegalia en un número pequeño de casos pero otras series no han reportado esto, así que esto no parece ser un riesgo suficiente para estar en contra del embarazo (19).

Efectos de la acromegalia en el embarazo

Algunas complicaciones de la acromegalia son potencialmente dañinas tanto para la madre como para el feto. La intolerancia a los carbohidratos está presente en 50% de los pacientes con acromegalia, y la diabetes está reportada en 10-20% de los casos. La resistencia a la insulina secundaria al aumento en los niveles de GH puede incrementar el riesgo de diabetes gestacional. Así mismo hay aumento en la retención de sodio por lo que la hipertensión se da en un 25-35% de estos pacientes. Puede haber una cardiomiopatía específica asociada a la acromegalia, y el riesgo de enfermedad coronaria está incrementado. Por tanto el riesgo de diabetes gestacional, hipertensión y enfermedad cardíaca están potencialmente incrementados en mujeres con acromegalia durante el embarazo pero no hay evidencia para documentar esto (14,21).

Manejo de la acromegalia y el embarazo.

Las consideraciones de tratamiento con cabergolina y bromocriptina en mujeres con prolactinomas también aplican para las que tienen acromegalia. Para la mayoría de los pacientes estas drogas no deben de continuarse durante el embarazo. Hay limitada evidencia sobre el uso de ocreotide durante el embarazo. Este fármaco cruza la placenta por lo que se cree puede afectar los tejidos fetales en desarrollo. Por el otro lado, no se une con gran afinidad a la placenta por lo que no tiene efecto alguno sobre la GH placentaria. Por el hecho de que el ocreotide cruza la placenta y hay poca información sobre su seguridad, se ha recomendado que el ocreotide y otros análogos de somatostatina se descontinúen si el embarazo se esta planeando o que se use anticoncepcion si se están usando estos medicamentos. Considerando la naturaleza prolongada del curso de estos pacientes con acromegalia, la interrupción de la terapia medica por 9-12 meses no debe de tener un efecto particular adverso en el resultado a largo plazo. Por el otro lado, estos fármacos pueden controlar el crecimiento tumoral y para los tumores en crecimiento su reintroducción durante el embarazo se prefiere a una cirugía (14).

Justificación

El eje gonadotrópico usualmente está afectado en los pacientes con acromegalia ya sea por un efecto de masa o por la co-secreción de prolactina en exceso (22). La acromegalia está, por lo tanto, usualmente asociada con anovulación y amenorrea, aunque un embarazo espontáneo puede ocurrir en estas pacientes (23).

El embarazo es raro en pacientes acromegálicas no tratadas médicamente o quirúrgicamente y pocos embarazos se han reportado en la literatura en los últimos diez años. Aunque parece ser que estas pacientes son capaces de llevar un embarazo a término, poco se sabe hoy en día sobre la interacción entre la acromegalia y el embarazo (23). De hecho, complicaciones comorbidas de la acromegalia son potencialmente dañinas tanto para la madre embarazada, como para el producto que está desarrollándose en su útero. Hay un temor generalizado que no es probado aun por la medicina basada en la evidencia en torno al posible deterioro clínico de la acromegalia, o peor aun el temor a un aumento en el tamaño del tumor pituitario que lleve a la pérdida visual, hemorragia o la apoplejía pituitaria. Estos dos escenarios han llevado a la necesidad de mantener el tratamiento médico durante el embarazo en algunos casos, y en algunos otros llevar al médico tratante a tomar la decisión de llevar a cabo un aborto terapéutico (24).

Hoy en día no se cuenta con un alto nivel de medicina basada en la evidencia acerca del estado bioquímico, los eventos adversos durante el embarazo en pacientes acromegálicas activas, el desenlace del embarazo, así como de otras condiciones medicamente tratables en estos casos. Específicamente relacionado a esta última situación, la seguridad en el uso de análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos, o antagonistas del receptor de la hormona del crecimiento es extremadamente limitado, debido en gran parte a la baja incidencia de esta condición médica. Por ello, la determinación de estos parámetros en nuevos casos y al compararlos con los reportes de la literatura servirán para explicar el mecanismo o dar evidencia sobre el verdadero estado bioquímico de la enfermedad, la incidencia de complicaciones, la seguridad del uso de tratamiento y el éxito del embarazo en este tipo de pacientes.

Pregunta general

¿Cuál es el comportamiento clínico y bioquímico de las pacientes con acromegalia que llegaron a embarazo de término?

Pregunta específica

1. ¿Cuál es el comportamiento de IGF-I en pacientes acromegálicas con embarazo a término?
2. ¿Cuáles son las complicaciones observadas en las pacientes acromegálicas con embarazo a término con y sin tratamiento durante el embarazo?
3. ¿Existe diferencia bioquímica entre las pacientes acromegálicas con embarazo a término con y sin tratamiento durante el embarazo?

Hipótesis

H1 El embarazo en pacientes con acromegalia previamente tratadas no modifica el comportamiento clínico ni bioquímico de la enfermedad, llegando a término.

H0 El embarazo en pacientes con acromegalia previamente tratadas modifica el comportamiento clínico y bioquímico de la enfermedad, aun llegando a término.

Hipótesis específica

1. Si la acromegalia es previamente tratada la IGF-I en pacientes acromegálicas con embarazo a término se mantiene dentro de los rangos esperados.
2. Si la acromegalia es previamente tratada las complicaciones observadas en las pacientes con embarazo de término con y sin tratamiento no son diferentes de las pacientes sanas.
3. Si la acromegalia es previamente tratada no existe diferencia bioquímica entre las pacientes acromegálicas con embarazo a término con y sin tratamiento durante el embarazo

Objetivo

- Determinar el estado bioquímico (IGF-I) antes, durante y después del embarazo en pacientes con acromegalia tratadas con terapia quirúrgica y/o médica adyuvante antes del evento.
- Identificar complicaciones durante el embarazo: Hipertension arterial sistémica, Diabetes mellitus gestacional, enfermedad arterial coronaria y aumento del tamaño del tumor.
- Comparar el estado bioquímico de acuerdo a los niveles de IGF-I en pacientes que recibieron o no tratamiento durante el embarazo.

Materiales y Métodos

Diseño de la investigación

a. Tipo de estudio

Estudio de tipo retrospectivo, transversal, comparativo y descriptivo

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Edad.

Tiempo en años transcurrido a partir de la fecha de nacimiento.

Variable escalar

2. Tamaño del tumor:

Tamaño en centímetros en 3 dimensiones del tumor hipofisiario medido por Resonancia Magnética Nuclear al momento del diagnóstico de acromegalia.

Variable escalar

3. Niveles diagnosticos de IGF-I:

Niveles sericos obtenidos en microgramos por litro del factor de crecimiento de la insulina al diagnostico de Acromegalia.

Variable escalar

4. Niveles de IGF-I pre, trans y post embarazo:

Niveles sericos obtenidos en microgramos por litro del factor de crecimiento de la insulina

Variable escalar

5. Niveles de GH después de una CTOG:

Niveles sericos obtenidos en microgramos por litro de la hormona del crecimiento después de una curva de tolerancia oral a la glucosa al diagnostico de Acromegalia.

Variable escalar

6. Cirugía transesfenoidal:

Procedimiento quirúrgico con abordaje a través de senos paranasales (esfenoidal) para resección de masa hipofisiaria llevado a cabo después del diagnostico de acromegalia.

Variable nominal dicotómica.

7. Radioterapia:

Terapia médica adyuvante consistente en rayos gamma knife o acelerador linear para disminución del tamaño tumoral hipofisiario.

Variable nominal dicotómica.

8. Tratamiento medico actual:

Terapia medica recibida antes del embarazo a base de agonistas dopaminergicos, ligandos del receptor de somatostatina y/o antagonistas del receptor de GH.

Variable cualitativa nominal dicotómica.

9. Comorbilidades

- a. Diabetes mellitus gestacional. Se considero el diagnostico en pacientes con una prueba oral de tolerancia a la glucosa con una carga de 100mg entre las semanas 24 y 28 del embarazo que reportara niveles sericos de glucosa mayores a 155 según criterios de Carpenter, o pacientes con glucosa en ayuno mauores a 126 y con niveles al azar mayores a 200 con sintomatología (poliuria, polifagia, polidipsia)

Variable nominal dicotómica.

- b. HAS. Cifra de presión arterial sistólica de 140 mm Hg o diastólica de 90 mm Hg registrada con un esfigmomanómetro de mercurio por lo menos en 2 ocasiones utilizando la fase I y V de Korotkoff para identificar la presión sistólica y diastólica respectivamente.

Variable nominal dicotómica.

- c. Enfermedad arterial coronaria: Enfermedad manifestada por datos de isquemia al miocardio evaluada por criterios clínicos (dolor anginoso, manifestaciones adrenérgicas, disnea), electrocardiograficos (invesiones de ontas T nuevas, alteraciones del segmento ST o Bloqueos de rama izquierda de reciente aparición) y enzimáticos (elevación de CPK MB, troponinas y mioglobina).

Variable nominal dicotómica.

