



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

*Utilidad de la medición de GH (hormona de crecimiento)  
aleatoria como marcador del control bioquímico de la  
acromegalia tratada con octreótido LAR en el Centro Médico  
Nacional “20 de Noviembre”.*

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. LIDIA ARCE SÁNCHEZ PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA  
SUBESPECIALIDAD EN: ENDOCRINOLOGÍA  
NO. REGISTRO DE PROTOCOLO: 275 2011**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ**

**DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ**



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.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> _____	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b> _____	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> _____	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> _____	<b>18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> _____	<b>18</b>
<b>PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</b> _____	<b>18</b>
<b>HIPÓTESIS</b> _____	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS</b> _____	<b>19</b>
<b>GENERAL</b> _____	<b>19</b>
<b>ESPECÍFICOS</b> _____	<b>19</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> _____	<b>20</b>
<b>UNIVERSO</b> _____	<b>21</b>
<b>SELECCIÓN DE MUESTRA</b> _____	<b>21</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> _____	<b>22</b>
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b> _____	<b>23</b>
<b>DEFINICIONES OPERACIONALES</b> _____	<b>24</b>
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS</b> _____	<b>25</b>
<b>RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES</b> _____	<b>25</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> _____	<b>26</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> _____	<b>26</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> _____	<b>27</b>

<b>RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA POBLACIÓN MUESTRAL</b>	<b>27</b>
<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>	<b>33</b>
<b>CORRELACIÓN ENTRE GH MEDIA Y GH MENSUAL</b>	<b>33</b>
<b>COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE GH PROMEDIO MENSUAL GH 0, GH MEDIA E IGF 1</b>	<b>36</b>
<b>ANÁLISIS CONCORDANCIA ENTRE GH MEDIA, GH 0 Y GH PROMEDIO MENSUAL E IGF 1</b>	<b>38</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>39</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>42</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>50</b>

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi madre; el mejor ejemplo que tengo todos los días para superarme; a mis incondicionales hermanas; Paula y Sara Arce en cualquier circunstancia no dudan en darme su apoyo y afecto.

A mis 2 grandes maestros y seres excepcionales: Dr. Miguel Ángel Javier Guillén González y Dra. Alma Vergara López de que quienes, he aprendido que no hay otro camino para ser excelente que la constancia y el amor a lo que haces.

Agradezco particularmente al Dr. Irineo Escudero Licon y a la Dra Karla Margarina Martínez Goñi por toda su paciencia, confianza y enormes enseñanzas estos 2 años; a nivel personal y académico.

A mis amigos y connotados doctores: Luz Miriam Vargas González; Cinthia Karenina Contreras; Javier Macias Amaya y Aldo García Contreras, quienes a su forma, me han inyectado el entusiasmo para no rendirme, en mis momentos de flaqueza.

A Mónica Amado, Ángel Ramón, Karina Aguilera, Alicia Vargas y Edgar León quienes con todo su deseo por aprender de la maravillosa Endocrinología me incitan a prepararme más y recordar que nunca se termina por aprender.

Al personal del departamento del Laboratorio de Hormonas que participo activamente en este protocolo.

Y por último reconocer que sin el respaldo profesional de la Dra. Eva Ramón Gallegos. y María del Carmen Arroyo Quiroz no hubiera sido fácil llegar a las conclusiones finales de este protocolo.

## RESUMEN

**Introducción:** 50% de la secreción hormonal de la adenohipófisis se origina en los somatotropos. Esta secreción en situaciones fisiológicas se presenta en forma de pulsos irregulares en un 75% y 25% en forma tónica pero entre los cambio de amplitud en estos pulsos, la GH disminuye hasta valores indetectables. En la acromegalia este patrón de secreción se comporta distinto; siendo la mayor parte del tiempo tónica y pulsátil sólo en 5.6% (1). Debido a estas circunstancias a la fecha siguen buscándose los más precisos marcadores bioquímicos para medir la hipersomatotropinemia en el seguimiento farmacológico. Algunos autores apoyados en el patrón variable de pulsos de GH, consideran a las mediciones aisladas; un parámetro inadecuado para valorar la neurosecreción en la acromegalia y en su lugar promueven promediar varias determinaciones seriadas pero siempre con un sustancial incremento de recursos humanos y económicos.

Este trabajo pretende valorar cual es el mejor instrumento de medición de GH que a su vez tenga las mayores ventajas de costo efectividad y practicidad.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de la medición de la GH aislada contra la GH medida en 3 horas ó cada mes en un grupo de pacientes tratados con octreótido LAR® del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, observacional, descriptivo, abierto de septiembre de 2010 a junio de 2011 con 26 pacientes acromegálicos en tratamiento con octreótido LAR a los que se midió GH aislada y mensual para compararse con la GH media de 3 horas. Todas las muestras se recolectaron al cumplirse el final de un tratamiento con una misma dosis e intervalo de aplicación del análogo de somatostatina. Al final del estudio se calculó una GH promedio mensual y aislada para compararse con los niveles de una GH media. La correlación estadística entre las mediciones de GH se calculó con coeficientes de correlación de Spearman y entre GH e IGF 1 con coeficiente kappa de concordancia. La GH fue medida usando un ensayo quimioluminiscente enzimático y en el caso de IGF 1 un ensayo inmunométrico.

**Resultados:** Fuerte correlación entre la concentración GH media y su concentración aislada  $p= 0.967$ ;  $p < 0.01$  y coeficiente kappa de concordancia moderado entre GH media, aislada e índice IGF 1 (0.346 VS 0.39;  $p < 0.01$ )

**Conclusiones:** En la opinión del servicio, una sola medición de GH aislada matutina programada el día del término de una dosis del análogo de somatostatina a un mismo intervalo de aplicación, bastaría para valorar eficientemente la hipersomatotropinemia y el control de la actividad bioquímica de la acromegalia activa, evitando costos materiales y de personal innecesarios que generarían la toma de 5 o más muestras, además de, simplificar la toma de decisiones sobre el control farmacológico siempre y cuando se mida simultáneamente IGF 1 que es un parámetro de neurosecreción de GH más estable.

**Palabras Clave:** Acromegalia; octreótido LAR, GH media, IGF 1, GH aleatoria, índice IGF 1.

## INTRODUCCIÓN

### CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE ACROMEGALIA

La acromegalia es un padecimiento raro que afecta a 53-69 personas por millón y cada año se agregan tres a cuatro nuevos casos.

En México no hay cifras oficiales, pero la prevalencia para algunos centros médicos de mayor concentración es de 0.14%

Actualmente, su tasa de mortalidad duplica al de la población general y reduce la esperanza de vida 10 años en promedio si ésta no se controla. Particularmente la presentación gradual de sus signos inespecíficos y el retraso en el diagnóstico inciden directamente sobre la calidad de vida y supervivencia.

Al momento de presentación hasta el 70% de las lesiones selares serán macroadenomas y el tratamiento quirúrgico es el predilecto en la mayoría de los pacientes, pues en manos de cirujanos expertos es posible controlar la hipersomatotropinemia una hora después de haber resecado completamente el adenoma, logrando una remisión superior al 80% en muchos microadenomas circunscritos.

Sean cuales sean los medios terapéuticos disponibles en los centros de atención; una de las principales finalidades en el tratamiento de la acromegalia, es lograr un estricto control de su actividad para reducir la morbimortalidad (1) vascular, respiratoria, metabólica, neurológica y musculoesquelética (2).

Para Swearingen B *et. al.*, en particular la hipersomatotropinemia; el incremento del factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF 1), el volumen tumoral con su efecto compresivo y el hipopituitarismo que acompañan a esta patología son responsables, en muchos casos, de la reducción del pronóstico final. En otras series, además el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas al diagnóstico, la duración del padecimiento sin tratamiento y otras comorbilidades cardiovasculares comprometen su pronóstico ya de por sí reducido y aumentan las tasas de mortalidad (3)

Actualmente, es un hecho que la acromegalia sin criterios de cura o con mal control farmacológico o activa se asocia con, incremento hasta 4 veces en su mortalidad (4)

Holdaway IM *et. al.*, en particular (5, 6) postula la hipótesis que la reducción o normalización de hormona de crecimiento (GH) e IGF 1 mejora esta condición; al seguir una relación indirectamente proporcional los niveles de IGF 1 con el pronóstico y mortalidad.

Bajo estas consideraciones, todas las líneas de tratamiento contemplan como primordial objetivo normalizar la secreción de GH e IGF 1 o por lo menos controlar las cantidades

de IGF 1 si es que falla el tratamiento primario y es necesario también un control farmacológico.

Aunque siempre debe buscarse la eliminación del tumor, de sus efectos compresivos y preservar la función hipofisaria, en los casos de falla quirúrgica, también es primordial controlar las comorbilidades cardiovasculares. En este tipo especial de presentación de acromegalia Freda *et. al.* (2) considera al IGF 1 como el mejor marcador de actividad, y propone que el objetivo del seguimiento busque normalizar ambas hormonas o por lo menos mantener en límites normales el IGF 1.

Pese a los mejores resultados en el tratamiento quirúrgico, de la radioterapia estereotáxica y radiocirugía; también la mayor disponibilidad de fármacos permiten hoy, controlar la actividad clínica, aunque para conseguirlo a veces se requiera para el mismo paciente varias modalidades terapéuticas.

Una situación especial son los casos con falla quirúrgica o en aquellos en que se esperan los efectos tumorocidas de la radioterapia, porque en ellos también el tratamiento farmacológico ha probado disminuir o mejorar el control de las comorbilidades cardiovasculares.

En los casos de contraindicación preoperatoria, en los pacientes de edad avanzada, en los microadenoma sin compromiso quiasmático y cuadro clínico sin comorbilidades metabólicas, cardio o cerebrovasculares mayores; los análogos de somatostatina han demostrado efectos propios independientes sobre la reducción de volumen tumoral y control de la hipersomatotropinemia.

## **PROPIEDADES DE LOS ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE ACCIÓN PROLONGADA**

Aunque desde 1972 los agonistas dopaminérgicos (AD) como L-dopa y bromocriptina se consideraron parte fundamental del tratamiento de la acromegalia durante más de 10 años, en 1998, dos nuevas moléculas, la cabergolina y la quinagolida estaban disponibles para modular las concentraciones de hormona de crecimiento y a diferencia de la bromocriptina, mostraban mayor actividad sobre los receptores de dopamina tipo 2 (D<sub>2</sub>) y menos efectos secundarios.

Gracias a Brazeau, que en 1973, publica la existencia de un tetradecapéptido capaz de inhibir la secreción de GH en células adenohipofisarias cultivadas (posteriormente denominada somatostatina) se inició la búsqueda de sustancias activas con propiedades inhibitorias semejantes (7).

En 1992, con la disponibilidad del primer análogo de somatostatina (octreótido), de vida media corta y con el desarrollo de formulaciones de acción prolongada, como lanreótida (1995), octreótido LAR (1997) y lanreótida-autogel (2001) los más recientes consensos internacionales y nacionales colocan a estos medicamentos en el segundo nivel de consideraciones terapéuticas (1).



Cabe recordar que, en el organismo, las dos formas existentes de somatostatina, la SMS-14 y la SMS-28, derivan de la codificación de un mismo gen, que éste está situado en el cromosoma 3q28. En el hipotálamo, la isoforma SMS-14 representa la forma más predominante y la SMS-28 la del tracto gastrointestinal (8).

Hasta la fecha son cinco los subtipos de receptores de somatostatina y son denominados con las siglas SSTR-1 a SSTR-5.

Sus efectos principales derivan de su capacidad de inhibir la adenilato-ciclasa, abrir los canales de K y cerrar los de calcio, estimulando la tirosín-fosfatasa y la protein cinasa activada por mitógenos. Sus efectos antisecretorios se debe a la disminución intracelular de AMPc, y su acción antiproliferativa se explica por la estimulación de tirosín-fosfatasa y proteincinasa.

La forma nativa de somatostatina tiene la limitante de, una vida media muy corta que en promedio va de 1-2 minutos y su baja especificidad de acción. Pensando en superar estas deficiencias farmacodinámicas, en 1997, se lanzó un octapéptido sintético con el potencial de inhibir la secreción de GH 45 veces más que la somatostatina nativa (SMS-14), pero con la particularidad de mostrar afinidad selectiva a SSTR-2 y SSTR-5, baja a SSTR-3.

Otros de los aspectos destacables de este fármaco es que la afinidad por SSTR-2 es 10 veces superior e inferior para el receptor SSTR-5 (10).

Un cambio en la estructura del octreótido (11), particularmente la adición de D-triptófano, estabiliza y reduce la degradación enzimática, lo que alarga la vida media del análogo en comparación con la molécula nativa.

La vida media del octreótido se calcula que oscila entre 110 minutos si es administrado por vía subcutánea. El comienzo de acción es rápido y la duración del efecto se prolonga hasta por 4 y 12 horas, obligando a administrar el producto cada 8 horas en términos generales a dosis de 50 a 500 µg, 3 veces al día. No obstante, la incomodidad de la formulación produjo que se desarrollaran esfuerzos para formular preparados de acción prolongada como octreótido LAR, lanreótida de liberación lenta y lanreótida autogel.

En el caso de la Sandostatin LAR<sup>®</sup>, al octreótido se le incorporó microesferas de un polímero biodegradable, de modo que, después de la administración de 20 mg subcutáneos, se eleva rápidamente su concentración en las primeras 2 horas por la liberación de la sustancia activa de la superficie de las microesferas (12); para posteriormente reducir con rapidez y mantener baja su concentración durante los 7 días siguientes a la administración.

Después, entre los días 7 y 14, los valores vuelven a subir y se mantienen elevados durante 28-42 días, aunque las concentraciones estacionarias se obtienen al cabo de 3 a 4 inyecciones.

Las dosis de octreótido LAR eficaces para reducir los valores de GH oscilan entre 10 y 30 mg mensuales, partiendo en general de 20 mg y posteriormente pasando por 10 a 30 ó 40 mg cada mes según los valores de GH e IGF 1 (10). Valiéndose del conocimiento de que la dispersión de los receptores SSTR-2 y SSTR-5 prevalecen entre los

adenomas hipofisarios productores de GH (13) y que son también los más afines a los análogos de somatostatina, su uso se ha extendido en la última década en los casos de fracaso quirúrgico.

Hay una limitante para el éxito completo de este fármaco: la expresión variable o la densidad reducida de los receptores somatostatinérgicos para algunos tumores; lo cual explica la resistencia observada en algunos pacientes (14).

En la actualidad, se debaten los criterios ideales para evaluar la eficacia terapéutica de los análogos de somatostatina, pero en general se ha probado la utilidad del valor de GH basal aislada o de sus medias de varias muestras, con la consideración de que un buen control bioquímico se consigue si los valores de GH  $< 2$  o  $2.5$  ng/ml por ensayo de radioinmunoanálisis; pues este punto de corte corresponde epidemiológicamente a una reducción de la mortalidad. También en opinión de Holdaway *et. al.* (15) la normalización de IGF 1 aislada se vincula con una menor comorbilidad y mortalidad.

Inicialmente, Stewart y Daves *et. al.* (8, 9) mostraron que la preparación de octreótride LAR es bien tolerada y capaz de inducir después de 3 años a dosis de 20 a 40 mg cada 4-6 semanas, reducciones de GH  $< 2.5$  ng/ml en 50% y normalizar IGF 1 en 60% de los tratados. Más tarde, Davis *et. al.* (9) agregó que la aplicación mensual del análogo es un coadyuvante independiente a la radioterapia o cirugía.

Aunque la mayor parte de los pacientes bajo esta línea de tratamiento farmacológico reducen los valores de GH e IGF 1, el porcentaje de controlados es altamente variable. En la serie de Freda *et. al.* (16), su cohorte de pacientes con radioterapia o cirugía después de 6 a 36 meses continuos de tratamiento con análogos de somatostatina normalizó GH ( $< 2.5$  ng/ml, o tras carga de glucosa  $< 1$  ng/ml) sólo en 47-75%, pese a que la mayor parte de los participantes habían presentando respuesta al octreótido en infusión.

