



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ÖXÜÇ PÄÖÖÙWÖWÜÄÖÖÙWÖWÜÄÖÖÙUÜÖÜÖÜÄÖÖXÜÜVÖÖÇ P

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

TTITULO

**"PREVALENCIA DE ACROMEGALIA BIOQUÍMICAMENTE
DISCORDANTE EN EL POSTQUIRÚRGICO Y SU DESENLACE
CLÍNICO Y BIOQUÍMICO AL LOS 6 Y 12 MESES, EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE".**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA

MIREYA CITLALLI PÉREZ GUZMÁN

TUTOR

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD MÉXICO, NOVIEMBRE 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

1. RESUMEN	3
2. ABREVIATURAS.....	4
3. INTRODUCCIÓN	5
4. ANTECEDENTES	6
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
6. JUSTIFICACIÓN	8
7. HIPOTESIS	9
8. OBJETIVO GENERAL	9
9. OBJETIVOS ESPECIFICOS	9
10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	10
11. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	10
12. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	10
13. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	11
14. CONSIDERACIONES ETICAS	14
16. RESULTADOS	16
17. DISCUSIÓN	21
18. CONCLUSIÓN	23
19. BIBLIOGRAFÍA	24

1. RESUMEN

Introducción: Acromegalia es una enfermedad crónica secundaria al incremento de hormona de crecimiento (GH) usualmente por un adenoma hipofisiario. Se define acromegalia bioquímicamente discordante a la elevación de GH con factor similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) normal, o elevación de IGF-1 con GH normal.

Objetivo: Determinar la prevalencia de acromegalia bioquímicamente discordante en el postquirúrgico, valorar los cambios en el patrón bioquímico de estos pacientes y las comorbilidades asociadas. **Metodología:** Estudio retrospectivo de

pacientes con diagnóstico de acromegalia que recibieron tratamiento quirúrgico de enero 2000 a julio 2015. Se recabó evaluación hormonal a los 3 meses postquirúrgico determinando la prevalencia de acromegalia discordante, se dio

seguimiento a dichos pacientes 6, y 12 meses. **Resultados:** Se encontró una prevalencia de 11.7% de pacientes discordantes en el postquirúrgico, de los cuales el 77.7% cambio su patrón, uno a remisión el cual presentaba el patrón de GH

elevada con IGF-1 normal y el 66.6% presentó datos clínicos y bioquímicos de actividad de acromegalia dichos pacientes presentaban el patrón bioquímico de IGF-1 elevado con GH normal. Dos pacientes (22.2%) persiste discordantes en

seguimiento con el patrón de GH elevada e IGF-1 normal. **Conclusión:** La acromegalia bioquímicamente discordante en el postquirúrgico es una entidad poco frecuente pero que debe ser estrechamente vigilada, sobre todo si la

elevación es de IGF-1, pues conlleva un mayor riesgo de activación de la enfermedad.

2. ABREVIATURAS

GH: Hormona de crecimiento

IGF-1: Factor similar a la insulina tipo 1

Qx: Cirugía

TSE: Transfenoidal

TCE: Trascraneal

TA: Presión arterial sistémica

Hba1c: porcentaje de Hb que se encuentra glucosilada

RM: Resonancia magnética

HAS: Hipertensión arterial sistémica

DM: Diabetes mellitus

HVI: Hipertrofia de ventriculo izquierdo

ECOTT: Ecocardiograma transtoracico

CT: Colesterol total

TG: Trigliceridos

HDL: Colesterol de alta densidad

LDL: Colesterol de baja densidad

SAHOS: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

HAS: Hipertensión arterial sistémica

AACE: Academia Americana de Endocrinólogos Clínicos

ENDO: Sociedad de Endocrinología

3. INTRODUCCIÓN

Acromegalia es una enfermedad crónica secundaria incremento de hormona de crecimiento, ocasionada en más de 90% por un adenoma hipofisiario. Usualmente estos pacientes presentan resultados hormonales concordantes: elevación de GH con elevación de IGF-1. Se define acromegalia discordante cuando presentan un patron bioquímico de elevación de GH con IGF-1 normal para edad y sexo, o elevación de IGF-1 con GH normal, dicha condición puede presentarse al diagnóstico, o posterior al tratamiento médico o quirúrgico y representa un reto en la decisión médica de los endocrinólogos, pues tal patrón bioquímico no se ha establecido si también incrementa la morbimortalidad de los pacientes.