- d. Aumento del tamaño del tumor hipofisiario: Variable evaluada durante el embarazo por criterios clínicos (diplopía, hemianopsia, cefalea, apoplejía hipofisiaria) y

campimétricos (hemianopsia bitemporal) por la dificultad para realizar resonancia magnética durante el embarazo.

Variable escalar

Variabes dependientes

1. Tratamiento médico durante el embarazo:

Terapia médica recibida durante el embarazo a base de agonistas dopaminérgicos, ligandos del receptor de somatostatina y/o antagonistas del receptor de GH.

Variable nominal dicotómica.

Población de estudio

Todos los pacientes atendidos en el servicio de oncoendocrinología del Hospital Princess Margaret de la Universidad de Toronto en los últimos 10 años con el diagnóstico de Acromegalia y que cursaron con un embarazo a término.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes atendidos en el servicio de oncoendocrinología del Hospital Princess Margaret de la Universidad de Toronto en los últimos 10 años con el diagnóstico de Acromegalia y embarazo a término, que contaran con reportes de IGF-I antes, durante y después del embarazo. Y que se documentara búsqueda intensificada de complicaciones.

Criterios de eliminación

Pacientes con diagnóstico de acromegalia y embarazo cuyos expedientes no se encontraran o no estuvieran completos.

Plan de recolección de la información.

Se reportaran los casos de centro de referencia de acuerdo a lo encontrado en sus expedientes y se realizara una revision sistematica de la literatura en busca de los reportes de casos y series de casos en los ultimos 10 años usando los siguientes terminos:

“acromegaly and pregnancy”, “pregnancy in acromegalic patients”, “pituitary adenomas and pregnancy”, “management of pregnancy in acromegaly”, “treatment of acromegaly during pregnancy”, “breastfeeding in acromegalic patients” and “follow up of pregnant acromegalic patients”.

Se revisaran los casos del centro, todos los reportes de caso y series de casos de la literatura que describan pacientes con acromegalia y embarazo, se extraerán los datos sobre el estado preembarazo, seguimiento del embarazo y periodo posparto. Para su vaciado en la hoja derecoleccion de datos y posterior base de datos para su análisis.

Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva para todas las variables y se realizaran pruebas no paramétricas para el análisis de las variables y la comparación de los grupos con y sin tratamiento.

Consideraciones Eticas

Al tratarse de un estudio retrospectivo y que no realiza ninguna intervención no se requiere carta de consentimiento informado. Además de acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, y su reglamento (artículo 17), se considera una investigación sin riesgo.

La propuesta y la ejecución del presente estudio, no viola la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud ni las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados

Nuevos casos de pacientes con acromegalia activa embarazadas

Se siguieron 3 casos de mujeres con acromegalia activa que fueron capaces de tener un embarazo a término. Todas fueron diagnosticadas con acromegalia activa en base a la GH no suprimida después de una curva de tolerancia oral a la glucosa y niveles elevados de IGF-I ajustados para la edad y sexo. Las 3 presentaron macroadenomas hipofisarios y fueron sometidas a cirugía transesfenoidal. Patología quirúrgica confirmó los adenomas somatotropos. Por su edad y función hipofisaria intacta, no fueron candidatas para radioterapia adyuvante pero debido a la actividad persistente de la enfermedad requirieron terapia médica adyuvante.

Caso numero 1

Una mujer de 38 años sin historia familiar de endocrinopatía o antecedentes de importancia, inicio su padecimiento en el 2001 con cambios faciales, en el uso de anillos y talla de zapatos, así como cefaleas frecuentes. Se le diagnostica acromegalia con una IGF-I inicial de 852 µg/l, una GH aleatoria de 172 µg/l, un nivel de prolactina de 29.9 µg/l, y una función tiroidea normal. Su RMN inicial mostro una tumoración pituitaria de 2 x 2 x 1.1 cm. Fue sometida a cirugía transesfenoidal y el reporte de patología confirmó un adenoma somatotropo difusamente granuloso hipofisario, con inmunohistoquímica positiva para GH y con menor porcentaje de prolactina.

4 meses después de la cirugía su análisis no mostro mejoría clínica, con elevación persistente de IGF-I hasta de 725 µg/l y su RMN mostro un remanente tumoral de 2cm, por tal motivo se repitió la cirugía transesfenoidal en agosto del 2002. Su seguimiento mostro mejoría clínica, con elevación persistente de IGF-I con niveles de 721µg/L y una lesión residual de 1cm que no cambio en los siguientes años. Se inicio manejo médico con Ocreotide de acción prolongada 30mg al mes con adecuada respuesta, reportándose asintomática y con niveles normales de IGF-I. Su seguimiento demostró una RMN con un tumor residual de 8mm en el 2007, meses después los niveles de IGF-I se elevaron nuevamente por lo que inicio pegvisomant 20 mg al día, su RMN en este punto no demostró tumoración residual.

En junio del 2008 se le diagnóstico embarazo a las 15 semanas de gestación por lo que decidió discontinuar el ocreotide y pegvisomant. Durante el primer trimestre se reportó una IGF-I de 172 µg/L. Durante el segundo trimestre sus campos visuales estaban normales por campimetría y su IGF-I reportó niveles de 471 µg/l y una HbA1c dentro de límites normales. Durante el tercer trimestre se quejó de cefalea ocasional y sus niveles de IGF-I se reportaron en 478 µg/L. Su tamizaje para diabetes gestacional fue negativo.

Al final del embarazo se encontró asintomática, con cefaleas tensionales en ocasiones, con niveles de IGF-I de 386 µg/L, sin alteraciones de los campos visuales, sin diabetes gestacional, hipertensión o enfermedad coronaria así como no datos en relación a crecimiento tumoral por campimetría. A las 39 semanas de gestación tiene un parto normal a término con un producto normal dando lactancia por 6 meses, su IGF-I postparto fue de 120 µg/L.

Caso número 2 y 3

Una mujer de 35 años sin antecedentes personales o familiares de importancia es evaluada en 1994 por amenorrea, cambios en sus características faciales, aumento en el tamaño del anillo y calzado 6 meses antes del diagnóstico. Su GH al azar inicial fue de 21 µg/L, la GH nadir (GHn) después de una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) fue de 2.4 µg/l, sus niveles de IGF-I se encontraron arriba de 800 µg/L. Su RMN inicial mostró una masa en la región selar de 2.5 x 2.5 x 1.8 cm con extensión supraselar. Fue sometida a cirugía transesfenoidal en 1995 y el diagnóstico histopatológico mostró un adenoma somatotrofo difusamente granuloso con inmunohistoquímica positiva para GH y en menor cantidad prolactina.

La paciente reportó mejoría clínica, pero después de 3 meses continuaba bioquímicamente activa con IGF-I de 545 µg/L. Un año después de la cirugía su GH nadir (GHn) después de una CTOG fue de 12.5 µg/l, IGF-I de 638 µg/l e IGFBP-3 de 8 µg/l. Volvió a ser sometida a cirugía transesfenoidal en 1996 y la RMN posoperatoria no mostró tumor residual. La paciente permaneció asintomática pero su IGF-I presentaba valores de 612 µg/l y la GHn era de 3.8 µg/l. En 1998 con niveles de IGF-I en 544 µg/L, GH de 7.5 µg/L fue puesta en tratamiento a base de Ocreotide de

acción corta 50µg 2 veces al día; la paciente permaneció asintomática y con ciclos menstruales regulares con IGF-I de 544µg/L por lo que se incremento la dosis a 100µg 2 veces al día. En 1999 se cambio el tratamiento a Ocreotide LAR 20mg cada 4 semanas mostrando niveles de IGF-I de 394µg/L. En el 2002 con una IGF-I de 529µg/L, fue considerada como resistente al tratamiento con Ocreotide aunque su RMN no mostraba tumor residual.

Antes de iniciar otra terapia la paciente solicito estar fuera de tratamiento medico para embarazarse ya que presentaba ciclos regulares, por lo que en el 2003 se diagnostica embarazo al inicio del segundo trimestre tiempo para el cual no presentaba síntomas de actividad de la enfermedad, sus niveles de IGF-I se encontraban en 274 ug/L y sus campos visuales eran normales por campimetría. Durante el tercer trimestre ella permaneció asintomática, campimetría normal, con IGF-I de 498ug/L a las 30 semanas de gestación y de 500ug/L a las 38 semanas. La paciente no desarrollo diabetes mellitus gestacional, hipertensión o enfermedad coronaria; tuvo un parto a término normal, cursando con 4 meses de lactancia y posterior a esto sus ciclos menstruales se regularizaron.

Su seguimiento el siguiente año mostro una GHn de 2.6µg/L y una IGF-I de 458, su RMN no revelo cambios a la previa permaneciendo asintomática y sin tratamiento ya que deseaba otro embarazo que se le diagnostico a las 10 semanas de gestación en el 2005, sin datos de actividad clínica de la enfermedad con campimetria normal, e IGF-I de 519µg/L. En el segundo trimestre tenia una campimetría normal y su IGF-I fue de 546 µg/L sin datos de crecimiento tumoral. A la semana 28 una CTOG fue negativa para diabetes mellitus gestacional y a la semana 34 sus niveles de IGF-I eran de 580µg/L. Ella presento un embarazo a término con un producto normal después de una cesarea sin complicaciones dando lactancia por 4 meses.