En series retrospectivas también se ha demostrado la eficacia de los preparados de octreótido LAR contra el estándar. Actualmente sólo la preparación de liberación prolongada comparada con el convencional ha aumentado la tasa de cumplimiento terapéutico (16).

La mejoría clínica sintomática objetiva ocurre en 64-74% de pacientes tratados (16), particularmente ciertos apartados de la función cardiovascular y respiratoria se modifica con la normalización de IGF 1 (17).

## EFFECTO SOBRE COMORBILIDADES METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES

Pasados 12 meses de tratamiento con análogos de somatostatina, Freda *et. al.* concluyó que es posible alcanzar el control del GH e IGF 1 en 54 y 63% de los pacientes no seleccionados (18). Por el contrario, otros autores como Cozzi *et. al.* aseveran que una proporción significativa de pacientes normalizan IGF 1 sólo cuando ha transcurrido un mayor tiempo de terapéutica (19).

Además de la reducción de la mortalidad cardiovascular atribuida al octreótido LAR, Bevan JS y Melmed S *et. al.* (20, 21) reportan una reducción significativa del tamaño tumoral hasta de 20-30%. Melmed *et. al.* (22) afirma que el promedio la reducción de la masa selar es cercana al 50% si este fármaco es empleado como única forma de control bioquímico o antes del tratamiento quirúrgico o radioterapia. Según Colao *et. al.* (23), entre los pacientes no seleccionados con diagnóstico reciente de acromegalia, la aplicación de octreótido LAR por 12 meses consecutivos como única estrategia de control fue capaz de controlar los niveles de GH en 57.6% y de IGF 1 en 45.5% y reducir más del 50% (n=44/99).

Ayuk *et. al.* (24) publica también una tasa mayor de éxito terapéutico (67-70%) después de un tratamiento prolongado de primera línea o coadyuvante a dosis máximas (30 mg cada 28 días), considerando además que según Colao (23) esta ventana de control bioquímico puede acortarse si se aumenta aún más la dosis (supresión de GH media 65.4% e IGF 1 29.4% en pacientes resistentes a dosis bajas). De hecho, Cozzi *et. al.* (25) reportó que el incremento de 20 a 30 mg en 40 de sus 110 pacientes produjo una mejor supresión de IGF 1 después de 24 meses.

Bajo este concepto, y retomando los resultados de estudios prospectivos, ahora hay gran evidencia que indica que el octreótido LAR administrado cada 28 días es capaz de inducir supresión de GH a niveles de 6 y 7.5 mU/l en 39 a 75% de los acromegálicos y normalizar IGF 1 en 60 y 88%.

En el estudio de Colao *et. al.* (26) con pacientes recién diagnosticados la dosis de octreótido LAR necesaria para suprimir GH después de 12 meses correlacionó significativamente con la edad al momento del diagnóstico ( $p=0.002$ ), concentración de GH inicial ( $p=0.003$ ), niveles de IGF 1 ( $p<0.039$ ), extensión del tumor selar prequirúrgico ( $p=0.005$ ), GH media al final de seguimiento ( $p<0.0001$ ); porcentaje de supresión de IGF 1 ( $p=0.001$ , así como del volumen tumoral final ( $p<0.0001$ ).

Algunos otros marcadores que directamente intervienen con la dosis total de octreótido LAR necesaria para suprimir GH e IGF son también la edad ( $p=0.032$ ) y volumen tumoral al diagnóstico ( $p=0.043$ ) (26).

En un estudio prospectivo también quedó sentado que el tratamiento por más de 24 meses usando una misma dosis del análogo muestra un efecto adicional sobre el volumen tumoral.

En los casos de respuesta ineficaz a dosis bajas de octreótido LAR el incremento de dosis y su uso prolongado induce mayor contracción tumoral (26).

Stewart et. al. (39) descubrió en una cohorte de pacientes con nadir de GH < 0.5 ng/ml y radioterapia previa, que algunos tuvieron incremento progresivo de GH media e IGF 1 después de haber pasado 12 a 16 semanas desde la interrupción del fármaco sin cambiar las dimensiones del tumor.

En esta misma cohorte de pacientes también se evidenció que las concentraciones de GH permanecieron suprimidas al menos por 8 semanas.

De estas observaciones parte que, a todo paciente al que se le pretenda revalorar bioquímicamente, debe antes cumplir un tiempo de lavado (12 semanas) para adecuar las decisiones médicas de seguimiento y tratamiento (39) basados en los valores de GH, IGF 1 y la respuesta sintomática (40).

## EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR Y HOMEOSTASIS METABÓLICA

Varios autores, como Colao *et. al.* (32, 33), han logrado demostrar que la hipertrofia y anomalías sistólicas y diastólicas del ventrículo izquierdo afectan a gran parte de los acromegálicos al momento del diagnóstico y esto es, incluso afecta a pacientes jóvenes con pocos años de evolución.

Algunos autores, entre ellos, Marzullo y Colao *et. al.* (29) validaron estos resultados en una cohorte de pacientes **naïve (n=15)** a octreótido. Dichos autores, al término del seguimiento encontraron un efecto sobre la función cardiovascular pasados 6 meses y una significativa mejoría en la hipertrofia ventricular izquierda (reducciones variables desde 5.2-37%) tanto en los que habían normalizado IGF 1 y GH, así como en aquellos en los que sólo se redujo los niveles basales de estas hormonas sin control de la actividad.

Este mismo estudio, también estableció que hasta un 60% de pacientes con GH e IGF 1 normales al término del seguimiento revertían la hipertrofia ventricular izquierda después del sexto mes, mejorando la fracción de expulsión en reposo, en el esfuerzo y ejercicio (34, 35).

Algunos estudios en particular indican cambios tan tempranos en las dimensiones cardiovasculares evidentes después de 1-2 semanas del inicio de octreótido LAR (36, 37)

En cuanto a función sistólica esta al parecer se mantiene inalterada durante el tiempo de prescripción, excepto en aquellos con franca falla cardiaca (37) tratados por tiempo corto (12-24 meses). En opinión de Cuocolo *et. al.* (38), sólo hay una ostensible mejoría cuando el control bioquímico se sostiene por más de un año, pero no en aquellos que persistentemente tienen GH elevada.

Las evidencias actuales sugieren que sólo un tratamiento prolongado o una supresión de IGF 1 por más tiempo es capaz de recuperar la función cardiovascular lesionada en los acromegálicos. Interesantemente, Baldelli *et. al.* (36) señala que estos efectos son clínicamente demostrables sólo después de 6 meses de tratamiento en pacientes recién diagnosticados.

Según Cuocolo *et. al.* (34), los pacientes con mayor edad y con mayor duración de la enfermedad pueden requerir mayor tiempo de tratamiento antes que la función cardiovascular mejore debido a un mayor periodo de exposición cardiaca a concentraciones elevadas de GH e IGF 1 a nivel endotelial y miocárdico.

Otro de los aspectos que influyen sobre la mortalidad prematura de los pacientes con hipersomatotropinemia deriva de que esta, exacerba otros factores de riesgo cardiovascular como son el metabolismo de los carbohidratos (41, 42), la hipertensión arterial sistémica (43), los lípidos (44) y las concentraciones de fibrinógeno (45).

Particularmente, Ronchi *et. al.* (46) al comparar la respuesta hormonal y metabólica en un grupo de 36 pacientes activos tratados con octreótido LAR y antecedente de radioterapia contra los resultados de 33 pacientes que cumplieron con los criterios de cura postquirúrgica (nadir GH < 1 ng/ml después de carga de glucosa de 75 gr glucosa). encontró una elevación significativa en la glucemia de ayuno después de 1 año de tratamiento continuo, evidencia, que también fue avalado por las series de James RA y Ho KK *et. al.* (49, 50).

Un gran número de individuos desarrollan algún grado de hiperglucemia después del sexto año de tratamiento (46).

En general estas oscilaciones en la glucosa se desplazan entre los rangos de 100 - 109 mg/dl (51).

Sobre este punto algunos estudios sugieren que la administración a largo plazo de análogos de somatostatina de liberación prolongada posiblemente se vinculan a un deterioro metabólico adicional, independientemente de la corrección de las concentraciones de IGF 1 e GH (46), afectando en algunos casos la cardiopatía subyacente (43, 52)

En palabras de Biermasz *et. al.* (53), esto podría explicarse debido a una normalización incompleta en la secreción de GH en 24 horas por el análogo de somatostatina. Incluso Van Thiel *et. al.* (54), recientemente ha indicado que algunas de las complicaciones típicas de los pacientes con acromegalia, tales como, la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, persisten independientemente del control bioquímico, lo cual también sugiere, una incompleta restauración del patrón fisiológico de la secreción de GH.

En lo que respecta a los análogos de somatostatina usados como primera línea por 5 años; Colao *et. al.* (55) reportó en su cohorte de 45 pacientes un descenso de GH menor a los estándares internacionales en 100% y de IGF 1 en 97.8%, así como mejoría en la cifras tensionales de 46.7 a 22.2% ( $p = 0.027$ ), reversión de arritmias en 90% ( $p < 0.0001$ ) e hipertrigliceridemia (reducción de 40 a 4.4% ( $p < 0.0001$ )) En esta serie la prevalencia de glucosa de ayuno alterada cambió de 28.9 a 20.0%. ( $p < 0.46$ ) y de diabetes mellitus de 22.4 a 31.1%, ( $p < 0.64$ ).

Aunque el tratamiento quirúrgico como primera opción es indiscutible y de particular interés entre los pacientes con microadenomas o en aquellos que requieren inmediata desmasificación por compromiso quiasmático, también se ha comprobado el beneficio de un ciclo de tratamiento; 6 a 12 meses previos, a la intervención quirúrgica planeada (64), en aquellas situaciones con severas comorbilidades o con rechazo a la cirugía.

Finalmente, el estudio de Ayuk *et. al.* (66) demostró que la sandostatina LAR fue igual de eficaz como primera ó segunda opción de tratamiento porque no hubo entre estos dos grupos de tratamiento diferencias en las reducciones plasmáticas de IGF 1 (promedio  $764 \pm 31$  mg/L ( $p < 0.0001$ ) después de 48 semanas de tratamiento

## **OCTREÓTIDO LAR Y EFECTOS SOBRE VOLUMEN TUMORAL**

En relación a los análogos de somatostatina y macroadenomas, según Su *et. al.* (60), algunos pacientes tratados por 10 años no requieren resección transesfenoidal en 25% debido a contracción de volumen tumoral medio de 25% durante el primer año (61) y a cambios adicionales desde  $35.3 \pm 13.1\%$  durante el segundo año de tratamiento (62).

Otros estudios también confirman una reducción adicional al tercer y cuarto año de tratamiento interrumpido, alcanzando hasta un máximo de 80.7% (IC 95% 70.3–82.0) (55). Para Cozzi *et. al.* (63), la desaparición del tumor selar es posible en 13%.

Según Colao *et al*; 5 años de tratamiento son capaces de inducir un adecuado control de GH e IGF 1 al reducir el tumor hasta un 80% (65).

## **ACROMEGALIA Y MORTALIDAD.**

Sin tratamiento la acromegalia tiene gran proclividad a eventos cardio y cerebrovasculares fatales significativamente mayores a los estimados para la población general (79).

En este sentido el metanálisis de Dekkers y Holdaway, basado en 18 estudios clínicos que reclutaron 4806 pacientes y revisó las correlaciones con 1116 muertes, avaló que la mortalidad en este grupo particular de pacientes es estadísticamente significativa con una razón mortalidad (SMR) de 1.7 (IC 95%, 1.5- 2.0  $p < 0.005$ ).

La división de estos mismos estudios por grado de remisión bioquímica dividida arbitrariamente como mayor o menor del 70% después de tratamiento quirúrgico o radioterapia arrojó un riesgo de mortalidad de 1.2 (IC 95% 1.0- 1.5) contra 2 (IC 95% 1.6- 2.3) entre los pacientes con porcentaje de remisión menor del 70%

La SMR estimada por 10 estudios agrupados por concentración sérica de GH, después de cirugía o radioterapia evidenció que la mortalidad no fue estadísticamente significativa si la GH final era  $< 2.5$  ng/ml (SMR 1.1, IC 95%, 0.9, 1.1), pero si elevó ostensiblemente en aquellos con GH  $> 2.5$  ng/ml (SMR 1.9, IC 95%, 1.5, 2.4). De hecho, el riesgo relativo de mortalidad con GH  $> 2.5$  ng/ml fue de 1.7 ( $p < 0.05$ ).

Tres estudios que probaron la relación estadística entre la concentración de GH después de una prueba de supresión con glucosa encontró que el riesgo de mortalidad al subdividir los pacientes por niveles postcarga  $> 1$  o  $< 0.9$  ng/ml también tenían un SMR de 1.2 (IC 95%, 0.9- 1.7) para aquellos con GH menor de 1 ng/mL contra el 2.3

(IC 95% 1.0- 5.3) de los que tenían GH después de esta prueba dinámica > de 01.1 ng/ml.

Esta misma SMR en 6 estudios divididos por niveles normales y altos de IGF 1 ajustados por edad y género también demostró que la mortalidad entre los acromegálicos que mantenían niveles de IGF 1 en rangos esperados para edad y género tuvieron una mortalidad parecida a la población general (SMR 1.1, IC 95% 0.9-1.4) mientras que los que se mantenían durante el seguimiento con IGF 1 elevada presentaban una SMR alta de 2.3 ( $p < 0.05$ ).

En cuanto al tratamiento médico con análogos de somatostatina, éstos también tienen un efecto independiente si los niveles de GH son menores de 2.5 ng/ml.

Las estimaciones del SMR para aquellos pacientes con GH aislado < de 2.5 contra los que tienen GH > 2.5 ng/ml durante el seguimiento postquirúrgico es de 1.0, (IC 95% 0.7-1.5) contra 1.7, (IC 95% 1.4- 2.1) de los no controlados.

Todas las evidencias actuales de peso metodológico apuntan entonces, a que tanto la reducción de GH < 2.5 ng/ml por radioinmunoanálisis y la normalización de las concentraciones séricas de IGF 1 igualan la tasa de mortalidad a las de la población general y que altos títulos persistentes de GH e IGF 1 son las principales determinantes de la mortalidad.

En particular, un estudio que valoró el impacto de las concentraciones de IGF 1 en la mortalidad postoperatoria encontró que cuando se empleó esta hormona como sustituto de GH como indicador de control bioquímico; dicha hormona cambió las tasas de mortalidad final (80) al controlar de forma más precisa el tratamiento.

Dos estudios sobre marcadores de vigilancia de acromegalia (80, 81) demostraron que el IGF 1 es el mejor indicador para el pronóstico de mortalidad (81).

Por último, un estudio sueco que dividió a sus participantes por niveles de GH reportó que la menor mortalidad ocurrió entre los acromegálicos con una GH aislada < 2 ng/ml.



## **GH E IGF I EN LA MONITORIZACIÓN BIOQUÍMICA DE ACROMEGALIA**

Las concentraciones séricas normales de GH pueden fluctuar entre indetectables hasta más de 30 ng/ml, debido a la naturaleza pulsátil de su secreción y a que aproximadamente el 75% de la secreción de GH se produce en forma de pulsos y el 25% de forma tónica.

En la acromegalia sin embargo el patrón de secreción de GH es distinto pues la mayor parte es tónica y sólo el 5.6% es pulsátil (82).

Para algunos autores basados en esta secreción tónica preferente de GH afirman que, existe una excelente correlación entre la concentración de GH aislada y la concentración de GH media de 10 o 24 horas.