4. ANTECEDENTES

La acromeglia es una enfermedad crónica rara, caracterizada por el aumento en hormona de crecimiento (GH), ocasionada en el 95% de los casos por adenomas hipofisarios y de forma aun menos frecuente secundaria a secreción ectópica. Es una enfermedad que presenta sintomatología inespecífica, razón por la cual existe un retraso diagnóstico de hasta 10 años, con una larga duración de la enfermedad que condiciona incremento en la mortalidad y morbilidad¹

El exceso de GH incrementa la producción de factor similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) el cual estimula la proliferación y diferenciación celular, así como produce cambios en el citoesqueleto y en el metabolismo de la glucosa.²

Las comorbilidades asociadas al exceso de GH son: diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HAS), síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, artropatía, cardiomiopatía hipertrófica, crecimiento acral, pólipos colónicos, fracturas vertebrales, predisposición a cáncer (principalmente de colon), con una mortalidad 2 veces mayor que la población general.²

Es una enfermedad rara con una prevalencia de 36-60: 1 000 000 a nivel mundial y una incidencia de 4:1 000 000.³ En México existe una prevalencia estimada de 14: 1 000 000 de habitantes, según el resitro de EpiAcro, mucho menor que el resto del mundo sugestivo de que es una enfermedad subdiagnosticada.^{4,5}

Los objetivos del tratamiento son: disminuir los niveles de GH y normalizar los niveles de IGF-1 de acuerdo a la edad y sexo. Dichos objetivos se pueden lograr con tratamiento quirúrgico, radioterapia o tratamiento médico. Suele ser frecuente la necesidad de combinar terapias para lograr adecuado control de la enfermedad. El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno puede reducir la mortalidad más elevada que presentan estos pacientes.⁶

La Academia Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) define control con GH <2.5ng/mL e IGF-1 normal para edad y sexo y la Sociedad de Endocrinología (ENDO) con GH <1ng/mL, con IGF-1 normal para edad y sexo, control de tamaño tumoral y comorbilidades así como disminución de mortalidad.

Es necesaria la normalización de ambos valores (GH, IGF-1) para disminuir la mortalidad.^{7,8.}

Se define enfermedad discordante a la elevación de hormona de crecimiento con IGF-1 normal para la edad y el sexo, o elevación de IGF-1 para edad y sexo con GH normal, esta condición puede presentarse al diagnóstico, o con los diversos tratamientos. Dentro de la literatura se ha reportado una prevalencia de enfermedad discordante que varía desde 5.4%-39.5%.^{9,10} En México en un centro de tercer nivel con características similares a nuestro centro, se ha reportado una prevalencia de 2.4% de enfermedad discordante al diagnóstico, de los cuales el 100% corresponde al patrón bioquímico de GH normal con IGF-1 elevado, el 75% de ellos presentaban microadenomas en la RM y solo un 25% macroadenomas.¹¹ En el postquirúrgico (a los 6 meses) se ha determinado una prevalencia del 26%, de los cuales 27.7% correspondía a pacientes con IGF1 elevado y con GH normal. Este grupo de pacientes con acromegalia discordante presentó cambio en el estado bioquímico: un 38.8% progresó a enfermedad activa, 47% permaneció discordante, y un 29% presentó criterio de curación al año.¹² Es por ello que para algunos autores la acromegalia bioquímicamente discordante es definida como una enfermedad de significado incierto,¹³ sin embargo Matta reportó que estos pacientes presentan mayores niveles de presión arterial así como alteración de la glucosa que los grupos control.⁶

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de pacientes con acromegalia que al recibir tratamiento quirúrgico se presentan bioquímicamente discordantes y su desenlace clínico y bioquímico a los 6 y 12 meses posterior al tratamiento quirúrgico?