Tres meses después del último embarazo su RMN no mostro tumor residual y su IGF-I estaba en 277µg/L. 2 años después sus niveles de GH e IGF-I incrementaron a 8.4µg/L y 528 µg/L respectivamente. En junio del 2008 se inicio pegvisomant a una dosis de 20mg al día mostrando a

los seis meses una IGF-I de 61µg/L. En el 2009 su IGF-I fue de 94µg/L, con solo 10mg al día, actualmente ella está estable clínicamente con RMN sin cambios y su última IGF-I fue de 75µg/L.

Caso número 4

Una mujer de 41 años con historia familiar de cáncer de colon y sin historia personal relevante fue evaluada en 1998 por amenorrea, galactorrea, cambios faciales, aumento en el tamaño del anillo y calzado así como hiperhidrosis. Sus niveles de prolactina se encontraban en 1200µg/L y su RMN inicial mostró una tumoración hipofisiaria de 3 x 3 cm. En 1999 se realiza cirugía transfenoidal y el reporte histopatológico reveló un adenoma pituitario con celularidad mixta y con inmunohistoquímica positiva para GH y prolactina, iniciándose bromocriptina 7.5mg al día.

En el 2001 la paciente presenta cambios faciales significativos así como aumento del tamaño en manos y pies por lo que se solicitan niveles de IGF-I con valores de 335 µg/L y una GHn de 1.5 µg/L; por tales motivos se inicia octreotida LAR 20mg cada 4 semanas suspendiendo la bromocriptina. En el 2002 su IGF-I bajó a 202 µg/L y su RMN mostró un tumor residual de 1.9 x 0.9 x 1.9 cm. Su Octreotida fue incrementado a 30mg. En el 2003 su campimetría fue normal y sus niveles de IGF-I en 142µg/L y de prolactina en 25 µg/L, en el 2004 y 2005 su IGF-I estaba en 103 µg/L y 107 µg/L respectivamente con una RMN sin tumor residual, la paciente decide suspender el tratamiento médico para poder embarazarse a finales del 2005 ya que tenía ciclos menstruales regulares.

Su primer embarazo se diagnosticó a las 6 semanas de gestación con una IGF-I de 224µg/L, desafortunadamente presenta un aborto espontáneo a la semana 10 de gestación por un útero subseptado evidenciado por ultrasonido; permaneció sin tratamiento hasta el año 2006 cuando se diagnosticó nuevamente embarazo a las 6 semanas de gestación. En el primer trimestre su campimetría fue normal y su IGF-I estaba en 120 µg/L, en el segundo trimestre su campimetría fue normal, y su IGF-I se reportó en 81µg/L. En el tercer trimestre su campimetría fue normal y su IGF-I estaba en 136 µg/L. se realizó tamizaje para diabetes mellitus gestacional con CTOG la cual fue negativa a las 37 semanas su IGF-I estaba en 217 µg/L y su campimetría era normal, no desarrollo

hasta este momento datos en relación a diabetes gestacional, hipertensión arterial o enfermedad arterial coronaria, tuvo un parto con un producto normal, dio lactancia por 3 meses y su ciclos menstruales se regularizaron después de esto; su GHn despues de una CTOG fue de 0.5µg/L y su IGF-I se reporto en 168µg/L; su RMN posparto no mostro cambios a la previa. En el 2008 su GHn después de una CTOG estaba en 0.4 µg/L y su IGF-I en 205µg/L con una RMN sin cambios. Finalmente en su último seguimiento en el 2009 su GH al azar se reporto en 0.5 µg/L y su IGF-I en 176µg/L sin tratamiento medico hasta el dia de hoy.

Tabla 1. Características basales y resultados de las embarazadas del centro de referencia.

		Evaluación inicial			Tratamiento y estado bioquímico antes del embarazo			Tratamiento durante el embarazo		IGF-I durante el embarazo			Complicaciones del embarazo				Recién nacido	Periodo posparto	
Caso	Edad ^a	RMN inicial	IGF- inicial	Gh nadir después de OGTT/ GH aleatoria	cirugía /radio	Tratamiento médico	IGF-I ^b	Tipo y dosis	Semana	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	DMG ^c	HAS	EAC	Aumento del tamaño del tumor ^d	Parto	IGF-I ^e	Tratamiento
1	38	2x2x1.1 cm	852 µg/l	--/ 172 µg/L	CTS/-	Ocreotide LAR 30mg/ pegvisomant 10mg	163 µg/L	Ocreotide LAR 30mg/ pegvisomant 10mg	1-12	172 µg/L	471 µg/L	386 µg/L	No	No	No	No	A término 3.1kg	120	no
2(I)	35	2.5x2.5x1.8 cm	>800 µg/ml	2.4 µg/L/ 21 µg/L	CTS (2)/-	Ocreotide LAR 20mg (hasta los 10 meses previos al embarazo)	>500 µg/L	No	----	GHb 6.1	274 µg/L	498 µg/L	No	No	No	No	A término 2.9kg	458 µg/L	no
2(II)	37	----	----	----	----	No	514 µg/L	No	----	519 µg/L	546 µg/L	580 µg/L	No	No	No	No	A término 3.2kg	94 µg/L	Pegvisomant 10mg
3	41	3x3 cm	335 µg/L ^f	1.5 µg/L/- ^g	CTS/-	Ocreotide LAR 30mg (hasta los 11 meses previos al embarazo)	119 µg/L	No	----	120 µg/L	81 µg/L	217 µg/L	No	No	No	No	A término 3kg	176 µg/L	No

^a Edad al diagnóstico del embarazo, ^b IGF-I 6 meses antes del embarazo, ^c Pacientes con búsqueda de diabetes mellitus gestacional por CTOG, ^d Para el aumento del tamaño del tumor los pacientes fueron sometidos a campimetría y se vigilaron signos de apoplejía, ^e Niveles a más de 6 meses posparto, ^{f/g} Niveles después de una cirugía transfenoidal (CTS) ya que esta paciente fue diagnosticada como prolactinoma al inicio. (I) Primer embarazo, (II) Segundo embarazo, CTS (cirugía transfenoidal), DMG (diabetes mellitus gestacional), HAS (hipertensión arterial sistémica), EAC (enfermedad arterial coronaria), CTOG/OGTT (curva de tolerancia oral a la glucosa)

Revisión de la literatura

Regímenes de tratamiento:

Con nuestros casos y con los de la revisión de la literatura identificamos 30 embarazos en 29 pacientes acromegálicas. De estas, 27 fueron sometidas a resección transesfenoidal hipofisiaria (90%), 9 recibieron radioterapia (30%), y 25 iniciaron tratamiento médico por actividad de la enfermedad antes del embarazo (83.3%) (Fig A y B).

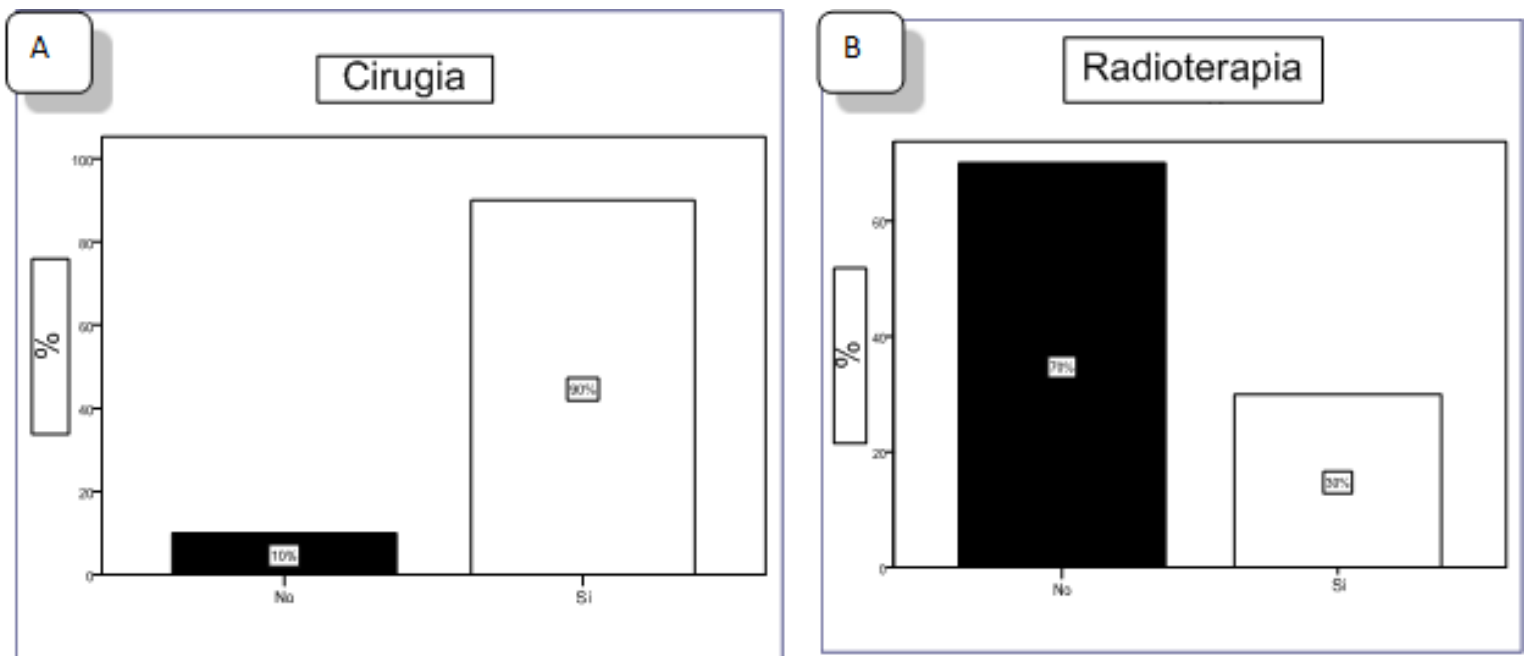


Figura A y B. Aquí se muestran las pacientes que fueron sometidas a cirugía transesfenoidal después del diagnóstico de acromegalia y pacientes que requirieron terapia adyuvante posterior a la cirugía.