De ello deriva que para el diagnóstico debe probarse niveles aislados de GH > 0.4 µg/L niveles elevados de IGF-I para la edad ó GH luego de prueba de tolerancia a la glucosa >0.5 ng/ml.

Aún cuando para efectos de la evaluación del control bioquímico de la enfermedad, la IGF 1 es un reflejo útil y más certero de la secreción endógena de GH, en el caso de los pacientes con acromegalia activa debe considerarse que su elevación ocurre muchas semanas antes que los incrementos en GH y por tanto es una útil guía para valorar en forma retrospectiva el control de la enfermedad.

La monitorización de la respuesta bioquímica al tratamiento farmacológico para algunos autores descansa en la medición del grado de supresión de GH con una carga de 75 gr de glucosa porque valora la neuroregulación de secreción de GH independiente de la determinación de los niveles de IGF 1 (estima la producción de GH promedio).

Según Freda et al; la vigilancia de IGF 1 es esencial, ya que es un indicador sensible y específico de persistencia de la enfermedad incluso si son mínimas las elevaciones de GH, pues su normalización, además de vincularse con la regresión de muchos de los signos y síntomas de la enfermedad, también atenúa los efectos de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular y tasa de mortalidad (67, 68).

Aunque los resultados de GH e IGF 1 usualmente son congruentes, 9 a 39% de los pacientes pudieran presentarse con una GH anormal e IGF 1 normal (67, 68, 69, 70, 71) debido a desregulación de la secreción de GH a nivel neural o por alteración anatómica.

En la interpretación de la respuesta o no a octreótido, no debe pasarse por alto que la insuficiencia renal crónica, falla hepática, hepatitis activa, anorexia nerviosa, malnutrición, DM, hipertiroidismo y la adolescencia pueden alterar las mediciones de GH e IGF 1. Incluso en algunas ocasiones, la GH, podría parecer inapropiadamente anormal si su punto de corte diagnóstico no se ajusta a índice de masa corporal, edad y género (70, 72, 73, 74), de hecho el nadir de GH postcarga de glucosa en algunas mujeres jóvenes normales es más alto que en los hombres (72, 75, 76, 77, 78).

Las recomendaciones recientes sobre la medición del control de GH e IGF 1 por octreótido LAR es altamente variable en muchos centros y va desde la recolección de muestras aisladas en ayuno hasta la medición de la secreción por 24 horas; pero por su practicidad parece que la GH media de 4 a 5 mediciones por hora o cada media hora (41), representa el método más extendido.

En cuanto al nadir de GH después de una supresión con una carga de glucosa de 75 gramos parece no ser, tan relevante para la titulación de dosis y valoración de la actividad (42, 43).

En la opinión de James *et. al.* (49), otra clave importante para determinar si existe la necesidad de una mayor dosis del análogo de somatostatina es el retorno de los síntomas.

Existe pocos datos respecto a los efectos tardíos del octreótido LAR®, pero algunos ensayos en los que han estudiado este punto, como el de Cozzi *et. al.* (57), encontró normalización de IGF 1 en 75% de sus 110 pacientes tratados por 30 meses. Este mismo grupo de autores publicó que, el octreótido LAR después del tercer año también disminuye GH e IGF 1 en 68.7% y 70.1%, respectivamente (4).

Maiza *et. al.* (58) probó que en 36 pacientes que recibieron octreótido LAR® por 18 meses también hubo reducción progresiva de GH e IGF 1 y control de la enfermedad en 58%.

Atanassio *et. al.* (59) reportó una proporción de control bioquímico mayor al 45% después del tercer año de tratamiento.

## **JUSTIFICACIÓN.**

En nuestra institución existen 114 pacientes con diagnóstico de acromegalia activa tratados con octreótido LAR®; en los que se precisa después de 2 o 4 aplicaciones de este fármaco a un mismo intervalo y según el grado de control bioquímico, medir el promedio de 5 determinaciones de hormona de crecimiento cada 30 minutos (GH media) para decidir entre mantener, disminuir ó aumentar el tiempo de aplicación de este análogo de somatostatina; para lo cual cada mes, deben asignarse uno o más consultorios para cumplir con esta actividad; con involucro de más personal sólo para este propósito.

Bajo esta consideración, si lográramos demostrar que la toma de una sola muestra de GH aislada (hormona de crecimiento) y de la hormona insulínica similar a insulina tipo 1 (IGF 1) al cuarto mes pre tratamiento de un ciclo de una misma dosis e intervalo de aplicación de este análogo de somatostatina, es suficiente e incluso equivalente al resultado obtenido con una curva de GH media, optimizaríamos los recursos tanto materiales como humanos, además de demostrar que esta metodología en este y otros hospitales sería una práctica más costo efectiva y de fácil reproducción.

Por otra parte, las conclusiones de varios estudios retrospectivos, han hecho evidente que la sobrevivencia del paciente con acromegalia sin control farmacológico de sus concentraciones de GH e IGF I, está notablemente reducida hasta por 10 años cuando se les ha comparado a la población general de esto, parte que actualmente sea un postulado en la práctica clínica diaria, que este grupo particular de pacientes se mantengan intencionadamente con cifras de GH menores a 2.5 ng/ml y/o IGF 1 en concentraciones normales para edad y género, mientras está en tratamiento con análogos de somatostatina de acción prolongada, para reducir las tasas de eventos cerebro y cardiovasculares que afectan a esta población de pacientes.

Ya que para nuestro servicio es una prioridad aprovechar eficientemente este recurso médico y con ello minimizar el número de aplicaciones totales; para nosotros constituye una práctica rutinaria individualizar la administración de este fármaco guiados por la respuesta bioquímica individual, de las concentraciones de GH e IGF 1 a determinada dosis aplicada.

## **HIPÓTESIS**

Para el control bioquímico de la acromegalia en tratamiento con octreótido LAR® ¿es igual de efectivo considerar el promedio de 5 determinaciones mensuales de GH que el promedio de 5 determinaciones a intervalos de 30 minutos (GH media) después del cuarto mes de aplicación de 20 mg de octreótido LAR®?

## **OBJETIVOS:**

### **GENERAL**

Demostrar que existe una correlación estadística entre la media de 5 determinaciones de GH a intervalos de 30 minutos después de 4 o más dosis de octreótide LAR® a un mismo tiempo de aplicación y la media de 5 hormonas de crecimiento mensuales aleatorias

### **ESPECÍFICOS:**

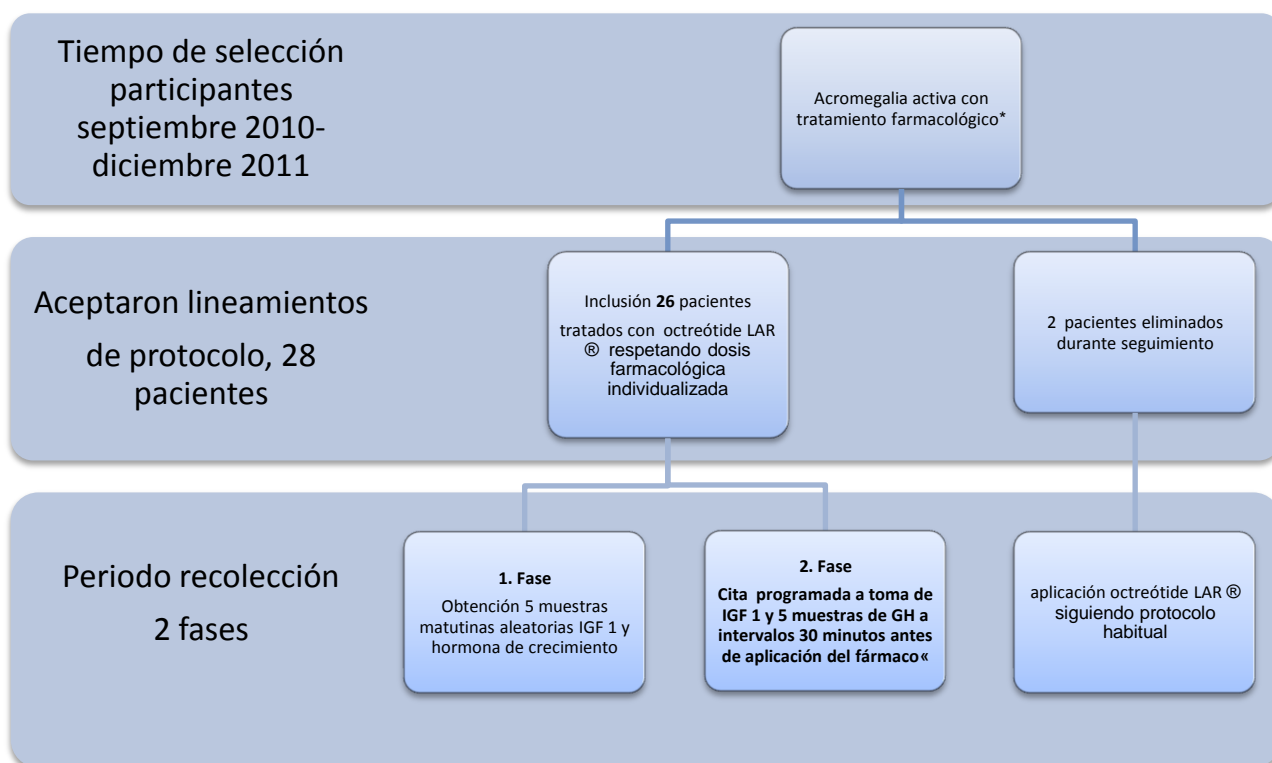
1. Reportar si existe variabilidad estadística entre 5 determinaciones de GH tomadas cada 30 minutos, antes de aplicar el octreótido LAR® conforme a los criterios de inclusión
2. Validar si tiene la misma efectividad como herramienta clínica en la decisión de optar por una dosis y frecuencia de aplicación del octreótido LAR® el promedio de 5 mediciones de GH mensuales con el ya demostrado valor de la GH media.
3. Revisar si la GH solicitada de forma aleatoria antes de la cuarta aplicación del medicamento es equivalente a la GH media.
4. Comparar si existe correlación estadística entre la GH media y las mediciones de GH mensuales, con los valores de IGF 1 tomadas simultáneamente.
5. Analizar cual forma de medir GH (mensual aleatoria, aleatoria del cuarto mes, o media) estadísticamente se correlaciona con un IGF 1 en valores normales para edad y género.
6. Validar si el índice de IGF 1 (IGF paciente/IGF 1 percentila superior para edad y sexo) se relaciona al valor de IGF 1.
7. Determinar cuál de los dos promedios de GH (mensual aleatorias vs curva 2.5 horas) tiene mayor correlación con el IGF1 medido.
8. Reportar el porcentaje de pacientes con resultados concordantes: índice IGF 1 > 1 y GH media ó promedio mensual > 2.5 ng/ml e índice IGF 1 < 1 y GH media o mensual promedio < 2.5 ng/ml.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo observacional, descriptivo, con seguimiento longitudinal, ambispectivo y abierto.

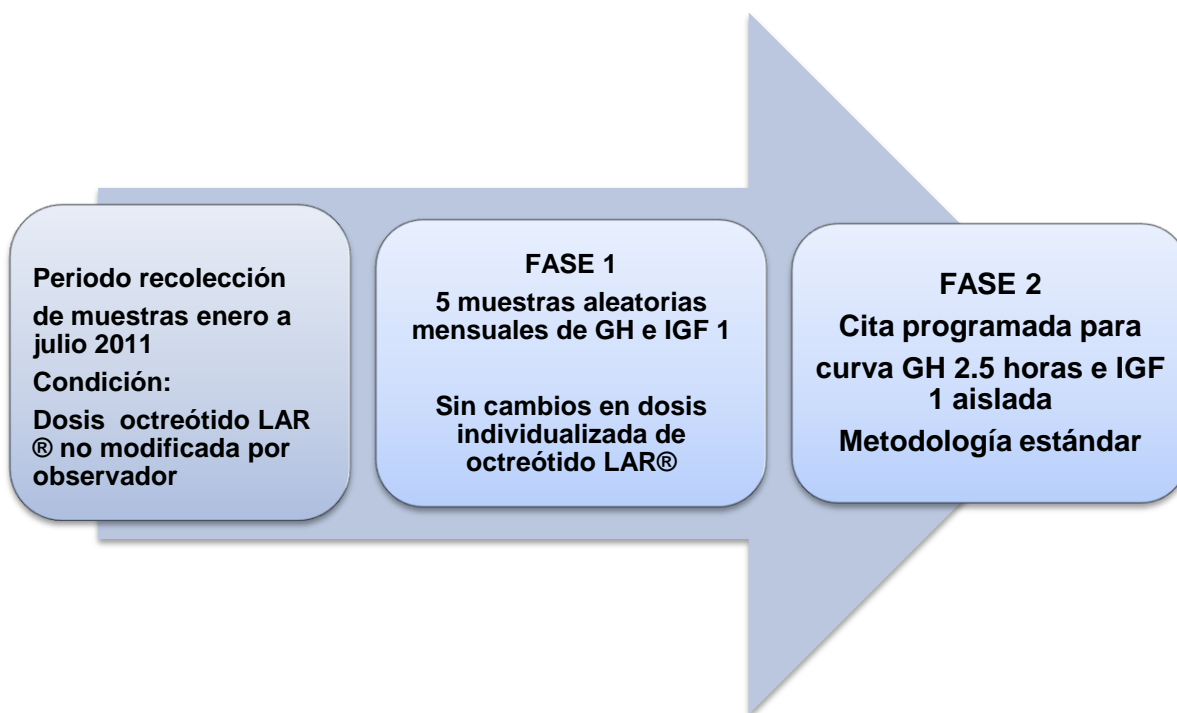
Selección de muestra por conveniencia pero reclutando pacientes con acromegalia activa que acudieron a consulta al servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo de septiembre de 2010 a junio de 2011; que habían iniciado tratamiento con octreótido LAR® al no cumplir con los criterios de cura postquirúrgica y reciben tratamiento para normalizar concentraciones de GH e IGF 1.

Se planeó no interferir con la dosis individualizada de administración de octreótido LAR® durante el tiempo en que se recolectaron todas las muestras hormonales.



- \*Tratamiento con análogos de somatostatina por más de 6 meses
- « La cita para curva de GH por 2.5 horas se programó el día de la aplicación de la cuarta dosis del análogo de somatostatina

## TIEMPO ELEGIDO PARA LA RECOLECCIÓN DE MUESTRAS HORMONALES



## UNIVERSO

Pacientes con acromegalia activa sin criterios de cura por curva de tolerancia glucosa 75 gramos, postquirúrgica, con o sin radioterapia, en tratamiento con octreótido LAR® al menos por 6 meses consecutivos.