6. JUSTIFICACIÓN

La acromegalia bioquímicamente discordante (elevación de IGF-1 para edad y sexo con GH normal, o GH elevada con IGF-1 normal para edad y sexo) representa un problema en la decisión médica de de los endocrinólogos pues se debe determinar cuando tratar o no tratar a dichos pacientes, la indicación suele ser la presencia o ausencia de comorbilidades. Realizaremos un estudio retrospectivo para valorar a través del tiempo que ha sucedido con los pacientes con diagnóstico de acromegalia quienes después de tratamiento quirúrgico se encontraban bioquímicamente discordantes y valorar su desenlace clínico y bioquímico (curación, recurrencia de enfermedad, persistencia bioquímicamente discordante) y los efectos clínicos de dicha condición médica.

7. HIPOTESIS

La prevalencia de la acromegalia clínicamente discordante en el postquirúrgico tiene una prevalencia semejante a la de otros centros (alrededor de 26%), de estos más del 50% cambian su condición a curados o a inactivos.

8. OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de pacientes con acromegalia bioquímicamente discordantes en el postquirúrgico a los 6 meses y 12 meses en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

9. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la prevalencia de microadenomas/macroadenomas en pacientes con acromegalia bioquímicamente discordante.
2. Evaluar el cambio de patrón de los pacientes con discordancia bioquímica: curación, activación o persistencia de la discordancia.
3. Evaluar los diferentes desenlaces clínicos en pacientes discordantes bioquímicamente a los 6 y 12 meses posterior a neurocirugía y compararlos con los desenlaces clínicos de los pacientes con diagnóstico de acromegalia, tratados quirúrgicamente y que hayan cumplido criterios de curación.
 - a. Descontrol glucémico: Hba1c al diagnóstico y en el postquirúrgico
 - b. Descontrol hipertensivo: Presión arterial y número de medicamentos necesarios para control TA.
3. Determinar los niveles de GH e IGF-1 basales.
4. Determinar los niveles de GH e IGF-1 a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento quirúrgico.

10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes >18 años del sexo masculino o femenino.
2. Diagnóstico de acromegalia por curva de supresión de GH con 75 g de glucosa, o datos clinicos con IGF-1 y GH elevada.
3. Que hayan recibido tratamiento quirúrgico 2000 a julio 2015.
4. Cuenten con RM al diagnóstico y a los 6 meses postquirúrgicos.
5. Que cuenten con GH, IGF-1 al diagnóstico y a los 6, 12 y 18 meses posquirúrgicos.
6. Curva de supresión de GH a los 3 meses postquirúrgicos.

11. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Inicio de otro tratamiento (farmacológico, radioterapia o nueva cirugía) antes de los 3 meses posquirúrgicos.

12. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con expediente clínico incompleto.

13. DEFINICIÓN DE VARIABLES

-Edad.

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: años.

-Sexo:

Definición conceptual: Hombre o mujer.

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: masculino o femenino.

-Curva de supresión de GH (nadir)

Definición conceptual: prueba realizada con la toma de 75g de glucosa oral, donde se toman muestras sericas de hormona de crecimiento a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120min.

Definiendo como criterio de diagnóstico de acromegalia un valor mayor 0.4ng/mL de hormona de crecimiento en cualquiera de las determinaciones.

Definiendo nadir como el punto más bajo de valor de la toma de las muestras y que de acuerdo a las guías 0.4ng/mL corresponde al valor de corte de criterio de curación de acromeglia.

Tipo de variable: cuantitativa nominal dicotómica.

Nivel de medición: curado:<0.4ng/mL, no curado:>0.4ng/mL.

-Hormona de crecimiento

Hormona polipeptídica, secretada por el somatotropo.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: ng/mL.

-Niveles de IGF-1

Péptido similar a la insulina que es secretado por estímulo de la hormona de crecimiento. Se utiliza como criterio de diagnóstico de acromegalia y los rangos normales varían de acuerdo a edad, raza y sexo.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: ng/mL

-Imagen de Adenoma hipofisiario por resonancia magnética.