El principal manejo medico antes del embarazo fue el siguiente: Pacientes sin tratamiento medico (n=5; 16.7%), bromocriptina (n=6; 20%), octreotide (n=9; 20%), lanreotide (n=2; 6.7%), y pegvisomant + octreotide-LAR (n=2; 6.6%) (Fig C).

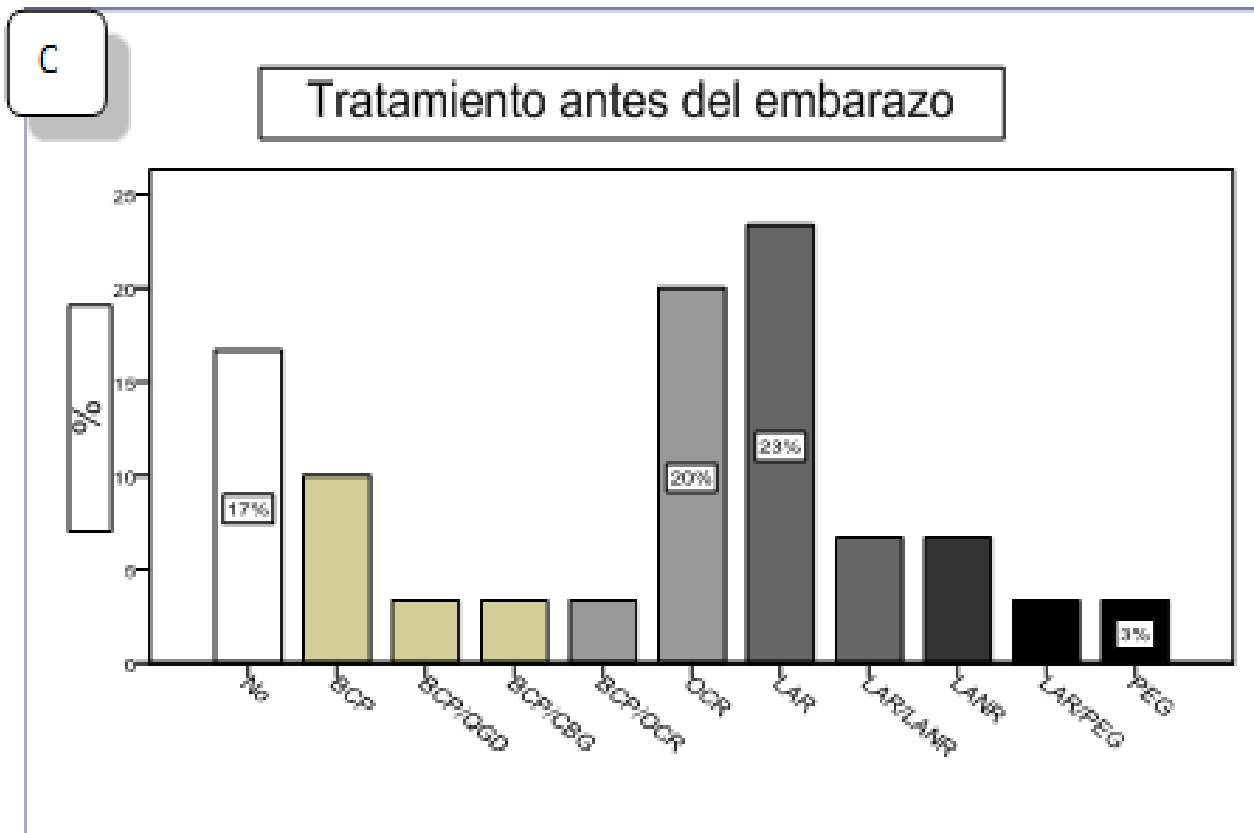


Figura C. Regímenes de tratamiento antes del embarazo.

BCP bromocriptina, OCR octreotide LAR octreotide de acción prolongada, CBG cabergolina, LANR lanreotide, PEG pegvisomant

De estas pacientes en tratamiento medico, 14 pacientes (46.7%) continuaron con su terapia medica durante el embarazo. Casi la mitad (n=6) recibieron tratamiento menos de 20 semanas durante el embarazo y las 8 restantes durante casi todo el embarazo. Las otras 16 no tuvieron tratamiento medico en ninguna fase del embarazo (Fig D y E).

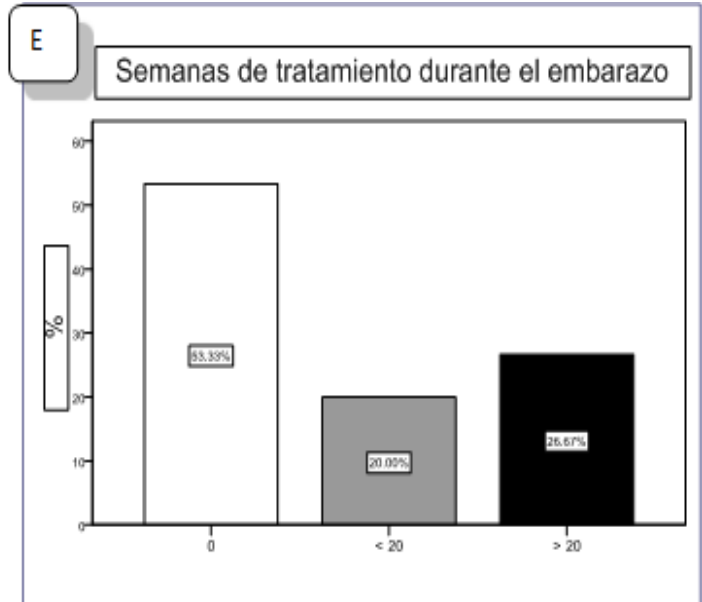
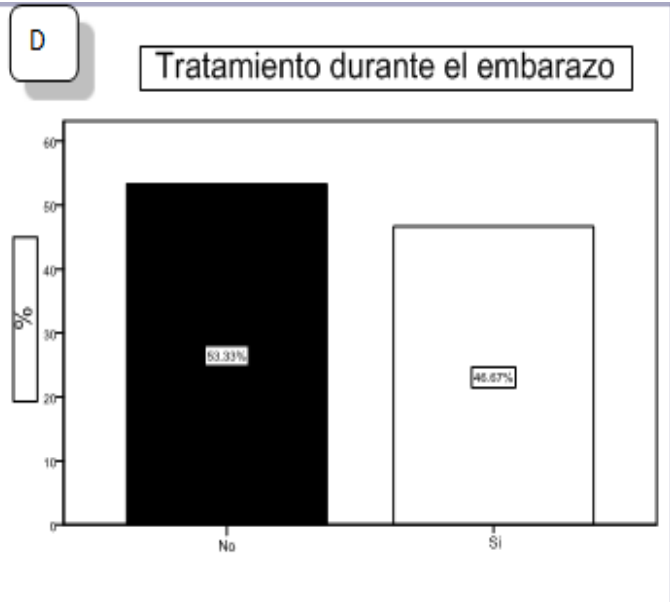


Figura D y E. Pacientes que recibieron cualquier terapia medica durante el embarazo y aquellos que no la recibieron (C). Duración del tratamiento menor o mayor a las 20 semanas de gestación (D).

Resultados del perfil bioquimico con el manejo instaurado:

Como la mayoría de los inmunoensayos comerciales no pueden distinguir entre la GH placentaria de la GH hipofisiaria, no consideramos a la GH como un criterio confiable en cuanto a actividad de la enfermedad durante el embarazo. En vez de esta, usamos los valores de IGF-I como el mejor predictor de hipersecreción de GH por patologia pituitaria. Sin embargo, como los niveles de IGF-I típicamente se elevan durante el embarazo fijamos un valor mayor o igual a 30% en el descenso de los niveles de IGF-I como un reflejo de control bioquímico.

Los resultados se agruparon por cada trimestre. 7 (23%) de los pacientes mostraron mejoría durante el primer trimestre (Fig A), 10 (33.3%) mejoraron en el segundo trimestre (Fig B), y 8 (26.7%) en el tercer trimestre (Fig C). El segundo grupo permaneció estable (n=13, 11, y 13) en el primer, segundo y tercer trimestre (Fig A, B y C respectivamente). Todos los casos que se deterioraron se presentaron en el periodo posparto.