## MÉTODO DE SELECCIÓN DE MUESTRA

Muestreo por conveniencia pero reclutando pacientes con acromegalia activa en tratamiento con octreótido LAR® independientemente de cumplir o no con metas de control farmacológico (GH < 2.5 ng/ml e IGF 1 en rangos esperados para edad y sexo) que acudieron al servicio de Endocrinología entre los meses de septiembre 2010 a junio del 2011 que cumplieron con todos los criterios de inclusión

## SIN GRUPO CONTROL

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Mayores 18 años con diagnóstico de tumor hipofisario productor de GH sin criterios de curación (nadir de GH post prueba con carga glucosa 75 gr > 0.5 ng/ml e IGF 1 alto para edad y género después del tercer mes de la resección quirúrgica) derechohabientes ISSSTE atendidos en el servicio de endocrinología
- Acromegalia activa con o sin radioterapia coadyuvante
- Portadores de tumor residual sin compromiso quiasmático o datos de hipertensión endocraneana
- Acepte, firme consentimiento informado y autorice participar puntualmente el día programado para toma de 5 muestras de GH a intervalos de 30 minutos.
- Candidato a octreótido LAR® y tratado más de 6 meses.
- Acromegalia activa (GH menor > 2.5 ng/ml o IGF superior a las metas para edad y sexo) en tratamiento con octreótido LAR® sin cambios en su dosis individualizada al momento de la participación en el estudio o al que debe valorarse respuesta favorable o no; a un reciente cambio de dosis.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Diabetes mellitus secundaria con descontrol metabólico (HB A1C > 7%), desnutrición, anorexia nervosa, insuficiencia renal ó hepática, hipertiroidismo o desnutrición grave que son probadas causas de resultados falsos positivos de IGF 1 y hormona de crecimiento
- Inasistencia a consulta programada para aplicación del análogo de somatostatina de larga acción.
- Glucosa en ayuno mayor de 140 mg/dl el día programado para medición de hormona de crecimiento a intervalos de 30 minutos, por tener la capacidad de suprimir esta hormona pretest.
- Efectos secundarios a octreótido LAR® durante tiempo de seguimiento como un cuadro de coledlitiasis aguda.
- Presencia de síndrome quiasmático o cráneo hipertensivo que obliguen a un tratamiento quirúrgico urgente.
- Incumplimiento al tratamiento farmacológico. I

## VARIABLES INCORPORADAS AL ESTUDIO

Variable	Categoría	Escala	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa	Ordinal	Años
Género	Cualitativa	Nominal	Masculino; femenino
Edad inicio síntomas	Cuantitativa	Ordinal	Años
Nadir GH al diagnóstico	Cuantitativa	Ordinal	<0.5 o >0.51 ng/ml
IGF 1 al diagnóstico	Cuantitativa	Ordinal	ng/ml
Volumen lesión selar tumoral	Cuantitativa	Ordinal	milímetros
Nadir GH con prueba supresión glucosa 75 gr	Cuantitativa	Ordinal	< 0.5 ng/ml o > 0.51 ng/ml
Intervalo aplicación Octreótide LAR®	Cualitativa	Nominal	15 días 4 semanas 6 semanas 8 semanas
Número aplicaciones Octreótide LAR®	Cualitativa	Nominal	< 4 dosis semejantes ó > 4 dosis
Radiado	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si ó no
Tratamiento quirúrgico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o nó
GH media ( 5 mediciones a intervalos 30 minutos)	Cuantitativa	Ordinal	ng/ml
Índex IGF 1 (IGF 1 medido/ IGF ideal)	Cuantitativa	Ordinal	< 0.99 o > 1 ng/ml
GH aleatoria	Cuantitativa	Ordinal	ng/ml
IGF 1	Cuantitativa	Ordinal	ng/ml *
Control bioquímico	Cualitativa	Ordinal	GH < 2.5 ng/ml y/o IGF 1 normal para edad y género
HDL	Cuantitativa	Ordinal	mg/dl
LDL	Cuantitativa	Ordinal	mg/dl
Glucosa	Cuantitativa	Ordinal	mg/dl
HBA1C	Cuantitativa	Ordinal	porcentaje
Complicaciones	Cualitativa	Nominal	Si o no

- Ver tabla 4



## •DEFINICIONES OPERACIONALES

1. **Acromegalia.** Enfermedad crónica multisistémica demostrada bioquímica por un nadir de GH medida por ensayo ultrasensible  $> 0.5$  ng/ml con prueba de supresión 75 gr glucosa en presencia o no de elevación de IGF 1 ajustada para edad y sexo con demostración de una lesión selar.
2. **Control bioquímico farmacológico:** GH promedio mensual, aleatoria ó media  $< 2.5$  ng/ml y/o IGF 1 en rangos normales para edad y género.
3. **GH media:** promedio de 5 determinaciones de GH a intervalos de 30 minutos.
4. **GH aleatorias:** Extracción matutina de una muestra obtenida sin hiperglucemia mayor a 140 mg/dl en cualquier momento del estudio.
5. **GH promedio mensual:** media de 5 determinaciones de GH matutinas aleatorias.
6. **GH 0.** GH basal tomada de la curva de GH en 2.5 horas.
7. **IGF 1.** Con esta medición se considera control bioquímico farmacológico si sus valores son iguales a las desviaciones estándar normales para pacientes mexicanos ajustadas por edad y género.
8. **Discordancia:** índice IGF 1  $> 1$  y GH  $< 2.5$  ng/ml ó GH  $> 2.5$  ng/ml e índice IGF 1  $< 1$
9. **Concordancia.** índice IGF 1  $< 1$  y GH  $< 2.5$  ng/ml ó GH  $> 2.5$  ng/ml e índice IGF 1  $> 1$

## NIVELES IGF 1 NORMALES POBLACIÓN MEXICANA

Edad	Hombres IGF 1 ng/ml	Mujeres IGF 1 ng/ml
20- 25 años	215-590	110-521
26-30 años	120-480	129-502
31-40 años	100-470	130-334
41-50 años	100-300	100-300
51-70 años	78-260	78-260

**Índice IGF 1:** Producto del cociente IGF 1 medido/ IGF 1 ajustado para edad y sexo  
Un producto  $>1$  debe interpretarse como acromegalia con respuesta desfavorable a octreótido LAR ®

## PRUEBA PILOTO

No requirió prueba piloto

## **RECOLECCIÓN DE DATOS**

La selección de pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión las avaló un mismo observador. Todos los pacientes aceptaron las condiciones del estudio y sus procedimientos, de modo que firmaron hoja de consentimiento informado.

Sin excepción, los reclutados dentro del protocolo continuaron con la misma dosis de octreotido LAR ® individualizada y bajo los procedimientos habituales del servicio.

Durante el seguimiento se solicitó a cada paciente; que la mañana de la cita a nuestra consulta externa, agendada para la aplicación del análogo de somatostatina, acudiera en ayuno al laboratorio de nuestra institución para toma simultánea de una hormona de crecimiento matutina e IGF 1. Esta mismo forma de recolección de muestras se llevó a cabo por 5 meses el día de la aplicación del octreótido LAR®.

Al terminar esta primera fase del estudio y justo cuando, cada paciente cumplió un ciclo de 4 aplicaciones del fármaco a una misma dosis e intervalo de tiempo, también fue citado para medición de GH media el día correspondiente a la aplicación del medicamento

Se dio inicio a la prueba a las 9:00 de la mañana en nuestros consultorios, iniciando con la medición de IGF 1 y posteriormente con 5 muestras de GH a intervalos de + 0, + 30, + 60, + 90 y 120 minutos.

Para el registro del resto de las variables planteadas en el protocolo de estudio también se obtuvo de cada expediente médico los datos disponibles.

En el apartado de anexos se muestra la hoja de recolección de datos y del consentimiento informado.

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

### **RECURSOS MATERIALES**

Computadora personal del investigador principal.  
Programas Epi-Info; SPSS, sigmasplot 2001.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio no viola los derechos del paciente, los exámenes realizados fueron los considerados por el médico tratante como necesarios.

Los investigadores se comprometen a mantener la información personal de los pacientes de manera confidencial, sólo se publicará la información en conjunto.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se incluyeron todos los pacientes adultos con diagnóstico de acromegalia sin criterios de curación, que acudieron a la consulta externa de Endocrinología a aplicación de su dosis habitual de octreótido LAR® que aceptaron consentimiento informado.

A todos los pacientes se les sometió a la misma valoración bioquímica para determinar respuesta favorable o desfavorable al análogo de somatostatina bajo la misma metodología de recolección de muestras.

Se solicitó a los pacientes que acudieran en ayuno de 12 horas. En la primera fase del estudio los participantes acudieron al laboratorio de nuestra institución para tener registro de 5 muestras matutinas aleatorias; al término; se planeó un segundo periodo de recopilación de muestras pero esta vez supervisadas por el investigador en nuestros consultorios. Antes de la prueba se canalizó una vena periférica para medir IGF 1 basal y GH cada 30 minutos por 2.5 horas.

Para el análisis de datos, consideramos como respuesta favorable a octreótido LAR® una GH media, aleatoria o promedio mensual  $< 2.5$  ng/ml y/o IGF 1 normal para edad y género.

En los casos con discrepancias bioquímicas como una GH  $> 2.5$  ng/ml por cualquiera de los métodos de muestreo e IGF normal o con GH  $< 2.5$  ng/ml e IGF alta optamos por darle mayor sensibilidad al valor de IGF 1 para reportar, si cada paciente presentó control o descontrol farmacológico con octreótido LAR®.

La GH fue medido usando un ensayo quimioluminiscente enzimático con la ayuda de un analizador automático (Immulate; Diagnostic Products Corp, Los Angeles, California) con límite de detección de 0.01 ng/ml y coeficiente de variación inter e intraensayo de 6%.

Para la medición de IGF 1 a cada muestra se le realizó separación de sus proteínas de unión antes del ensayo inmunométrico (Diagnostic System Laboratory, Webster, Houston, Texas), con un coeficiente de variación inter e intraensayo de 2.6 a 4.4%.

Los límites normales para IGF 1 reportados por nuestro laboratorio se ajustan para edad y género de la siguiente forma:

20–25 años: 215–590 ng/ml en hombres y 110– 521 ng/ml en mujeres; 26–30 años, 120–480 ng/ml en hombres y 129-502 ng/ml en mujeres; 31–40 años, 100–470 ng/ml en hombres y 130–354 ng/ml en mujeres; 41–50 años, 100–300 ng/ml tanto en hombres como en mujeres; 51–70 años, 78–260 ng/ml para ambos géneros.

La población final de estudio consistió en 26 pacientes.

Además de todas las mediciones hormonales; se registró para cada paciente; edad de inicio de los síntomas de acromegalia, edad de diagnóstico bioquímico; nadir de GH al diagnóstico e IGF 1 basal, fecha de cirugía y tipo de abordaje; nadir GH postquirúrgico e IGF 1, presencia de comorbilidades cardiovasculares, metabólicas, respiratorias y óseas, tiempo de tratamiento con octreótido LAR® e intervalo de aplicación y efectos adversos al medicamento durante el seguimiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis descriptivo del perfil médico de los participantes los resultados se expresaron en medidas de tendencia central como media, mediana, desviación estándar ( $\sigma$ ) y rangos.

Para la correlación estadística entre las mediciones de hormona de crecimiento obtenidas por el método tradicional (5 mediciones con intervalo de 30 minutos entre cada una de ellas) con el método alternativo de promediar 5 mediciones aleatorias mensuales se escogieron como métodos para la comparación entre estas formas de medición hormonal la prueba de comparación de medianas pareadas de Wilcoxon, coeficiente de correlación de Spearman y coeficiente kappa de concordancia. Dichos análisis fueron realizados usando el programa estadístico SPSS (versión 13.0, Inc, Chicago, IL, USA).

## **RESULTADOS**

### **DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA DE LA POBLACIÓN MUESTRAL.**

De septiembre 2010 a julio de 2011 del total de 50 pacientes que se presentaron a consulta externa de nuestra institución para seguimiento clínico, 28 cumplieron con los criterios de inclusión, sin embargo 2, fueron excluidos al inicio de la selección de casos, por el diagnóstico reciente de hiperglucemia y por no cumplir con las metas de tratamiento de diabetes mellitus.

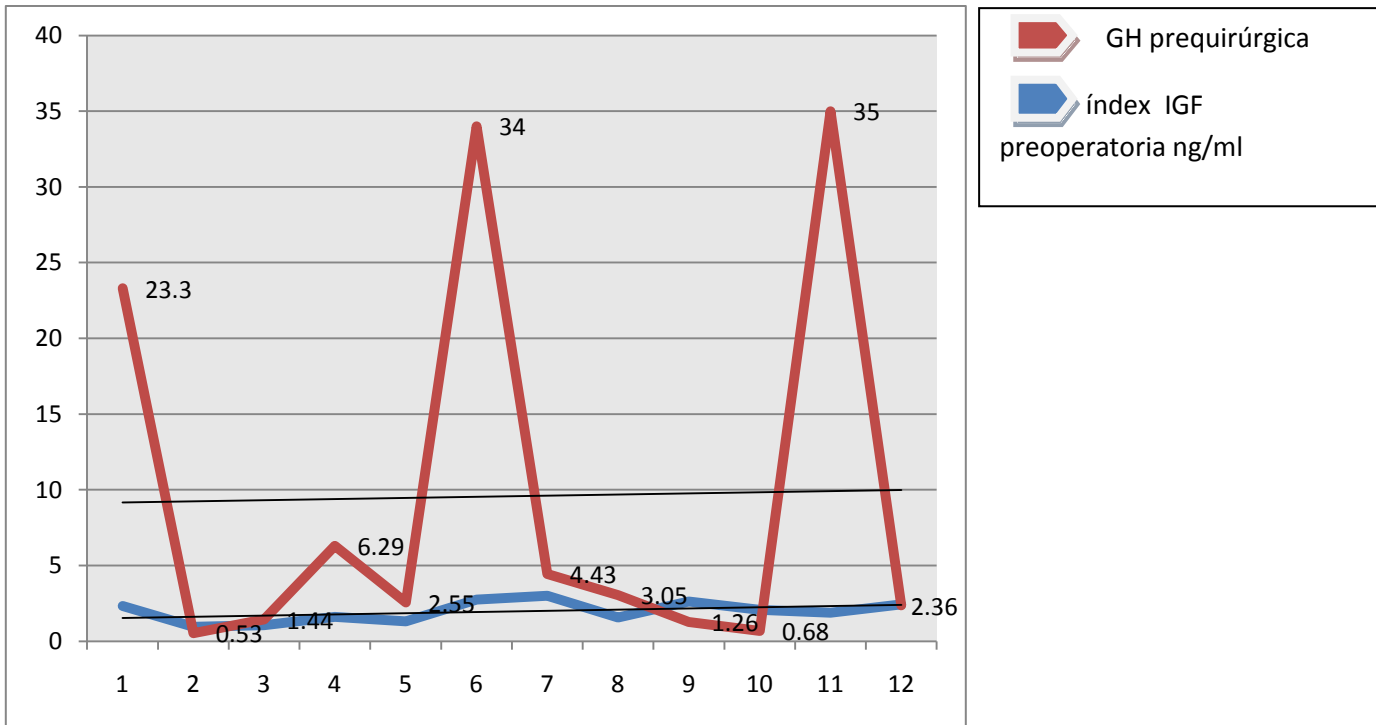
La estadística demográfica está basada en la información asentada en el expediente. Para algunas variables la información no estaba disponible.

El número final de participantes fueron 26. De ellos 65% (17 individuos) fueron mujeres y el resto hombres. La edad promedio de toda la serie fue de 51.8 años ( $\sigma= 8.8$ ), con un rango de 35 a 71 años. La edad de inicio de presentación de síntomas fue 36 años ( $\sigma= 8.41$  años). En promedio transcurrieron 26.5 años ( $\sigma.=11.7$ ) desde el inicio de los síntomas y el tratamiento quirúrgico.

22 de los 26 estudiados ya tuvieron tratamiento quirúrgico (85%). A 19 se les realizó un abordaje transesfenoidal, a 2 uno translabial y a 2 más una cirugía con incisión transcraneal. Sólo 1 (4%) fue reintervenido con la intención de desmasificar el tumor.