Definición conceptual: Técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la **resonancia magnética nuclear** para obtener información sobre la estructura y composición. Definiendo adenoma como tumor benigno que se origina en la hipófisis.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Nivel de medición: microadenoma (<1cm), Macroadenoma (>1cm)

-Hba1c

Definición conceptual: Porcentaje de hemoglobina que se encuentra unida a glucosa. Estandarizada según la Asociación Americana de Diabetes: Diabetes >6.5 para diagnóstico y <7 como meta de tratamiento.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: porcentaje (%)

-Presión arterial

Definición conceptual: Incremento en la presión arterial ya sea sistólica o diastólica de acuerdo al JNC8 con cifras mayores de 140 mmHg de sistólica y 90 mmHg de diastólica.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: mmHg.

- Actividad de Acromegalia

Definición conceptual: Determinación de hormona de crecimiento y peptido similar a la insulina tipo 1 de forma basal.

Actividad : Hormona de crecimiento $>1\text{ng/mL}$ así como elevación de IGF1 mayor a lo estandarizado para raza, edad y sexo del paciente.

Curación: Hormona de crecimiento $<1\text{ng/mL}$ con IGF1 normal para edad sexo y raza.

Discordante: Hormona de crecimiento $>1\text{ng/mL}$ con IGF1 normal para edad, sexo y raza ó Hormona de crecimiento $<1\text{ng/mL}$ con IGF1 mayor que lo estandarizado para edad sexo y raza.

Tipo de variable: Cuantitativa nominal

Nivel de medición: Activa, discordante, curación.

14. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki Finlandia 1964 última enmienda en la 52 Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2012).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones Comunes en el Artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación.

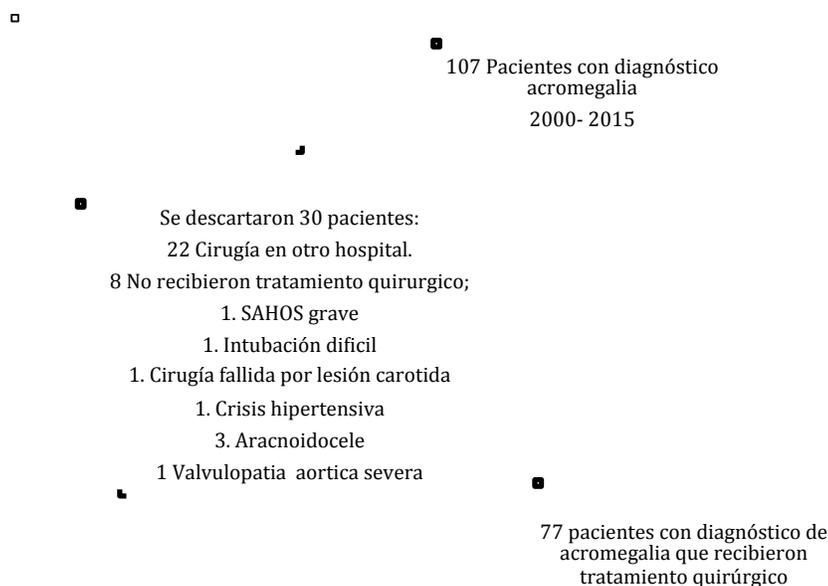
15. METODOLOGÍA

Se analizaron de forma retrospectiva los expedientes de pacientes con diagnóstico de acromegalia que recibieron tratamiento quirúrgico de enero 2000 a julio 2015 en nuestra institución. Se clasificó a los pacientes según el resultado de RM en microadenomas (<10mm) y macroadenomas (>10mm), así como la presencia de comorbilidades al diagnóstico; hipertensión, SAHOS, DM2, Hba1c, pólipos colonicos, hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) por ecocardiograma transtorácico (ECOTT) y perfil de lípidos. Presencia de deficiencias hormonales al diagnóstico ó co-secreción con PRL. Se analizó a los pacientes que se presentaron bioquímicamente discordantes (GH normal, IGF-1 elevado o GH elevada con IGF-1 normal) a los 3 meses del tratamiento quirúrgico, así como el resultado de curva de supresión de GH con glucosa 75gr, (determinación de GH a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos) tomando como valor el nadir de GH. Se determinaron las características de dichos pacientes, resonancia magnética al diagnóstico y en el postquirúrgico. Se dio seguimiento a los pacientes discordantes a los 6 y 12 meses con GH, IGF-1 determinando sí presentaron cambios en el patrón bioquímico (activos, persisten discordantes, ó remisión).