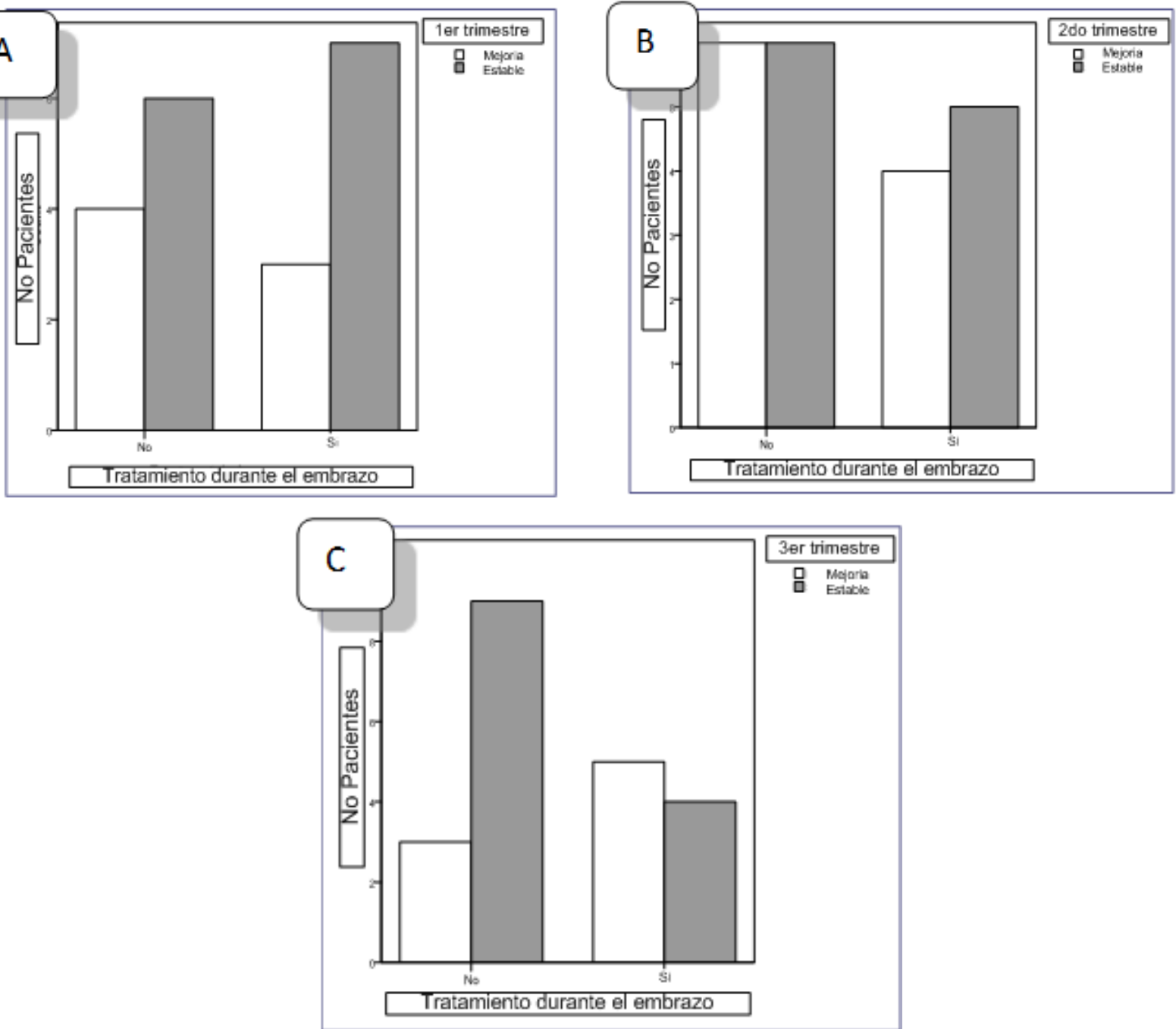


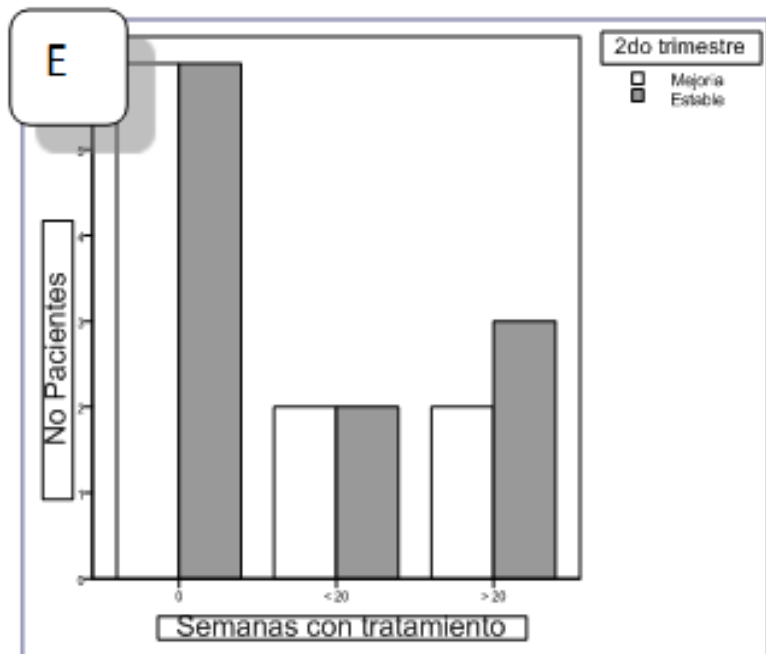
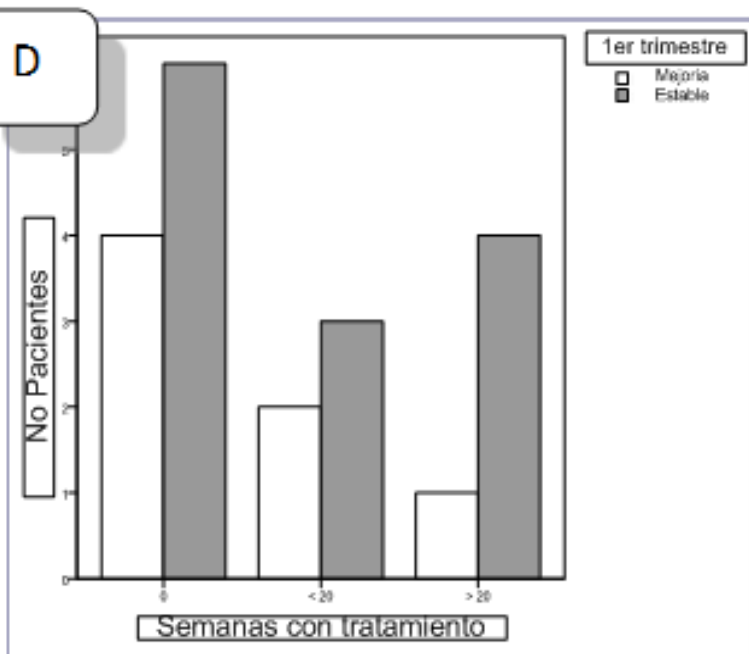
Figura A, B y C. Comparación de las pacientes que recibieron o no tratamiento en el primero A, segundo B y tercer trimestre C. Se subdividieron en 3 grupos, el primero que reporta mejoría en sus niveles de IGF-1, GHb o GHn (considerándolos como una disminución de más del 30% de las mediciones basales), un grupo estable (con niveles dentro de los límites de la normalidad para edad y sexo) y un grupo con deterioro (incremento mayor a 30% en sus niveles de acuerdo a los límites de la normalidad para edad y sexo)

Se compararon los grupos que mejoraron bioquímicamente, que permanecieron estables y que se deterioraron, en pacientes que recibieron tratamiento durante el embarazo contra las que no lo recibieron, de acuerdo a cada trimestre del embarazo.

En el primer trimestre 16 pacientes no recibieron tratamiento (53.3%); de estas 4 mejoraron (25%), 6 permanecieron estables (37.5%), y 6 no tuvieron registro bioquímico (37.5%). De las 14 pacientes que recibieron tratamiento 3 mejoraron (21.4%), 7 permanecieron estables (50%), y 4 no tuvieron registro (28.6%) ($p=0.783$) (Fig. D).

En el segundo trimestre 16 pacientes no tuvieron tratamiento (53.3%); de estas 6 mejoraron (37.5%), 6 permanecieron estables (37.5%), y 4 no tuvieron registro (25%). De los 14 pacientes que recibieron tratamiento (46.7%), 4 mejoraron (28.6%), 5 permanecieron estables (35.7%), y en 5 no hubo registro (35.7%) ($p=0.790$) (Fig E).

En el tercer trimestre 16 pacientes no recibieron tratamiento (53.3%); de estas 3 mejoraron (18.8%), 9 permanecieron estables (56.3%), y en 4 no se registro (25%). Nuevamente de los 14 pacientes que recibieron tratamiento 5 mostraron mejoría (37.5%), 4 permanecieron estables (28.6%), y en 5 no se registro (35.7%) ($p=0.299$) (Fig F).