Al tiempo de diagnóstico la media del nadir de hormona de crecimiento en 21 de los 26 pacientes (80% del total) fue de 14.23 ng/ml ( $\sigma.= 13.13$ ) con un valor mínimo y un

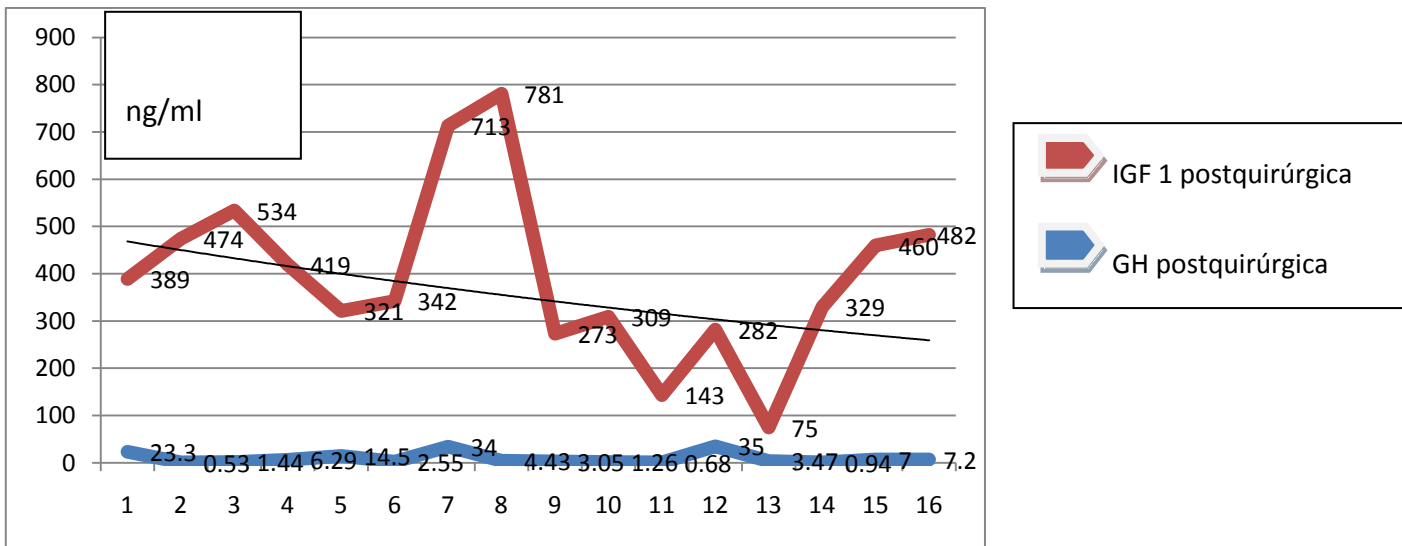
máximo de 0.69 y 40 ng/ml respectivamente. En relación a IGF 1 preoperatoria para 18 de los 26 participantes (69% del total) fue de 536.72 ng/ml ( $\sigma$ . = 190.39 ng/ml) siendo el valor mínimo 249 ng/ml y el máximo 800 ng/ml. (ver gráfico 1)



**Gráfico 1:** Correlación entre nadir GH e índice IGF 1 preoperatoria (n= 12)

Al cumplirse más de 3 meses del tratamiento quirúrgico el 100% de los pacientes no cumplió con los criterios de cura, internacionalmente avalados. Además 15% del total (n=4) mostraban un perfil bioquímico discordante, pero a todos por comorbilidades cardiovasculares (n=3; disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y n=1 apnea obstructiva del sueño) se les indicó octreótido LAR®

De los pacientes con tratamiento quirúrgico, y que contaban con los resultados de la prueba de supresión con 75 gr de glucosa (73%; n=19) se encontró que el nadir de GH fue en promedio de 7.6 ng/ml ( $\sigma$ . = 10.68), valor mínimo de 0.53 y máximo de 35 ng/ml. Acompañado de IGF 1 promedio de 395.37 ( $\sigma$ . = 182.88; n=12), valor mínimo 75 y máximo 781 ng/ml e índice IGF 1 promedio de 1.89 ( $\sigma$ . = 0.65) valor mínimo de 0.95 y máximo de 3



**Gráfico 2.** Resultados del nadir GH expresados en ng/ml postoperatoria e IGF 1. N= 16

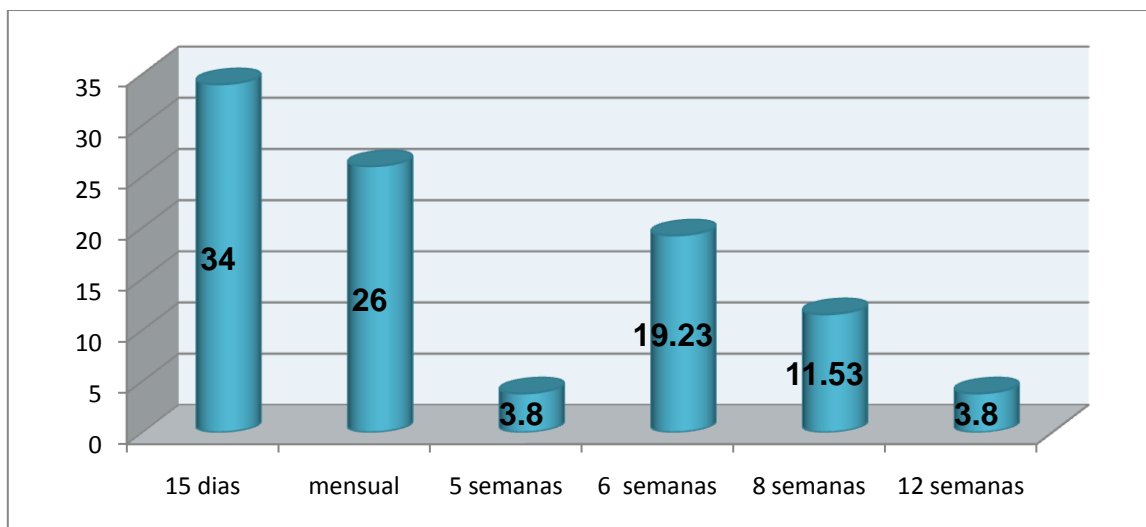
Durante el seguimiento clínico todos los pacientes fueron propuestos para radiocirugía o radioterapia pero hasta el final del estudio sólo 14 (57 % del total) recibieron radioterapia y 1 radiocirugía. Las dosis de radiación en Gy (n=9) en promedio fue de 48.37 ( $\sigma$ . = 12.01), siendo la dosis mínima total de 17.7 y la máxima 59.9 Gy. De los 11 pacientes no irradiados; 5 ya han sido aceptados para recibir este tratamiento en los próximos meses.

El tiempo que ha transcurrido desde el tratamiento con dosis fraccionadas de radiación al momento del estudio es de 5.2 años ( $\sigma$  = 3.87); de estos 15 pacientes radiados, 1 recibió tratamiento hace 12 meses y hace 13 años. Entre las complicaciones hipofisarias esperadas con este tratamiento en nuestra serie, 66.6% (n=10) ha presentado hipogonadismo, 33% (n=5); hipocortisolismo 26% (n=4); 19.23% hipotiroidismo secundario (n=5) y 6.6% (n=1) diabetes insípida.

El análisis de varianza no encontró una diferencia estadística entre los promedios de GH media, GH O y GH promedio mensual entre los pacientes radiados y no radiados (f= 0.9 p 0.45)

En nuestra institución, el tratamiento con análogos de somatostatina de depósito, se implantó desde el año de 2004. La totalidad de los participantes reciben este medicamento mientras esperan cura, radioterapia o nueva cirugía. El promedio del tiempo de aplicación de octreótido LAR® de los 26 pacientes a dosis variables es de 4.19 años ( $\sigma$  = 2.24; valor mínimo 1 y máximo 7 años). 35% (n=9) han presentado colestiasis aguda como efecto adverso. La dosis mínima empleada es de 20 mg cada 12 semanas y la máxima 40 mg cada mes.

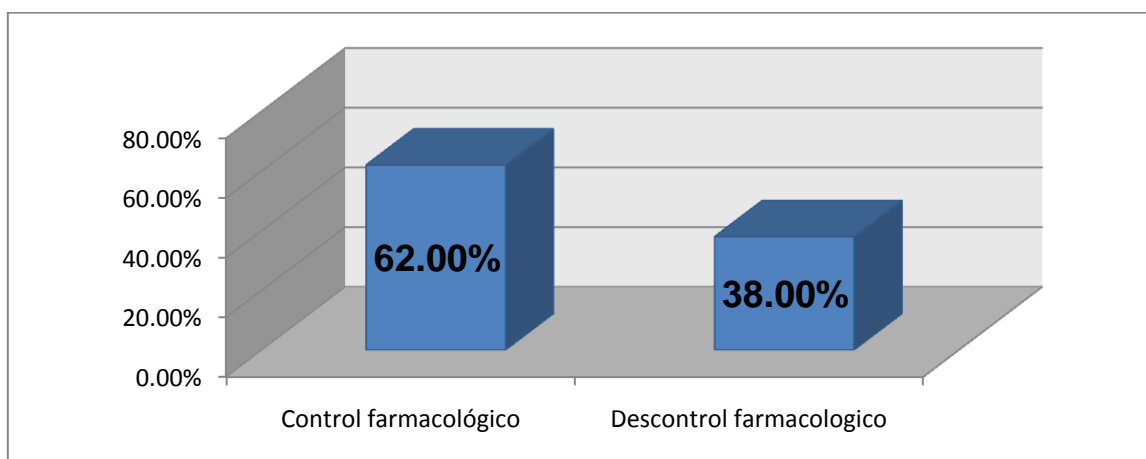
El intervalo de aplicación del análogo de somatostatina en este grupo de pacientes acromegálicos se distribuye de la siguiente forma: 34 % (n= 9) cada 15 días; 26% (n=7) mensual; 4 % (n=1) cada 5 semanas, 19% (n= 5) cada 6 semanas; 12% (n=3) cada 8 semanas y 4% (n=1) cada 12 semanas (gráfica 3)



**Gráfica 3.** Intervalo aplicación octreótido LAR® (n= 26). Dosis: 20 mg

Basados en la dosis y su intervalo de aplicación del medicamento en los últimos 12 meses consideramos 2 grupos de pacientes para el análisis de variables:

En el primero, incluimos 17 pacientes (66%) que no habían cambiado dosis ni intervalo de aplicación. En el Grupo 2 ubicamos 9 pacientes (35%) que modificaron dosis o su intervalo de tratamiento el último año.



**Gráfica 4.** Proporción de pacientes controlados con octreótido LAR® N= 26 Criterio de control farmacológico: GH < 2.5 ng/ml + IGF normal ó GH > 2.5 ng/ml e IGF 1 normal. 62% de los pacientes están controlados. 65% no han cambiado dosis del análogo en el último año y 60% reciben 20 o 40 mg cada mes. El promedio de GH entre el subgrupo I es mayor al 2 (5.5 ng/ml vs 0.8 ng/ml)

46% de nuestros pacientes acroméglicos seleccionados tienen GH < 2.5 ng/ml calculada por GH media, 50% por GH 0 y sólo 35% por GH promedio mensual.

La proporción con poca respuesta a Octreótido LAR en los 2 grupos, es menor pero altamente variable según el método usado para medir GH. Por GH media sólo 12% tienen GH > 2.5 ng/ml, 15% por GH 0 y 26% por GH mensual

La combinación de los resultados de GH por cualquiera de estas tres formas de medición con su índice de IGF 1 aumenta el número de casos con respuesta desfavorable al análogo, ascendiendo de 12 a 27% para GH media, de 15 a 23% para GH 0 pero disminuyendo de 26 a 19% para el método de GH promedio mensual

La mayor parte de nuestros pacientes están controlados, pero este porcentaje también varía según el método de medición de GH. Con GH media < 2.5 ng/ml hay 46%, con GH 0; 50% y con GH promedio mensual 35% Pero al correlacionar cada medición con el valor del índice IGF 1, el número de pacientes cuya única anomalía bioquímica es la elevación de IGF 1 es menor en la totalidad del grupo de los pacientes controlados (ver tabla 2) pero también variable según la medición de GH. Por GH media hay 15% de casos controlados discordantes, por GH 0; 12% y por GH promedio mensual 19%.

Entre nuestros pacientes controlados (61, 62 y 54%) hubo una mayor proporción de resultados concordantes con índice IGF 1 en los tres métodos de medición de GH los porcentajes son los siguientes: 46, 50 y 35% respectivamente (ver tabla 2).

39%, 53% y 45% de esta serie de pacientes acromegálicos presentan respuesta desfavorable a octreótido LAR por GH media, 0 y GH promedio mensual respectivamente. La gran mayoría de estos pacientes descontrolados tienen resultados discordantes entre GH e IGF 1.

El mayor porcentaje de pacientes con poca respuesta a octreótido LAR se debe a elevación de IGF 1 y es más frecuente cuando el método usado es GH media o GH 0 (ver tabla 2)

TABLA 2. PROPORCIÓN DE CONCORDANCIA ENTRE GH Y IGF-1				
TIPO DE MEDICIÓN N=26	CONTROLADOS		NO CONTROLADOS	
	CONCORDANTES«	DISCORDANTES*	CONCORDANTES*	DISCORDANTES•
GH MEDIA	12 (46%)	4 (15%)	3 (12%)	7 (27%)
GH 0	13 (50%)	3 (12%)	4 (15%)	6 (23%)
GH PROMEDIO MENSUAL	9 (35%)	5 (19%)	7 (26%)	5 (19%)

**Control farmacológico:**

« **Controlado concordante:** GH < 2.5 ng/ml + Índice IGF 1 < 1

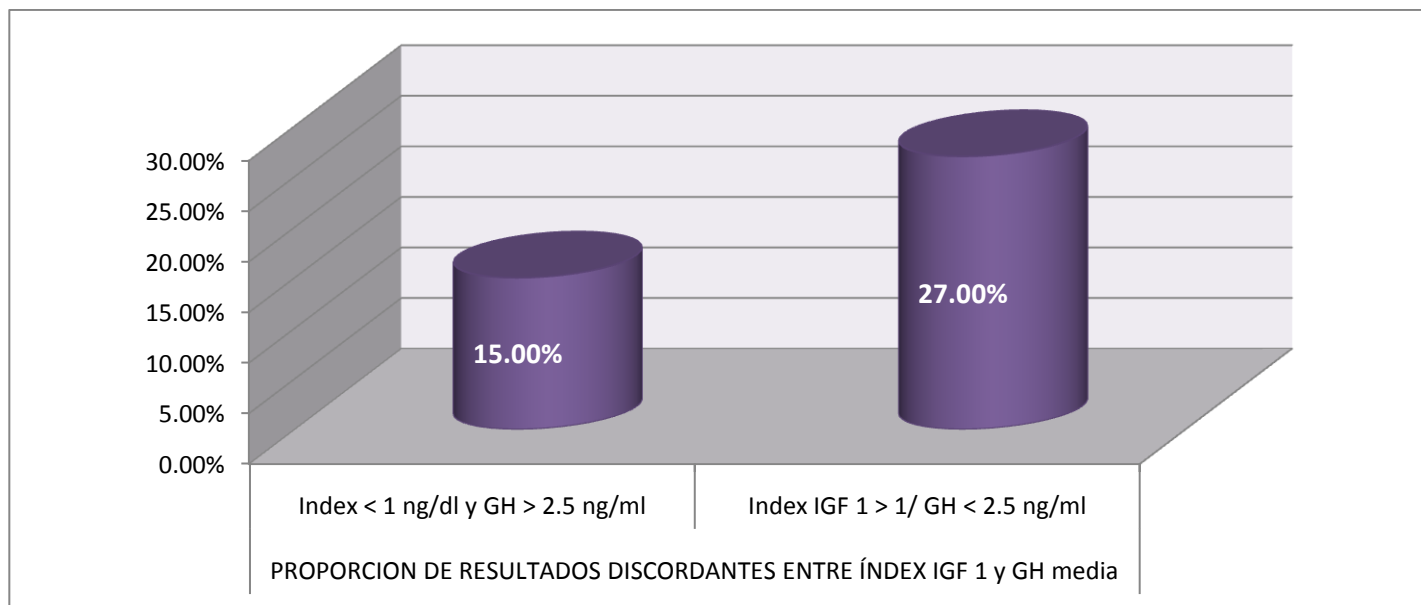
\* **Controlado discordante:** índice IGF 1 < 1 + GH > 2.5 ng/ml

**Descontrol farmacológico**

\***Resultado concordante:** GH > 2.5 ng/ml + índice IGF 1 > 1

• **Resultado discordante:** índice IGF 1 > 1 + GH < 2.5 ng/ml





**Figura 5 y 6:** 42% de nuestros pacientes no responden a octreótido LAR ® y mantienen GH media ó índex IGF 1 elevadas. N= 26

Entre los pacientes seleccionados independientemente de su respuesta o no favorable al análogo de somatostatina; 26.92% de los 26 pacientes (n=7) tienen disfunción diastólica, 69% (n=18) glucosa de ayuno alterada, 65% (n=17) dislipidemia, 12% (n=3) obesidad grado I, 8% (n= 2) hipertensión arterial sistémica, 15% (n=4) diabetes mellitus tipo 2 o secundaria.