El análisis estadístico se realizó en sistema SPSS versión 24 se consideró estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$, se obtuvo dicho valor para las variables categóricas con χ^2 y se realizó corrección con Fisher. Para las variables demográficas se obtuvo medidas de tendencia central como media y desviación estándar para variables cuantitativas continuas con distribución normal y mediana para variables cuantitativas continuas con distribución no gaussiana, con especificación de mínimo y máximo.

16. RESULTADOS

Se incluyeron 107 pacientes con diagnóstico confirmado de acromegalia de enero 2000 a julio 2015 (anexo 1), de los cuales se excluyeron 30 pacientes (por no recibir tratamiento quirúrgico o por recibir tratamiento quirúrgico en otra institución), nuestra población final incluyó 77 pacientes.



Anexo 1. Pacientes incluidos en el estudio.

Presentaban una edad promedio al diagnóstico de 47 años con un rango de 26-79 años (tabla 1), el 35%(27) corresponde al sexo masculino. El 75%(63) eran macroadenomas al diagnóstico, con un tamaño tumoral promedio de 14mm; para los macroadenomas 14mm y 6mm para los microadenomas sin significancia estadística. Bioquímicamente con GH promedio al diagnóstico 16.4ng/mL; en los macroadenomas 16ng/mL y 8.8ng/mL en los microadenomas, sin significancia estadística. Con IGF-1 promedio basal al diagnóstico de 712ng/mL; en los macroadenomas 742ng/mL y 442ng/mL para los microadenomas con una p estadísticamente significativa (p0.02). Un 16.8%(13) con deficiencia de otras hormonas, las cuales predominantemente en los macroadenomas, sin

significancia estadística. En relación a las comorbilidades se encontró diabetes mellitus en 31%(24), hipertensión 45.5% (36), SAHOS en 8%(7). Solo se realizó ECOTT en 34 pacientes al diagnóstico de los cuales 41%(14) presentaban hipertrofia de ventrículo izquierdo. Se encontró 40% de pólipos colonicos (6/15).

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	Total n=77	Macroadenomas n=63 (75%)*	Microadenomas n=11 (13%)*	
Edad (años)	47 (26-79)	47 (26-79)	47.3 (35-60)	P=0.9
Sexo (M/F)	27/50	24/38	2/9	p=0.30
Hormonas	16.4 (0.9-127)	16.3 (4.5-127)	8.8 (2.5-22)	p=0.23
GH basal (ng/mL)				
IGF-1 basal (ng/mL)	718 (SD+ 288.8)	752 (SD 288)	446 (SD 114)	p=0.02
Nadir GH (ng/mL)	20.3 (0.6-40)	20.4 (0.85-40)	6.5(0.6-40)	NS
	n=13 (16.8%)	n=10 (19%)	n=2 (20%)	NS
<i>Deficiencias hormonales</i>				
Hipotiroidismo (%)	2.5% (2)	1.6%(1)	0%	NS
Hipogonadismo (%)	1.25% (5)	4.8%(3)	0%	NS
Hipocortisolismo (%)	6.3 % (3)	1.6 (1)	100% (2)	NS
Hiperprolactinemia (%)	6.3% (5)	8%(5)	0%	NS
Hipopituitarismo (%)	1.25% (1)	0%	0%	NS
<i>Comorbilidades</i>				
Diabetes Mellitus (%)	31.1% (24)	29%(18)	40%(4)	NS
Hba1c %	6.3 (4-12%)	6.3 (4-11.7)	6.4(5.2-12)	NS
Colesterol (mg/dL)	193 (SD 33)	184(SD 30)	193 (SD 38)	NS
Triglicéridos (mg/dL)	406 (53-759)	350 (53-648)	409 (59-759)	NS
LDL (mg/dL)	108 (SD 28)	107 (SD 27)	113 (SD 33)	NS
Hipertensión	n=36 (45.5%)	n=29 (46.7%)	n=3 (30%)	NS
TA sistólica (mmHg)	130 (90-170)	130 (90-170)	120 (110-130)	NS
TA diastólica (mmHg)	70 (50-100)	70 (50-100)	80 (70-90)	NS
SAHOS (%)	8.8% (7)	12.9%(7)	0%	NS
HVI por ECOTT	41% (14/34)	36.6% (12/33)	100% (2/2)	
Pólipos colonicos	40% (6/15)	63%(12/19)	0% (0)	NS
<i>Tumor</i>				
Tamaño	14 (2-39)	14(10-39)	6 (2-9.9)	NS
Alteración campimetría	29.48 % (23)	16% (10)	0%(0)	NS

*Tres pacientes no se realizó RM al diagnóstico.