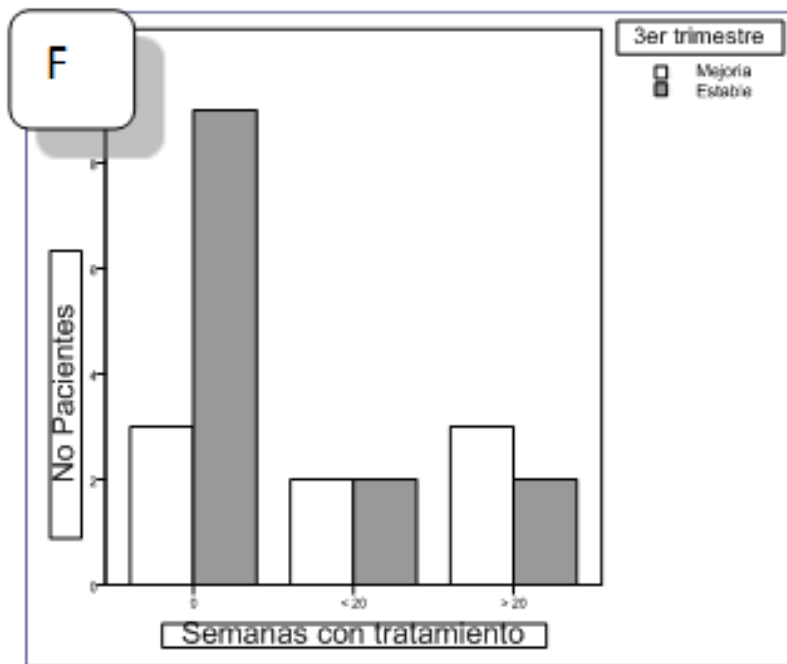


Figura D, E y F. Tratamiento durante el primero D, segundo E y tercer F trimestre de acuerdo a las semanas de gestación durante las cuales recibieron o no tratamiento.

Complicaciones relacionadas al embarazo:

Contrariamente a nuestras expectativas, identificamos solo una paciente con reporte de diabetes mellitus gestacional (3.3%), los 29 embarazos restantes no se asociaron a diabetes mellitus gestacional (DMG), hipertensión, apoplejía hipofisiaria, enfermedad arterial coronaria, falla cardíaca o alteraciones del campo visual. Más aun, los 30 embarazos tuvieron productos a término sin complicaciones para la madre o el producto.

Resultados postparto:

Así como usamos los niveles de IGF-I para definir control bioquímico durante el embarazo, nos enfocamos en este marcador en el estado postparto.

De los pacientes que no recibieron tratamiento (n=16) 2 mostraron mejoría (12.5%) mientras que otros 10 mostraron estabilidad bioquímica (62.5%) en cuanto a sus niveles de IGF-I con un

promedio de 6 meses postparto. Desafortunadamente, otros 4 no tuvieron información sobre niveles de IGF-I a largo plazo [Fig G].

De las 14 pacientes que recibieron tratamiento durante el embarazo (46.7%), una mostro mejora (7.1%), 3 permanecieron estables (21.4%), 2 demostraron deterioro en los niveles de IGF-I (14.3%). En los 8 restantes los niveles de IGF-I no se registraron [Fig G].

También se comparo el estado bioquímico después del embarazo de acuerdo a la duración del tratamiento durante este. Después del embarazo 16 pacientes no tuvieron tratamiento (53.3%), de estas 2 mejoraron (12.5%), 10 permanecieron estables (62.5%) en términos de niveles de IGF-I, y en 4 no se registro (25%). De las 6 pacientes tratadas por menos de 20 semanas durante el embarazo, 1 permaneció estable (16.7%) en términos de niveles de IGF-I y en 5 no se registro (83.3%). De los 8 pacientes que recibieron tratamiento por más de 20 semanas durante el embarazo (26.7%), 1 mejoró (12.5%), 2 permanecieron estables (25%), 2 se deterioraron (25%) y en 3 no se registro (37.5%) ($p=0.044$) [Fig H]

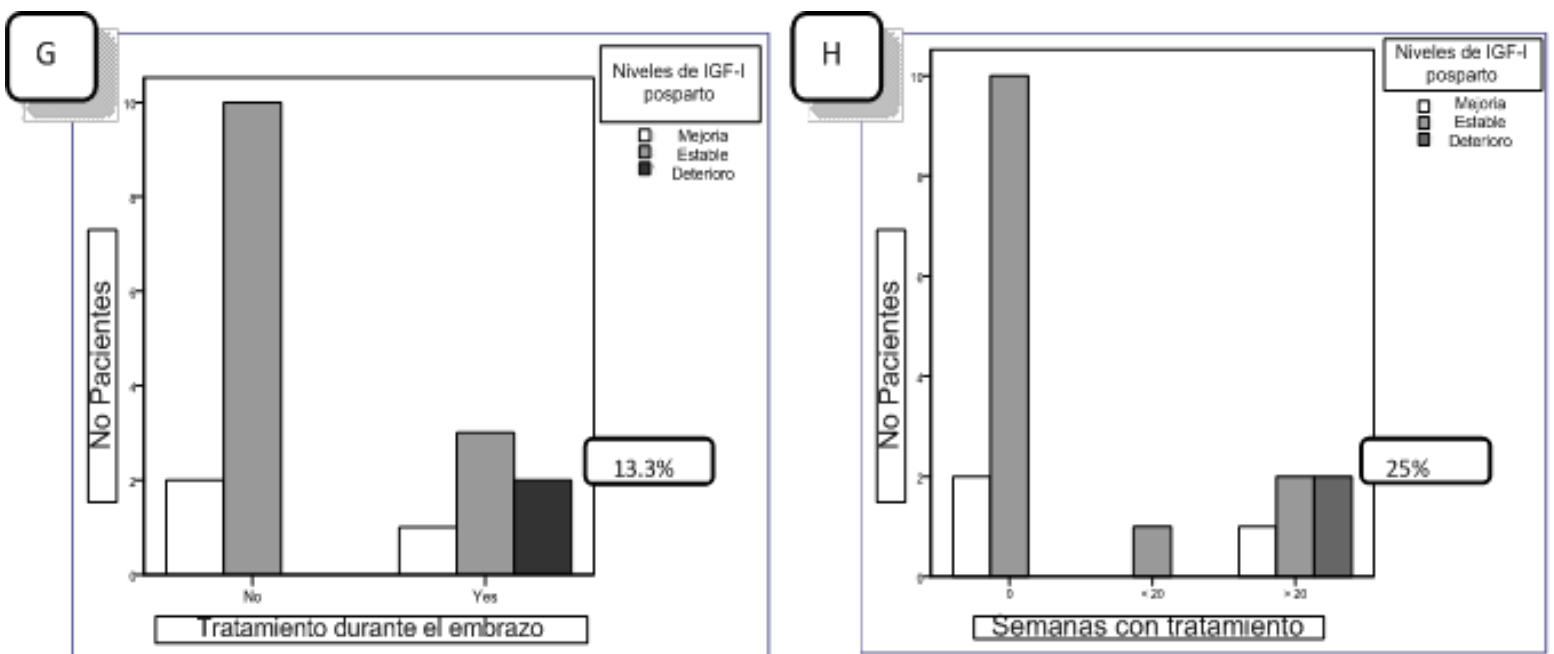


Figura G y H Estado bioquímico según niveles de IGF-I después del embarazo en pacientes que recibieron o no tratamiento durante el embarazo (G). Subgrupos de estos mismos pacientes según el número de semanas que recibieron tratamiento para la acromegalia durante el embarazo $p=0.044$ (H)

El tratamiento después del embarazo se continuo en 8 pacientes (26.7%), 4 pacientes no requirieron iniciar tratamiento (13.3%), y en 14 pacientes no se registro dicho dato (60%).

Tabla 2. Concentrado de los datos reportados en reportes de casos y series de casos de los últimos 10 años, los cuales fueron analizados junto con los nuevos

casos presentados.