En la última revisión médica el porcentaje de HBA 1C osciló en promedio en 5.58% ( $\sigma=1.56\%$ , valor mínimo 4 y máximo 9.4%), triglicéridos 156.50 mg/dl en promedio ( $\sigma=121.91$ , valor mínimo 60 y máximo 710 mg/dl, HDL media 53 mg/dl ( $\sigma=16.43$ , valor mínimo 23 y máximo de 84 mg/dl), LDL media 122 mg/dl ( $\sigma=42.57$ ; valor mínimo 50 y máximo 229 mg/dl).

8% (n=2) han desarrollado poliposis, 16% (n=4) apnea obstructiva del sueño y 8% (n=2) osteoporosis secundaria

Después del tratamiento quirúrgico y probablemente por efecto de la radioterapia y tratamiento farmacológico el volumen tumoral de la última neuroimagen fue en promedio de 0.5299 mm ( $\sigma=0.52$ , valor mínimo 0.02 y máximo 1.88 mm). 26.92% de estos pacientes también requieren de cabergolina

El análisis de varianza no encontró una diferencia estadística entre los promedios de GH media, GH O y GH promedio mensual y el volumen tumoral de cada paciente (f= 0.4 p 0.45). (ver figura 7) Tampoco la radiación parece relacionarse estadísticamente con los niveles de GH media, GH O o GH promedio mensual de estos pacientes acromegálicos ( f= 0.2 p < 0.22)

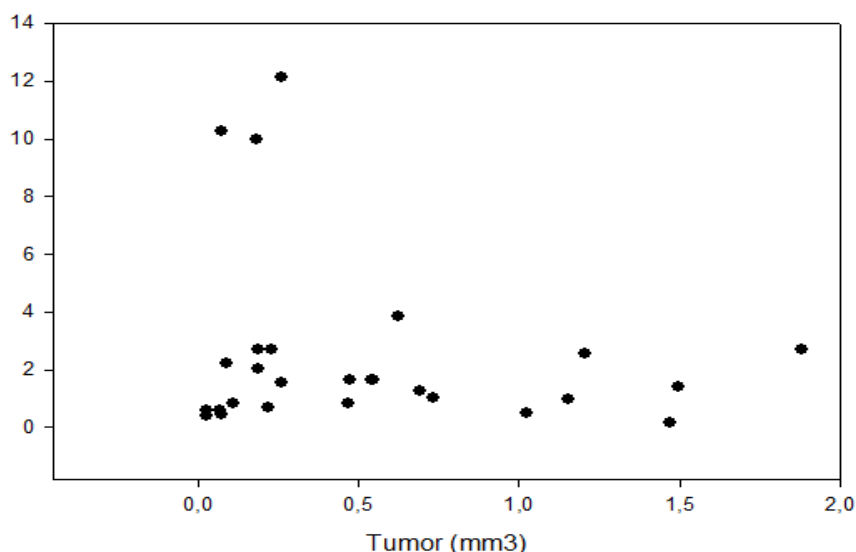


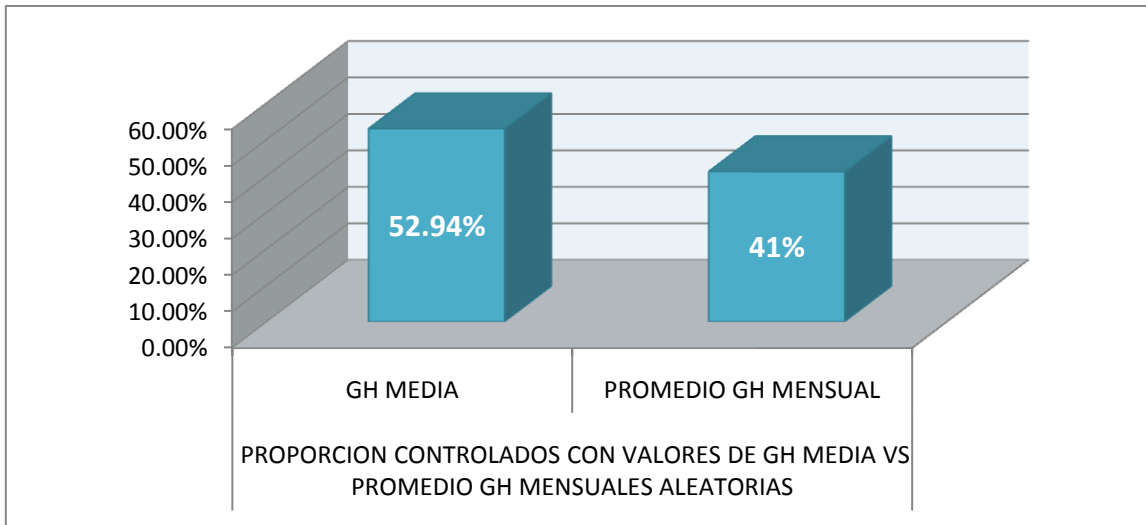
Figura 7. Baja correlación entre GH media, GH O y promedio mensual con el volumen tumoral actual expresado en mm N= 26 (f= 0.4 p 0.45).

### ANÁLISIS DE VARIANZA VALIDACIÓN ENTRE CORRELACIÓN GH MEDIA Y PROMEDIOS MENSUALES.

Para la totalidad de la serie la GH promedio mensual fue **2.65** ng/ml ( $\sigma= 2.29$ , valor mínimo 0.66 y máximo 9.18 ng/ml) y la GH media de **2.53** ng/ml ( $\sigma=3.16$ , valor mínimo 0.13 y máximo 12 ng/ml).

Aunque los valores de GH media son ligeramente menores al promedio de las tomas mensuales (**2.53 y 2.65** ng/ml respectivamente) (ver tabla 3); la prueba de medianas para datos pareados de Wilcoxon avalan que esta diferencia **no es estadísticamente significativa** ( $p= 0.341$ ). La relación entre GH media y GH mensual según los resultados del coeficiente de Spearman ( $p= 0.73$   $p < 0.01$ ) es lineal positiva pero menos fuerte que el coeficiente entre GH media y GH 0. (Ver figura 8)

Considerando los resultados de la GH media  $< 2.5$  ng/ml: 70% de los 2 grupos de pacientes (n=18 pacientes) están controlados; proporción que reduce al asumir el resultado de GH promedio mensual a **42.30%** (n= 11). Por ello se realizó la prueba de McNemar para comparar la igualdad de las dos mediciones dando un valor no significativo (**p=0.453**: resultado que no rechaza la hipótesis de igualdad). Sin embargo, la concordancia entre los resultados de GH media y mensual, calculado por el coeficiente kappa fue de 0.428 ( $p=0.01$ ) que indica que a pesar de que no hay diferencias significativas por la prueba de McNemar, el nivel de acuerdo entre las dos mediciones es bajo (figura 7)



**Gráfica 7** La proporción de pacientes que consideraríamos controlados con octreótido LAR® es variable si sólo midiéramos GH media.

**GRAFICA 8: Correlación entre GH media y GH promedio mensual**

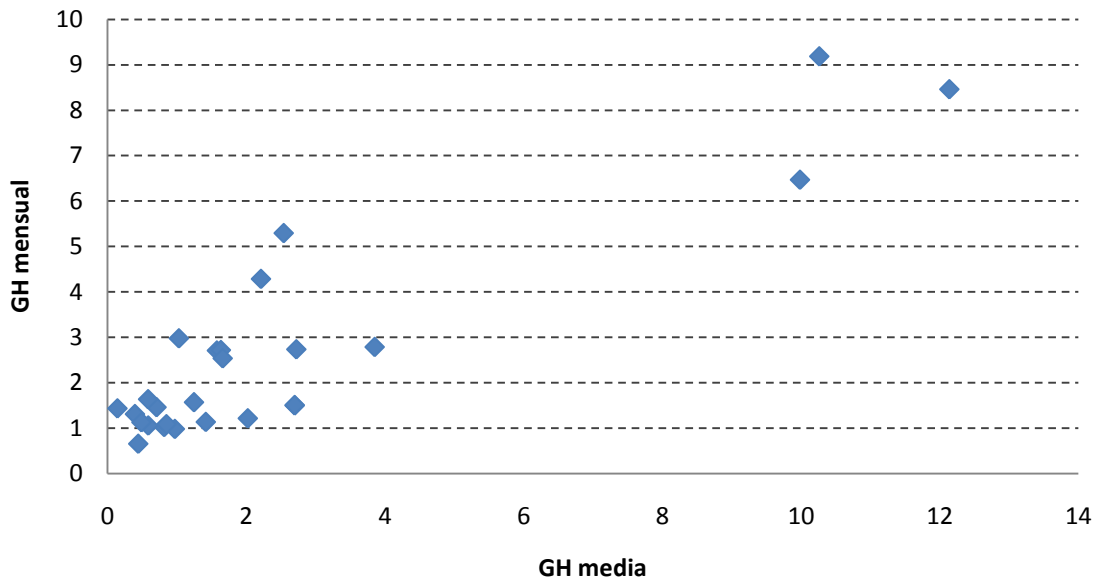


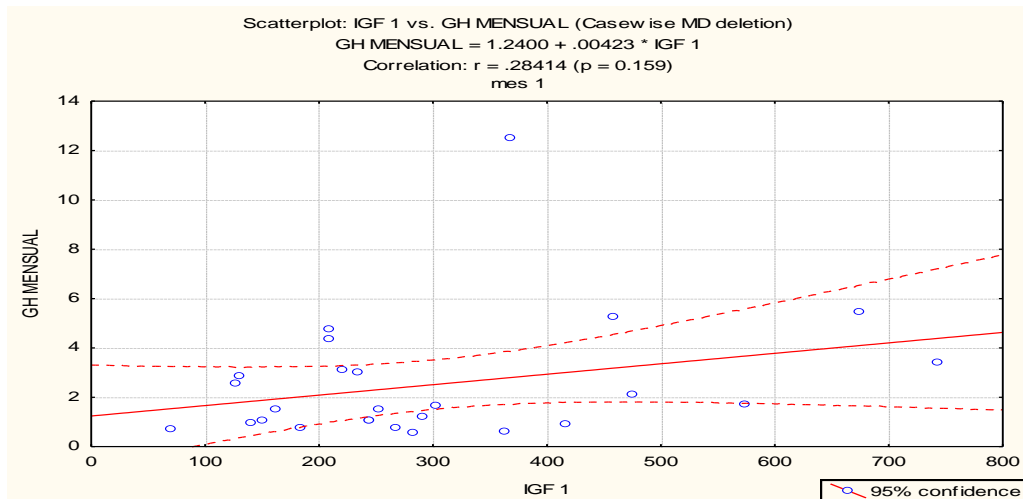
Figura 8: Correlación moderada entre GH media y GH promedio mensual ( $\rho= 0.73$ ) más baja que la existente entre GH media y GH 0 ( $\rho=0.93$ ;  $p< 0.01$ )

**TABLA 3. Valores descriptivos GH media, GH 0 y promedios mensuales**

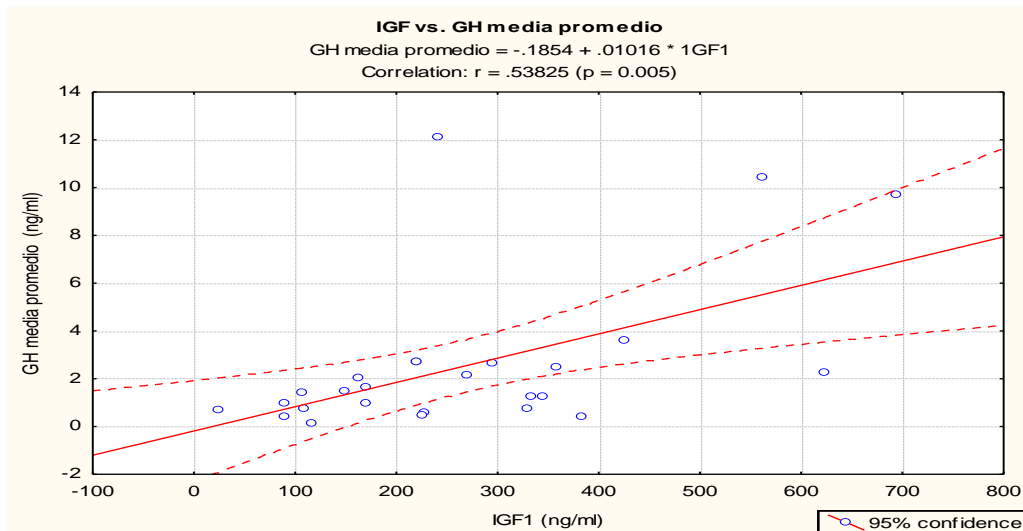
	Variable (ng/ml)	Promedio	Mediana	$\sigma$	Mínimo	Máximo
	GH minuto 0	2.44	1.42	3.04	0.13	11.90
	GH –minuto 30	2.51	1.48	3.18	0.12	12.10
	GH – minuto 60	2.58	1.53	3.19	0.13	12.60
	GH –minuto 90	2.64	1.56	3.28	0.15	12.20
	GH-minuto 120	2.68	1.46	3.35	- 0.15	12.00
<b>Curva GH</b>	<b>GH media total</b>	<b>2.53</b>	1.50	3.16	<b>0.14</b>	<b>12.10</b>
	GH mes 1	2.96	2.13	3.28	0.29	15.60
	GH mes 2	2.50	1.73	2.14	0.48	7.55
	GH –mes 3	2.64	1.66	2.21	0.75	10.50
	GH –mes 4	2.51	1.58	2.53	0.55	12.50
<b>GH aleatoria mensual</b>	GH 0	2.64	1.92	2.28	0.66	9.31
	<b>GH mensual promedio</b>	<b>2.65</b>	1.54	2.29	<b>0.66</b>	<b>9.18</b>

## COEFICIENTE DE CORRELACIÓN SPEARMAN ENTRE GH MEDIA, GH PROMEDIO MENSUAL E IGF 1.

El coeficiente de Spearman entre la GH promedio mensual con su índice de IGF 1 tiene también una correlación muy baja; ( $\rho = 0.28$   $p = 0.159$ ) (gráfica 9) incluso menor al coeficiente entre GH media ( $\rho = 0.5383$   $p = 0.005$ ) y GH O con su índice IGF 1 ( $\rho = 0.4997$   $p = 0.010$ ) (gráfico 10)