Evaluación Inicial				Antes de embarazo			
Caso No.	Edad	RMN	IGF-1	Ghb (Gln*)	Cirugía /RT	Tratamiento medico	IGF-1
1	33	Micro	856 µg/L	8 µg/L	TSS	LAR	748 µg/L
2	26	Macro	1073 µg/L	45 µg/L	TSS	SOM	553 µg/L
3	35	n.r.	10.11U/ml	79.7 µg/L	TSS /y knife	LAR	300 µg/L
4	24	Macro	n.r.	>1000mU/l	TSS /50.4 Gy	LAR	1023 µg/L
5	36	Macro	997 µg/L	n.r.	TSS /51 Gy	OCT	450 µg/L
6	30	n.r.	n.r.	10 µg/L	TSS	No	591 µg/L
7	31	Macro	n.r.	n.r.	TSS	OCT	308 µg/L
8	28	Macro	n.r.	n.r.	TSS /Yes	OCT	n.r.
9	30	Macro	1719 µg/L	n.r.	TSS (2) /Yes	OCT	Normal
10	31	Macro	High	200 µg/L	TSS /Yes	BRC/OCT	311 µg/L
11	30	Macro	High	50 µg/L	TSS	LAR	676 µg/L
12	35	Macro	High	40 µg/L	-/-	BRC/OGD	414 µg/L
13	33	Macro	High	60 µg/L	TSS/-	LAR	301 µg/L
14	35	Macro	High	60 µg/L	-/-	LAR	328 µg/L
15	35	Micro adenoma	High	150 µg/L	TSS	LAN/LAR	615 µg/L
16	32	Micro adenoma	High	35 µg/L	TSS	BRC/CBG	363 µg/L
17	27	n.r.	n.r.	32.5 µg/L	TSS /5000 ^{nm}	No	n.r.
18	30	Micro	n.r.	50 µg/L 64.1 µg/L*	TSS /5400 ^{nm}	BRC	n.r.
19	34	Macro	n.r.	50 µg/L 50 µg/L*	TSS	BRC	n.r.
20	26	Macro	521 µg/L	16.1 µg/L 2.3 µg/L*	TSS	BRC	554 µg/L
21	29	n.r.	n.r.	n.r.	TSS	OCT	544 µg/L
22	19	Macro	1080 µg/L	34.2 µg/L	TSS	No	703 µg/L
23	29	Macro	1099 µg/L	28 µg/L 18 µg/L*	TSS	LAN	630 µg/L
24	21	Macro	1624 µg/L	n.r.	TSS /Yes	LAN	592 µg/L
25	27	Macro	1170 µg/L	23.2 µg/L 17 µg/L*	TSS	OCT	n.r.
26	36	Macro	520 µg/L	120 µg/L 172 µg/L*	-/-	No	520 µg/L

Embarazo					
Tratamiento		IGF-1			Complicaciones (DMG, HAS, EAC, crecimiento tumor)
Tipo y dosis	Semanas	Trimestre			
		1	2	3	
No	-	↓	↓	↔	No
SOM 15/20/25mg	≤ 20	↓	↓	↓	No
LAR 20mg	> 20	↓	↔	↔	No
LAR 10/20/10	≤ 20	↓	n.r.	n.r.	No
OCT 300µg	> 20	↔	↓	↓	No
No	-	↓	↓	↔	No
No	-	n.r.	n.r.	n.r.	No
No	-	↔	↑	↑	No
No	-	n.r.	n.r.	n.r.	No
No	-	↓	↔	↔	No
No	-	↓	↓	↔	No
No	-	↓	↔	↑	No
LAR	> 20	↓	↓	↔	No
No	-	↔	↔	↔	No
LAR	> 20	↔	↓	↓	No
No	-	↓	↓	↑	No
No	-	n.r.	n.r.	n.r.	DMG
BRC	> 20	n.r.	n.r.	n.r.	No
BRC	> 20	n.r.	n.r.	n.r.	No
No	-	n.r.	n.r.	n.r.	No
OCT 300µg	≤ 20	↓	↓	↓	No
No	-	n.r.	↓	↔	No
LAN	> 20	n.r.	n.r.	n.r.	No
BRC 15mg	≤ 20	↔	↔	↔	No
OCT 100µg	≤ 20	n.r.	n.r.	n.r.	No
OCT 240µg	≤ 20	↔	↔	↔	No

Recien Nacido	Peso	Postparto			Referencia
		IGF-1	Tratamiento	Lactancia (meses)	
Normal a término	3800g	↓	OCT 20mg	3	Serri O. 2003
Normal a término	3800g	n.r.	n.r.	n.r.	Brian S. 2007
Normal a término	3240g	↑	n.r.	n.r.	Takano T. 2006
Normal a término	2930g	n.r.	n.r.	n.r.	Fassnacht M. 2001
Normal a término	4040g	↓	n.r.	n.r.	Hierl T. 2000
Normal a término	n.r.	↓	No	n.r.	Herman-Bonert V. 1998
Normal a término	n.r.	↓	n.r.	n.r.	Herman-Bonert V. 1998
Normal a término	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	Herman-Bonert V. 1998
Normal a término	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	Herman-Bonert V. 1998
Normal a término	3000g	↔	n.r.	No	Cuzzi R. 2006
Normal a término	3700g	↓	n.r.	Si	Cuzzi R. 2006
Normal a término	3700g	↔	n.r.	Si	Cuzzi R. 2006
Normal a término	3500g	↑	n.r.	No	Cuzzi R. 2006
Normal a término	4500g	↔	n.r.	Si	Cuzzi R. 2006
Normal a término	3200g	↑	n.r.	No	Cuzzi R. 2006
Normal a término	3900g	↓	n.r.	Si	Cuzzi R. 2006
Normal a término	3350g	n.r.	BRC / OCT	n.r.	Altamira A. 2006
Normal a término	n.r.	n.r.	n.r.	18	Altamira A. 2006
Normal a término	n.r.	n.r.	OCT /y knife	n.r.	Altamira A. 2006
Normal a término	3900g	↔	CBG	12	Altamira A. 2006
Normal a término	3525g	n.r.	n.r.	n.r.	Mikhail N. 2002
Normal a término	n.r.	↓	No	n.r.	Lau SL. 2008
Normal a término	2950g	n.r.	n.r.	n.r.	De Nieris E. 1999
Normal a término	3330g	↓	BRC 15mg	n.r.	Sanchez R. 1999
Normal a término	3780g	n.r.	OCT 100µg BRC 2.5mg	No	Mozas I. 1999
Normal a término	3280g	↔	OCT 240µg	No	Takesuchi. 1999.

TSS (cirugía transesfenoidal), DMG (diabetes mellitus gestacional), HAS (hipertensión arterial sistémica), EAC (enfermedad arterial coronaria), CTOG/OGTT (curva de tolerancia oral a la glucosa), BCP bromocriptina, OCT ocreotido LAR ocreotide de acción prolongada, CBG cabergolina, LAN lanreotido, PEG pegvisomant, n.r no hay registro, las flechas indican disminución, aumento o sin cambios significativos.

Discusion

Es una creencia general que el embarazo puede afectar de manera negativa la glandula hipofisis y que la probabilidad de que exista expansion tumoral durante el embarazo, y esta a su vez estuviera incrementada secundario a factores estimulantes tales como los estrogenos y la hiperplasia lactotropa. En pacientes embarazadas normales esto no causa ninguna sintomatologia, pero en pacientes con un tumor preexistente, un incremento en el tamaño de este podría llevar a defectos del los campos visuales, cefaleas, y apoplejía pituitaria.[22, 23, 25, 26]. Esta vision ha sido apoyada por reportes previos donde los pacientes con adenomas pituitarios mayores a 1.2 cm mostraron un mayor riesgo de desarrollar alteraciones de los campos visuales durante el embarazo en este tipo de pacientes, que en aquellas con microadenomas, desconocemos reportes si hubo o no tratamiento preexistente en tales casos [23, 25, 27]. En los casos presentados en este estudio, no se encontraron alteraciones en los campos visuales, datos en relacion a apoplejia hipofisiaria o exacerbacion de la acromegalia durante el embarazo, por lo que es aceptable pensar que puede haber un efecto benefico de recibir terapia previa, y asi explicar que esto mismo contribuyo a los resultados positivos comentados.

El segundo grupo de preocupaciones son las consecuencias metabolicas de la acromegalia en pacientes embarazadas, ya que tanto el embarazo como la acromegalia son estados asociados a la resistencia a la insulina. Aunque solo hay evidencia limitada de reportes de casos y serires de casos, el seguimiento de la incidencia de diabetes mellitus gestacional, enfermedad coronaria, hipertensión y dislipidemia se recomienda ampliamente [24, 25]. En los casos de nuestro centro, ninguna de las mujeres desarrollo diabetes mellitus gestacional, hipertensión o enfermedad coronaria.

La acromegalia puede afectar potencialmente al feto, pero tambien hay informacion detallada limitada acerca de esto ya que la mayor parte de los reportes de caso y series de casos

reportan productos a termino normales. Es bien conocido que la enfermedad esta asociada con abortos, partos prematuros y problemas de peso al nacimiento, la mayor parte relacionados a las alteraciones en el metabolismo de la glucosa como es la intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus gestacional, asi como retraso en el crecimiento fetal, reportado en algunas madres que se sometieron a altas dosis de análogos de somatostatina durante el embarazo [28]. Estudios claros prospectivos de mayor numero se necesitan para definir el riesgo de aborto en pacientes con acromegalia activa.

Como lo esperamos, la mayoría de las series de casos reportaron seguimientos sin tratamiento medico, pero en algunos reportes, los pacientes requirieron cirugía, radioterapia o cambios en el tratamiento medico, esto se debio principalmente a progression de la enfermedad, evidenciado por un incremento en el tamaño del tumor durante el embarazo [24-34].

Aunque no todos los reportes incluyeron detalladamente sus planes de tratamiento, los reportes de caso en los ultimos 10 años siguieron dos direcciones principales. En la mayoría de los casos el tratamiento medico fue detenido tan pronto como el diagnostico de embarazo se dio a conocer, o fue suspendido tiempo antes para asi poder embarazarse sin medicamento [4, 9, 10]. Sin embargo, también identificamos un número casi igual de casos donde el tratamiento fue continuado debido a actividad de la enfermedad. Esta última modalidad se dio en gran parte a base de análogos de somatostatina de acción prolongada y solo un reporte con antagonista del receptor de la hormona de crecimiento. De manera muy importante, independientemente del método usado, los pacientes tratados tambien tuvieron embarazos exitosos con partos/cesareas y productos normales [28, 32].

En este estudio se reportan 3 nuevas pacientes, en donde una de ellas presento 2 embarazos durante la enfermedad sin tratamiento medico. Es de particular interés notar que una paciente presentaba una acromegalia refractaria al tratamiento a pesar de haber sido sometida a

cirugía transesfenoidal y estar con ocreotide, por lo que fue sometida a una combinación de somatostatina de acción prolongada y pegvisomant durante el primer trimestre. Siendo este el primer reporte en la literatura con esta combinación durante el primer trimestre y no se asoció a complicaciones durante el embarazo o malformaciones en el producto al nacimiento.

Durante el embarazo normal la secreción hipofisiaria de GH disminuye debido al incremento de la GH placentaria (GHV). A diferencia de la hormona del crecimiento de origen pituitario (GH), la hormona del crecimiento de origen placentario (GHV), su secreción no es pulsátil y aumenta con cada trimestre [34]. Esto resulta en un incremento fisiológico en la producción hepática de IGF-I que tiene su pico máximo a las 37 semanas. En contraste, la información relacionada a IGF-I en cuanto a su comportamiento durante el embarazo en mujeres acromegálicas es limitada. Sin embargo, la hormona del crecimiento suprimida (GH) y las concentraciones estables de IGF-I sí se han reportado en este tipo de pacientes [24, 35, 36].

Otro elemento relevante en la fisiología del eje GH/IGF-I en mujeres acromegálicas embarazadas es la potencial regulación a la baja de las proteínas fijadoras de IGF-I (IGFBPs) mediado esto a su vez por una enzima inducida por el embarazo derivada de las células del trofoblasto. Es una endoproteasa circulante que se encuentra a partir de la sexta semana de gestación que degrada las proteínas fijadoras de IGF-I (IGFBPs) causando un incremento en la fracción libre de IGF-I de 0.9 a 1.5-2.4% [35].

Otros elementos importantes son ciertamente los estrógenos, que se conoce muy bien su rol en la disminución de la señalización de la hormona del crecimiento (GH) a diferentes niveles en la vía JAK/STAT [31]. El incremento en la concentración de estrógenos puede tener ciertamente un papel en la mejoría clínica y bioquímica que se describió en las pacientes acromegálicas activas embarazadas reportadas de este centro.

La experiencia con la lactancia en pacientes acromegálicas ha sido limitada por el temor previo del riesgo de apoplejía hipofisiaria. La lactancia no ha sido recomendada generalmente para pacientes con lesiones tumorales hipofisiarias residuales. En nuestros casos las 3 pacientes que siguieron la lactancia por 6 meses no experimentaron complicaciones. Sin embargo, debemos considerar que estas pacientes no tenían tumor residual o el tejido residual en sus estudios de imagen preembarazo era escaso o imperceptible. Esto concuerda con la recomendación general que la lactancia se debe evitar en aquellas pacientes acromegálicas activas posparto que presenten remanentes tumorales que excedan los 1.2 cm. [24, 36]. Nosostros aportariamos a esto que la presencia de un componente lactotrópico en el tumor hipofisiario resecado deba ser un factor adicional a considerar en recomendar o no la lactancia en este tipo de pacientes.

Conclusiones

1. La acromegalia activa previamente controlada permitió el desarrollo de un embarazo a término sin complicaciones significativas en los 4 nuevos casos de este estudio y los 26 casos revisados de la literatura.
2. En el presente estudio el comportamiento clínico y bioquímico fue favorable, sin embargo no se trata de una muestra significativa, por lo que se requieren estudios con mayor tamaño de muestra y con seguimiento a largo plazo que permita evaluar el pronóstico tardío.
3. Considerando los hallazgos del presente estudio es indispensable revalorar la indicación de aborto terapéutico en pacientes de características similares (acromegalia activa previamente controlada).
4. En los casos presentados la lactancia no condicionó descontrol de la enfermedad, sin embargo es probable que este hecho fuera consecuencia del tamaño del tumor residual y/o al control de la enfermedad previo al embarazo.

Referencias

1. Sakharova AA, Dimaraki EV, Chandler WF, et al. Clinically silent somatotropinomas may be biochemically active. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4):2117–21.
2. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26(4):481–512.
3. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006; 24(4):256–9.
4. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, et al. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10):3766–72.
5. Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(3):240–5.
6. Coculescu M, Niculescu D, Lichiardopol R, et al. Insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic acromegalic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(5):308–16.
7. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2558–73.
8. Clemmons DR. IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007; 10(2):121–8.
9. S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509–1517.
10. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, Caron P. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:282–289.
11. Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badia X, Webb SM, van der Lely AJ. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3853–3859.

12. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3105–3112
13. Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G, Amato G, Giustina A. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest* 2006; 29:86–93
14. Molitch, M.E. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35:99–116.
15. Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MYM. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology* 1991;181: 531–5.
16. Beckers A, Stevenaert A, Foidart J-M, et al. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:725–31.
17. Sasaki A, Shinkawa O, Yoshinaga K. Placental corticotropin-releasing hormone may be a stimulator of maternal pituitary adrenocorticotrophic hormone secretion in humans. *J Clin Invest* 1989;84:1997–2001.
18. Jeppsson S, Rannevik G, Liedholm P, Thorell JI. Basal and LHRH stimulated secretion of FSH during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:32–6.
19. Herman-Bonert V, Seliverstow M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:727–31.
20. Eriksson L, Frankenne F, Eden S, et al. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;106:949–53.
21. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:597–614.

22. Molitch, M.E., Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13 Suppl A: S38-44.
23. Bronstein, M.D., L.R. Salgado, and N.R. de Castro Musolino, Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 2002; 5(2):99-107.
24. Herman-Bonert, V., M. Seliverstov, and S. Melmed, Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3): 727-31.
25. Atmaca, A., S. Dagdelen, and T. Erbas, Follow-up of pregnancy in acromegalic women: different presentations and outcomes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006. 114(3): p. 135-9.
26. Mikhail, N., Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. *Mayo Clin Proc*, 2002. 77(3): p. 297-8.
27. Kupersmith, M.J., C. Rosenberg, and D. Kleinberg, Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med*, 1994. 121(7): p. 473-7.
28. Fassnacht, M., et al., Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001. 55(3): p. 411-5.
29. Brian, S.R., et al., Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(9): p. 3374-7.
30. Takano, T., et al., Normal delivery following an uneventful pregnancy in a Japanese acromegalic patient after discontinuation of octreotide long acting release formulation at an early phase of pregnancy. *Endocr J*, 2006. 53(2): p. 209-12.
31. Lau, S.L., et al., Clinical and biochemical improvement in acromegaly during pregnancy. *J Endocrinol Invest*, 2008. 31(3): p. 255-61.
32. Neal, J.M., Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide. *Endocr Pract*, 2000. 6(2): p. 148-50.

33. Sahli, R. and E. Christ, [Pregnancy in active acromegaly]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. 133(45): p. 2328-31.
34. Foyouzi, N., Y. Frisbaek, and E.R. Norwitz, Pituitary gland and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2004. 31(4): p. 873-92, xi.
35. Verhaeghe, J., Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus? *Gynecol Obstet Invest*, 2008. 66(4): p. 217-26.
36. Cozzi, R., R. Attanasio, and M. Barausse, Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol*, 2006. 155(2): p. 279-84.

ANEXOS:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL EXPEDIENTE CLINICO PARA EL PROTOCOLO TITULADO: “
ACROMEGALIA Y EMBARAZO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA Y REVISION SISTEMATICA DE
LA LITERATURA”.

Nombre _____ Edad _____ No de Expediente _____

Evaluación al Diagnostico de Acromegalia

Tamaño del tumor por RMN _____ Niveles iniciales de IGF-I _____
Niveles de GH después de una CTOG _____ Niveles de GH en muestra aleatoria _____

Tratamiento recibido antes del embarazo

Cirugía si no _____ Radioterapia si no _____ Tratamiento medico si no _____
Cual tratamiento médico recibe actualmente _____

Estado bioquímico antes del embarazo Niveles de IGF-I _____

Tratamiento durante el embarazo Si No Cual _____

En caso de haber recibido tratamiento este fue: mayor a 20 semanas menor a 20 semanas

Niveles de IGF-I durante el embarazo

Primer trimestre _____ Segundo trimestre _____ Tercer trimestre _____

Complicaciones durante el embarazo

Diabetes Mellitus Gestacional si no _____ Hipertensión Arterial sistémica si no _____
Enfermedad arterial coronaria si no _____ Aumento del tamaño del tumor si no _____

Recién nacido A termino si no _____ Peso (Kg) _____

Estado posparto

Niveles de IGF-I hasta 6 meses posparto _____ Tratamiento si no cual _____

Lactancia en meses _____

Cronograma de actividades.

CRONOGRAMA	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Revisión de la literatura						
Planteamiento del problema y desarrollo del protocolo de investigación						
Presentación al comité de investigación						
Recolección de datos y Revisión de casos reportados en la literatura						
Análisis de resultados						
Redacción del trabajo						
Publicación						