**Gráfico 9.** Coeficiente de Spearman entre promedio de GH mensual e IGF 1 ( $\rho = 0.28$   $p = 0.159$ )

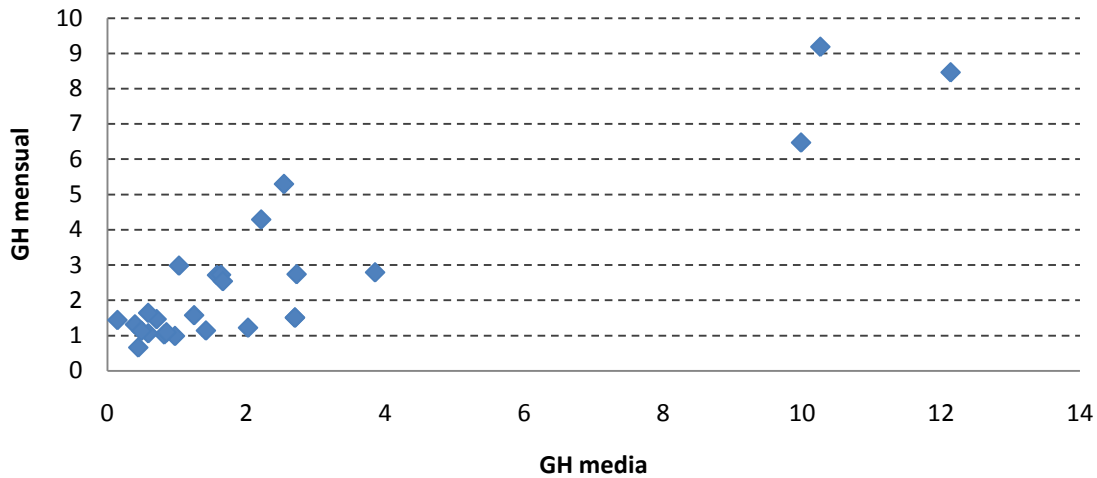


**Gráfico 10:** Coeficiente de Spearman entre GH promedio e IGF 1 superior al coeficiente de GH promedio mensual ( $\rho = 0.28$   $p = 0.159$ )

**COEFICIENTE DE CORRELACIÓN SPEARMAN ENTRE GH media y GH 0, 30, 60, 90, y 120 minutos**

En este mismo modelo pero revisando la correlación de Spearman entre GH media y cada una de las 5 muestras de una curva de 2.5 horas el coeficiente es  $\rho=0.967$  con un valor  $p<0.01$ , es decir, ambas mediciones tienen una relación lineal muy fuerte (figura 9 y tabla 4). Así como también en la tabla 4 consta la correlación estadísticamente significativa entre GH 0 y GH media ( $p < 0.01$ )

**GRAFICA 1: Relación entre GH media y GH mensual**



**Grafico 11. Correlación de Spearman alta  $\rho=0.967$   $p<0.01$**

	Coeficiente de correlación de Spearman	P-valor
GH basal	$\rho=0.967$	$<0.01$
Gh 30 min	$\rho=0.951$	$<0.01$
GH 60 min	$\rho=0.955$	$<0.01$
GH 90 min	$\rho=0.967$	$<0.01$
GH 120 min	$\rho=0.863$	$<0.01$

**Tabla 4: Coeficientes de Spearman entre las 5 determinaciones de GH media**

## Análisis de concordancia entre GH media, promedio mensual, GH O e índice IGF 1

### Tablas de contingencia y coeficiente kappa.

En el análisis por coeficientes Kappa de la concordancia entre índice IGF 1 y GH media se encontró 65% pares concordantes (n=17) (GH promedio mensual e índice IGF 1 igual). Del total de estos pares concordantes cuando el índice IGF 1 tenía un valor < 1, en el 90% de los casos GH media tenía un valor < 2.5 ng/ml; pero, cuando el índice IGF > 1, la concordancia con GH media era menor y sólo de 46.6%. (valor coeficiente Kappa 0.396)

El coeficiente kappa de concordancia para GH O y promedio mensual fue de 0.389 y 0.29 respectivamente, indicando que independientemente del método de medición de GH en nuestra institución y en este grupo particular de pacientes los resultados concordantes entre IGF 1 y GH son bajos especialmente cuando se comparan los valores de **GH promedio mensual** con su índice IGF 1. (Ver tabla 5)

Concordancia entre GH media, GH O , mensual e IGF 1		
<b>GH media</b>	<b>Valor coeficiente Kappa</b>	<b>0.396</b>
<b>Correlación Spearman</b>		$\rho = 0.481$ $p < 0.001$
<b>GH O</b>	<b>Valor coeficiente Kappa</b>	<b>0.389</b>
<b>Correlación Spearman</b>		$\rho = 0.498$ $p < 0.001$
<b>GH promedio mensual</b>	<b>Valor coeficiente Kappa</b>	<b>0.29</b>
<b>Correlación de Spearman</b>		$\rho = 0.326$ $p > 0.05$

Gráfico 11. Correlación entre GH y su índice IGF 1

## DISCUSIÓN

Alrededor del 50% de la secreción hormonal de la adenohipófisis deriva de los somatotropos y bajo situaciones fisiológicas esta secreción se presenta en forma de pulsos irregulares en un 75% y 25% en forma tónica. Entre cada cambio de amplitud de secreción, las concentraciones de hormona de crecimiento sanguíneas disminuyen hasta valores indetectables. Pero en la acromegalia esta secreción muestra un comportamiento distinto, siendo tónica la mayor parte del tiempo tónica y pulsátil sólo en 5.6% (84). A la fecha aún quedan dudas sobre cuáles son los mejores marcadores bioquímicos para medir la hipersomatotropinemia en pacientes acromegálicos en tratamiento médico.

Algunos autores que argumentan que la GH presenta gran pulsatilidad, consideran que una medición aislada, es un parámetro inadecuado (89) para valorar la neurosecreción en la acromegalia y en su lugar promediar varias determinaciones seriadas podrían calcular con más exactitud la secreción de GH.

Nuestros resultados van en contra de estas observaciones, al encontrar una gran correlación entre GH media y una GH aleatoria en este grupo de pacientes acromegálicos seleccionados para medir respuesta favorable o desfavorable a octreótido LAR.

Esta fuerte correlación entre GH aislada y la GH secretada en 24 horas también ha sido reportada por otros autores (82-84) y al igual que ellos comprobamos que esta correlación es grande ( $\rho=0.967$   $p < 0.01$ ) y semejante a lo publicado por E. Boix et al ( $r = 0.83$ ;  $p = 0.001$ ).

Cabe decir además, que en nuestros pacientes seleccionados, la GH promedio mensual no probó ser un buen indicador bioquímico para el seguimiento farmacológico debido a por una parte, a su menor correlación con la medición estándar ( $\rho=0.875$ ;  $p < 0.01$ ) y por ser además una metodología más costosa.

Nuestra opinión, después de varias consideraciones estadísticas, económicas y prácticas, es proponer en nuestro servicio, medir una GH aislada el día del término de un ciclo de 4 dosis a un mismo intervalo de aplicación de octreótido LAR®, al ser una confiable medida de la hipersomatotropinemia en nuestros pacientes, evitando los costos materiales y humanos innecesarios que generarían la toma de 5 o más muestras, además de simplificar, la toma de decisiones terapéuticas.

Russell-Jones DI et al y otros autores (7), demostraron en la última década una correlación positiva entre IGF-1 y GH media de 10-12 horas. En nuestro análisis de regresión con estas variables no encontramos la suficiente concordancia entre estas dos mediciones para poder optar por sustituir en nuestro centro la IGF 1 por sólo una GH aislada ( $\rho= 0.481$   $p < 0.001$ ) en nuestros pacientes acromegálicos pues consideramos que ambas pruebas proporcionan información complementaria sobre la neuroregulación y el promedio de secreción de GH.



Está descrito que las concentraciones de IGF 1 están influidas por múltiples factores como edad, cantidades de esteroides sexuales, estado nutricional, función hepática y tiroidea, pero en este grupo de pacientes todas estas condiciones se descartaron antes del análisis de datos.

Algunos investigadores como Freda et al (2) piensan que el mejor indicador del control de la acromegalia es el IGF 1 por tener la ventaja de ser un complejo ternario estable, libre de las fluctuaciones séricas características de la GH. En nuestra serie solo el 61% de nuestros pacientes cumple con este criterio de control de actividad bioquímica.

Nuestra proporción de respuesta a octreótido LAR® (61%) es menor a lo reportado por Ayuk et al (24) (67-70%) pero concuerdan con los porcentajes de respuesta favorable a octreótido LAR® de Stewart y Daves et al (50% reducción GH < 2.5 ng/ml y normalización IGF 1 en 60%). (8, 9).

En la vigilancia médica los resultados de GH e IGF 1 usualmente son incongruentes hasta 9 a 39% de las ocasiones según varios autores (1, 4, 6, 7, 14) y gran número de casos con GH anormal e IGF 1 normal por desregulación de la secreción de GH a nivel neural o por alteración anatómica. En nuestro grupo particularmente este porcentaje es semejante (15%) e igual a la opinión de otros autores que también han reportado en pacientes tratados con octreótido LAR, hasta un 17% (89) de resultados con GH media > 2.5 ng/ml e IGF 1 en rangos normales pero menor a los porcentajes publicados por Freda (89) et al e que alcanzan hasta un 20%.

Aunque Colao et al (26) encontró una relación directamente proporcional entre las concentraciones de GH media y el volumen tumoral ( $p=0.043$ ) nosotros no validamos tal relación lineal ( $f= 0.4$   $p 0.45$ ).

Ya que es un hecho que la acromegalia con mal control farmacológico incrementa su tasa de mortalidad hasta 4 veces sobre la esperada en población normal, resulta relevante para este documento considerar para la supervivencia en nuestra población de acromegálicos que sólo un 61% están controlados.

Holdaway IM et al y otros autores (5,6) coinciden en la opinión que, la reducción y la normalización de GH en simultáneo con IGF 1 (índice < 1) también mejora el pronóstico cardiovascular final. En nuestro grupo de pacientes sólo 46% tienen esta característica.

## CONCLUSIONES

1. En este estudio validamos al igual que otros autores que existe una excelente correlación entre la concentración de GH aleatoria y GH media ( $\rho=0.967$   $p<0.01$ ) pero por las limitaciones de nuestro estudio, antes de proponer la extensión de esta metodología, probaremos en un mayor número de pacientes, estos resultados.
2. Nuestra opinión se opone a otros autores que recomiendan que la mejor forma de valorar el estado secretor de GH en la acromegalia es a través de al menos 5 a 9 muestras obtenidas durante 3 a 5 horas por la mañana pues implica más costos materiales y humanos.
3. Una GH mensual tiene un menor valor clínico ( $\rho=0.73$ ;  $p<0.01$ ) y no es equiparable a una GH media o GH aleatoria antes de la cuarta aplicación del octreótido LAR.
4. Probamos poca concordancia entre GH media, GH aleatoria e IGF 1 así que una de las sugerencias a los centros que disponga de estos insumos, es considerar ambas mediciones en el seguimiento y control de la acromegalia dada la capacidad del IGF 1 de detectar grados de hipersecreción de GH leve.
5. Hace falta definir para el control rutinario de los pacientes con octreótido LAR un valor más exacto de GH media o aleatoria, que al ser analizado con IGF 1 aumente el número de casos concordantes entre los resultados.
6. Cada caso de discrepancia entre GH e IGF 1 debe ser individualizado y monitorizado estrechamente. Las decisiones terapéuticas deben basarse principalmente en los niveles de IGF 1
7. No olvidar que al paciente con GH media o aleatoria normal e IGF 1 elevada deba considerarse como portador de algún grado de hipersomatotropinemia residual y por tanto requerir ajuste medicamentoso.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Boix et al Tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos y análogos somatostatina, *Endocrinol Nutr.* 2005; 52 (Supl 3):42-51.
- (2) Freda PU. Advances in the diagnosis of acromegaly. *The Endocrinologist.* 2000; 10:237-44.
- (3) Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinsjoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3419-26.
- (4) Melmed S, Vance ML, Barkan AL, Bengtsson BA, Klinberg D, Klibanski A, et al. Current status and future opportunities for controlling acromegaly. *Pituitary.* 2002; 5:185-96.
- (5) Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:95-102
- (6) Holdaway IM, Rajasoorya CR, Gamble GD, Stewart AW. Long-term treatment outcome in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2003; 13:185-92.
- (7) Hall R, Page MD, Dieguez C, Scanlon MF. Somatostatin: a historical perspective. *Horm Res.* 1988; 29:50-3.
- (8) Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med.* 1983; 309:1556-63.
- (9) Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol.* 1999; 20:157-98.
- (10) Lamberts SW, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. *Octreotide.* *N Engl J Med.* 1996; 334:246-54.
- (11) Hofland LJ. New somatostatin analogs: will they fulfil old promises? *Eur J Endocrinol.* 2002; 146:701-5.
- (12) Flogstad AK, Halse J, Haldorsen T, Lanvranjan I, Marbach P, Brunsc, et al. Sandostatin LAR in acromegalic patients: a dose-range study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:3601-7.
- (13) Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res.* 2003; 13 Suppl A:S144-51.
- (14) Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3013-8.
- (15) Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999; 2:29-41.

- (16) Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res.* 2003; 13 Suppl A:S144-51.
- (17) Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, et al. Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:17-23.
- (18) Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S & Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 4465–4473.
- (19) Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L & Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 1397–1403.
- (20) Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 1856–1863.
- (21) Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance M-L, Rhew D, Kleinberg D & Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 4405–4410.
- (22) Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, Werder KV, Wass J, Giustina A, Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants 2002 Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4054–4058.
- (23) Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, Caranci F, Cirillo S & Lombardi G. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogues in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 2112–2118.
- (24) Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM & Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 1613–1617.
- (25) Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D & Pedroncelli AM. Four-year treatment with octreotide-LAR in 110 acromegalic patients: the predictive value of short-term results by ROC analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 3090–3098.

- (26) Colao, Annamaria, Pivonello, Rosario, Auriemma, Renata S, Galdiero, Mariano, Savastano, Silvia y Lombardi, Gaetano, Beneficial effect of dose escalation of Octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *European Journal of Endocrinology* (2007) 157 579–587.
- (27) Nabarro JDN. 1987 Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 26:481–512.
- (28) Wright AD, Hill DM, Lowy C, Russell-Fraser T. 1970 Mortality in acromegaly. *Q J Med*. 153:1–16.
- (29) Bengtsson B, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. 1988 Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand*. 223:327–335.
- (30) Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. 1994 Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 41:95–102.
- (31) Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. 1998 Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 83:2730–2734.
- (32) Morvan D, Komajda M, Grimaldi A, Turpin G, Grosogeat Y. 1991 Cardiac hypertrophy and function in asymptomatic acromegaly. *Eur Heart J*. 12:666–672.
- (33) Sacca` L, Cittadini A, Fazio S. 1994 Growth hormone and the heart. *Endocr Rev*. 15:555–573.
- (34) Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, et al. 1999 Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. *J Clin Endocrinol Metab*. 84:1518–1526.
- (35) Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, et al. 1998 Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 49:101–106.
- (36) Baldelli R, Ferretti E, Jaffrain-Rea ML, et al. 1999 Cardiac effects of lanreotide, a slow release somatostatin analog, in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 84:527–532.
- (37) Chanson P, Timsit J, Masquet C, et al. 1990 Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med*. 113:921–925.
- (38) Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, et al. 1999 Effects of one-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 84:17–23.
- (39) Sheppard, M.C. (1994) Aims of treatment and definition of cure. In: *Treating Acromegaly*. *Journal of Endocrinology*, Ltd, Bristol pp. 17–23.

- (41) Foss MC, Saad MJA, Paccola G, Paula FJA, Piccinato CE, Moreira AC 1991 Peripheral glucose metabolism in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1048–1053.
- (42) Hansen I, Tsalikian E, Beaufre B, Gerich J, Haymond M, Rizza R 1986 Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am J Physiol* 250:E269–E273.
- (43) Pietrobelli DJ, Akopian M, Olivieri AO, Renaud A, Garrido D, Artese R, Feldstein CA 2001 Altered circadian blood pressure profile in patients with active acromegaly. Relationship with left ventricular mass and hormonal values. *J Hum Hypertens* 15:601–605.
- (44) Arosio M, Sartore G, Rossi CM, Casati G, Faglia G, Manzato E 2000 LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Atherosclerosis* 151: 551–557.
- (45) Sartorio A, Cattaneo M, Bucciarelli P, Bottasso B, Porretti S, Epaminonda P, Faglia G, Arosio M 2000 Alterations of haemostatic and fibrinolytic markers in adult patients with growth hormone deficiency and with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:486–492.
- (46) Cristina L. Ronchi, Virginia Varca, Paolo Beck-Peccoz, Emanuela Orsi, Francesca Donadio, Andrea Baccarelli, Claudia Giavoli, Emanuele Ferrante, Andrea Lania, Anna Spada, and Maura Arosio; Comparison between Six-Year Therapy with Long-Acting Somatostatin Analogs and Successful Surgery in Acromegaly: Effects on Cardiovascular Risk Factors, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(1):121–128. 2006.
- (47) Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pedroncelli AM 2003 Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 88:3090–3098.
- (48) Gutt B, Bidlingmaier M, Kretschmar K, Dieterle C, Steffin B, Schopohl J 2005. Four-year follow-up of acromegalic patients treated with the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:139–144.
- (49) James RA, Moller N, Chatterjee S, White M, Kendall-Taylor P 1991 Carbohydrate tolerance and serum lipids in acromegaly before and during treatment with high dose octreotide. *Diabet Med* 8:517–523.
- (50) Ho KK, Jenkins AB, Furler SM, Borkman M, Chisholm DJ 1992 Impact of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, on glucose tolerance and insulin sensitivity in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:271–279.

- (51) Jermendy G, Hidvegi T, Hetyesi K, Biro L 2004 Is it time to use the new lower limit of impaired fasting glucose (IFG) among the ATP III criteria for diagnosis of the metabolic syndrome? Prevalence rate of the metabolic syndrome using old and new lower limits of IFG in obese and/or hypertensive subjects. *Diabetes Nutr Metab* 17:169–170.
- (52) Hopkins KD, Holdaway IM 1992 Insulin secretion and insulin-like growth factor-I levels in active and controlled acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:53–5.
- (53) Biermasz NR, Pereira AM, Frolich M, Romijn JA, Veldhuis JD, Roelfsema F 2004 Octreotide represses secretory-burst mass and nonpulsatile secretion but does not restore event frequency or orderly GH secretion in acromegaly. *Am J Physiol* 286:E25–E30.
- (54) Van Thiel SW, Bax JJ, Biermasz NR, Holman ER, Poldermans D, Roelfsema F, Lamb HJ, van der Wall EE, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM 2005 Persistent diastolic dysfunction despite successful long-term octreotide treatment in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 153:231–238.
- (55) Colao, Annamaria, Auriemma, Renata S., Galdiero, Mariano, Lombardi, Gaetano y Pivonello, Rosario; Effects of Initial Therapy for Five Years with Somatostatin Analogs for Acromegaly on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Levels, Tumor Shrinkage, and Cardiovascular Disease: A Prospective Study, *J Clin Endocrinol Metab*, October 2009, 94(10):3746–3756.
- (56) Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pedroncelli AM 2003; Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 88:3090–3098.
- (57) Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G 2006 Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1397–1403.
- (58) Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, Caron P 2007 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)* 67: 282–289.
- (59) Attanasio R, Barausse M, Cozzi R, 2001 GH/IGF-I normalization and tumor shrinkage during long-term treatment of acromegaly by lanreotide, *J Endocrinol Invest* 24:209–216.
- (60) Su DH, Liao KM, Chen HW, Chang TC, 2006 Long-term primary medical therapy with somatostatin analogs in acromegaly. *J Formos Med Assoc* 105:664–669.



- (61) Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G 2001 Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2779–2786.
- (62) Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G 2007 Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 157:579–587.
- (63) Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G 2006 Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1397–1403.
- (64) Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, Cooper JG, Hald JK, Fougner SL, Bollerslev J; Preoperative Octreotide Treatment of Acromegaly Study Group 2008 Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2984–2990.
- (65) Lundin P, Ede'n Engström B, Karlsson FA, Burman P, 1997 Longterm octreotide therapy in growth hormone-secreting pituitary adenomas: evaluation with serial MR. *Am J Neuroradiol* 18:765–772.
- (66) Ayuk, John, Stewart, Susan E., Stewart, Paul M.; Efficacy of Sandostatin LAR® (long-acting somatostatin analogue) is similar in patients with untreated acromegaly and in those previously treated with surgery and/or radiotherapy, *Clinical Endocrinology* (2004) 60 375–381.
- (67) Freda, P.U., Post, K.D., Powell, J.S. *et al.* (1998) Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 3808–3816.
- (68) Dimaraki, E.V., Jaffe, C.A., DeMott-Friberg, R. *et al.* (2002) Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 3537–3542.
- (69) Serri, O., Beauregard, C. & Hardy, J. (2004) Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 658–661.
- (70) Arafat, A.M., Mohlig, M., Weickert, M.O. *et al.* (2008) Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 1254–1262.



- (71) Alexopoulou, O., Bex, M., Abs, R. *et al.* (2008) Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 1324–1330.
- (72) Costa, A.C., Rossi, A., Martinelli Jr, C.E. *et al.* (2002) Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 3142–3147.
- (73) Vierhapper, H., Heinze, G., Gessl, A. *et al.* (2003) Use of the oral glucose tolerance test to define remission in acromegaly. *Metabolism*, 52, 181–185.
- (74) Colao, A., Pivonello, R., Cavallo, L.M. *et al.* (2006) Age changes the diagnostic accuracy of mean profile and nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 65, 250–256.
- (75) Chapman, I.M., Hartman, M.L., Straume, M. *et al.* (1994) Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78, 1312–1319.
- (76) Freda, P.U., Landman, R.E., Sundeen, R.E. *et al.* (2001) Gender and age in the biochemical assessment of cure of acromegaly. *Pituitary*, 4, 163–171.
- (77) Markkanen, H., Pekkarinen, T., Valimaki, M.J. *et al.* (2006) Effect of sex and assay method on serum concentrations of growth hormone in patients with acromegaly and in healthy controls. *Clinical Chemistry*, 52, 468–473.
- (78) Ronchi, C.L., Varca, V., Giavoli, C. *et al.* (2005) Long-term evaluation of postoperative acromegalic patients in remission with previous and newly proposed criteria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 1377–1382.
- (79) Holdaway IM. Treatment of acromegaly. *Hormone Research* 2004 62 (Suppl 3) 79–92.
- (80) Holdaway IM, Rajasoorya RC & Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 667–674.
- (81) Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Loytyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J & Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 4081–4086.

- (82) Hartman ML, Pincus SM, Johnson ML, Matthews DH, Faunt LM, Vance ML, et al. Enhanced basal and disorderly growth hormone secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile growth hormone release. *J Clin Invest* 1994; 94:1277-88.
- (83) Boix a; Mauri et al. Basal growth hormone level is a useful parameter for monitoring acromegaly e. *endocrinol nutr* 2003; 50(10):385-9
- (84) Ho KY, Weissberger AJ. Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol* 1994; 41:75-83.
- (85) Ho PJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, Barkan AL. Persistence of rapid growth hormone (GH) pulsatility after successful removal of GH-producing pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1403-10
- (86) Tsai JS, Zorrilla LL, Jacob KK, Rosenberg S, Marcus DL. Nocturnal monitoring of growth hormone, insulin, C-peptide, and glucose in patients with acromegaly. *Am J Med Sci* 1996; 311:281-5.
- (87) Hartman ML, Pincus SM, Johnson ML, Matthews DH, Faunt LM, Vance ML, et al. Enhanced basal and disorderly growth hormone secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile.
- (88) Russell-Jones DL, Weissberger AJ. The role of growth hormone in the regulation of body composition in the adult. *Growth Regul* 1996;6:247-52
- (89) Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? Pamela U. *Freda Clinical Endocrinology* (2009) 71, 166–170

## ANEXOS 1. HOJA RECOLECCIÓN DE DATOS

No. De Caso: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ kg Estatura: \_\_\_\_\_ cm IMC \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Presión arterial: \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_

1. Fecha de diagnóstico de acromegalia: \_\_\_\_\_

2. Tamaño adenoma \_\_\_\_\_

3. Tratamiento quirúrgico de acromegalia: Si No Fecha: \_\_\_\_\_

4. Curación posquirúrgica: Si No Fecha de curva: \_\_\_\_\_

5. Resultado discordante en curva: Si No Fecha de curva: \_\_\_\_\_

\*\* Actividad clínica SI NO

6. Radioterapia: Si No Fecha: \_\_\_\_\_

7. Curación postradioterapia: Si No Fecha de curva \_\_\_\_\_

8. Tratamiento con Octreótido LAR: Si No Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

\*\* Periodicidad de aplicación: \_\_\_\_\_

\*\* Cantidad \_\_\_\_\_

\*\* Efectos adversos \_\_\_\_\_

9. Control bioquímico con Octreótido LAR en últimos 2 o 7 dosis mensuales: Si No \_\_\_\_\_

10. hipopituitarismo: Si No

11. Mejoría síntomas Si No

12. Diabetes mellitus: Si No Fecha de diagnóstico \_\_\_\_\_

13. Glucosa alterada de ayuno: Si No Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

14. Intolerancia a los carbohidratos: Si No Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

15. Hipertensión arterial sistémica: Si No Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

16. Hipercolesterolemia: Si No Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

17. Hipertrigliceridemia: Si No Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

18. Glucosa actual \_\_\_\_\_ mg/dl

19. Hemoglobina glucosilada \_\_\_\_\_ %

20. Colesterol total: \_\_\_\_\_ mg/dl

21. Triglicéridos: \_\_\_\_\_ mg/dl

22. HDL- C \_\_\_\_\_ m/dl

23. LDL- C \_\_\_\_\_ mg/dl

24. GH e IGF 1 inicial \_\_\_\_\_ ng/ml

25. IGF-1 primer mes pretratamiento \_\_\_\_\_ ng/ml; segundo mes \_\_\_\_\_

ng/dl; tercer mes \_\_\_\_\_ ng/ml cuarto mes \_\_\_\_\_ ng/ml



26. Promedio GH mensuales \_\_\_\_\_ ng/ml

27. Curva GH: Concentración basal \_\_\_\_\_ ng/ml; + 30 min \_\_\_\_\_ ng/dl; + 60 min ng/ml \_\_\_\_\_

90 min \_\_\_\_\_ ng/ml; + 120 min \_\_\_\_\_ ng/ml

GH media \_\_\_\_\_ ng/ml

## ANEXO 2. FORMADO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

<i>Centro Médico Nacional</i>	<i>"20 de Noviembre"</i>	
	<i>Servicio Endocrinología</i>	

**Nombre del protocolo:** Medición de Hormona de crecimiento mensual como marcador del control de actividad clínica por octreótide LAR® en acromegalia.

**Investigador:** Dra. Lidia Arce Sánchez.

**Nombre paciente:** \_\_\_\_\_

Al aceptar ser partícipe de esta investigación usted colaborará con nosotros en conocer ¿cuál es el intervalo de tiempo más razonable para vigilar su respuesta médica al octreótide LAR con hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento semejante a insulina (IGF 1) en nuestro centro médico? a fin de disminuir el tiempo que usted y el resto del personal médico destinan a este propósito, pues consideramos que un promedio de cuatro determinaciones mensuales de GH e IGF- 1 valoran con la misma precisión el control de la actividad de la acromegalia que el obtenido de 5 mediciones de GH a intervalos de 30 minutos realizada al 4º mes pretratamiento para el cual se requiere más de 3 horas en un consultorio para realizarse.

La intención de dicho trabajo para beneficio de nuestra y otras instituciones médicas a cargo de pacientes con acromegalia en tratamiento con octreótide LAR es demostrar que una sola muestra de GH e IGF1 mensual a partir del cuarto mes de tratamiento reduce recursos materiales humanos, aprovecha eficientemente este recurso y minimiza el número de aplicaciones totales, basados la respuesta bioquímica individual y no la teórica.

Si usted acepta participar se le aplicará el octreótido LAR de acuerdo a los procedimientos habituales del servicio entregándoles una solicitud para que el día previo a su cuarta aplicación mensual les sea tomado muestra de GH e IGF 1 en el laboratorio y antes de la séptima aplicación se les programe a las 9:00 de la mañana 5 mediciones de GH consecutivas a los siguientes intervalos de tiempo: + 0, + 30, + 60, + 90 y 120 minutos para poder calcular una GH media por ensayo ultrasensible. Esta curva de hormona de crecimiento la realizaremos en el Servicio de Endocrinología, en el consultorio 611. Con sus resultados realizaremos ajustes en la dosis del medicamento si es necesario de modo que normalicemos el IGF 1 corregido para edad y sexo y disminuyamos GH a < 2.5 ng/dl con los estudios practicados.

Se espera que con esta intervención ajustemos correctamente el tratamiento reduciendo así al máximo tratamientos innecesarios e insumos materiales.

Los riesgos asociados con el estudio derivan de las tomas de muestras de sangre, como son el dolor del piquete y un moretón en el sitio de la punción de la vena.

Cabe recordarle que:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria no habiendo ninguna consecuencia médica desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación al estudio.
- En caso de aceptar todas las condiciones del protocolo médico puede decidir retirarse en el momento que decida pese a que el investigador responsable no lo haya considerado respetando íntegramente su decisión sin ser refutado.
- El aceptar las condiciones de este informe no representará ningún gasto para usted ni pago por su participación.
- En todo momento se encuentra en pleno derecho de pedir informe actualizado de su evolución y respuesta médica al tratamiento farmacológico
- Toda la información recabada por el equipo de investigación se mantendrá en absoluta confidencialidad
- Si todas sus dudas y la intención de esta investigación médica ha quedado clara para usted le invitamos firma la carta de consentimiento informado anexa en la parte final de este documento.

### **CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, Sr(a) \_\_\_\_\_ he leído y comprendido toda la información anterior y mis preguntas han sido respondidas quedando satisfecho. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio podrán ser publicados o difundidos con fines científicos. De manera que **acepto** participar en este estudio de investigación.

Al final tendré también una copia firmada y fechada de este consentimiento.

**Firma (participante/padre/tutor)**

\_\_\_\_\_

**Testigo**

\_\_\_\_\_

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

**Firma del investigador**

\_\_\_\_\_

**LUGAR Y FECHA**

\_\_\_\_\_

### ANEXO 3. VALORES NORMALES IGF 1 EN POBLACIÓN MEXICANA

#### NIVELES IGF 1 NORMALES POBLACIÓN MEXICANA

Edad	Hombres IGF 1 ng/ml	Mujeres IGF 1 ng/ml
20- 25 años	215-590	110-521
26-30 años	120-480	129-502
31-40 años	100-470	130-334
41-50 años	100-300	100-300
51-70 años	78-260	78-260

### ANEXO 4. PRUEBAS DE CORRELACIÓN CURVA GH MEDIA Y GH MATUTINA ALEATORIA MENSUAL

Coefficiente de correlación Spearman= 0.93

#### Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.931(a)	.866	.848	1.24564

a Predictors: (Constant), Edad, Género, ghmensual

#### ANOVA(b)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	221.325	3	73.775	47.547	.000(a)
	Residual	34.135	22	1.552		
	Total	255.461	25			

a Predictors: (Constant), Edad, Género, ghmensual

b Dependent Variable: ghmedia

#### Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		t	Sig.
		B	Std. Error	Beta	Std. Error		
1	(Constant)	3.023	1.824			1.657	.112
	ghmensual	1.163	.117	.834		9.983	.000
	Género	.498	.518	.076		.962	.347
	Edad	-.082	.030	-.226		-2.705	.013

a Dependent Variable: ghmedia

**ANEXO 5. Regresiones lineales entre GH 0, 30, 60, 90 y 120 minutos**