+SD: Desviación estandar.

En la primera evaluación hormonal a los 3 meses postquirúrgico se encontró 77.9% pacientes activos con resultados concordantes, un 11.7% de pacientes discordantes y un 10.3% de pacientes que cumplían criterios de remisión según la guía de la ENDO publicada en el 2014. Se demostró que aquellos pacientes que presentaban criterios de remisión bioquímica no tenían tumor residual, comparado con los activos y discordantes, en los cuales el tamaño tumoral residual en el postquirúrgico fue similar.

Tabla 2. Evaluación postquirúrgico.

n=77	Activos	Discordantes	Remisión
	77.9% (60)	11.7% (9)	10.3% (8)
GH basal (ng/mL)	13.7(0.2-27)	1.4 (0.3-3.5)	0.5 (0.2-0.9)
IGF-1 (ng/mL)	530 (190-870)	257 (134-380)	149 (77-222)
Nadir de GH (ng/mL)	20 (0.5-40)	1.6(0.45-2.9)	0.2 (0.05-0.4)
Tamaño tumoral	14 (0-29)	14 (0-29)	0

Pacientes discordantes:

Se encontró una prevalencia de 11.7% (tabla 2), 9 pacientes discordantes a los 3 meses de tratamiento quirúrgico, el patrón hormonal más frecuente fue el de GH elevada con IGF-1 normal en un 55.5%(5). La edad media al diagnóstico fue de 46.6 años (tabla 3), un 77.7% corresponde al sexo femenino. Hormonalmente con una GH promedio basal al diagnóstico de 7ng/mL (1.8-12.2), y un IGF-1 de 634 ng/mL (407-908). Únicamente se encontró un paciente con hipogonadismo (11.1%) al diagnóstico, no se encontró ningún caso que presentara co-secreción con PRL. En relación a las comorbilidades, un 22.2% con diagnóstico de DM, con un promedio de Hba1c 5.8% (5.5-6.3%). El 44.4%(4) con diagnóstico de hipertensión secundaria. Un 66% (2/3) con pólipos colonicos al diagnóstico. El 20%(2/5) presentaban HVI por ECOTT. En relación al tamaño tumoral presentaban un promedio de 13.7mm, de ellos el 55.5% correspondiente a macroadenoma.

Tabla 3. Características basales de los pacientes discordantes.

Discordantes	Total n=9
Edad (años)	46 (30-60)
Sexo (M/F)	2/7
<i>Hormonas</i>	7 (1.8-12.2)
GH basal (ng/mL)	
IGF-1 basal (ng/mL)	634 (407-908)
Nadir GH (ng/mL)	16.5 (0.6-30.8)
<i>Deficiencias hormonales</i>	
Hipotiroidismo (%)	0%
Hipogonadismo (%)	11.1% (1)
Hipocortisolismo (%)	0%
Hiperprolactinemia (%)	0%
Hipopituitarismo (%)	0%
<i>Comorbilidades</i>	
Diabetes Mellitus (%)	22.2% (2)
Hipertensión	44.4%(4)
SAHOS (%)	11.1% (1)
HVI por ECOTT	20%(1/5)
Pólipos colonicos	66.6% (2/3)
<i>Tumor</i>	
Tamaño (mm)	13.7 (5-30)
Microadenoma	44.5%(4)
Macroadenoma	55.5%(5)

· Solo a 5 pacientes se realizo ecocardiograma al diagnóstico.

· Solo 3 pacientes se realizó colonoscopia al diagnóstico.

De los pacientes discordantes en quienes se vigiló la evolución hormonal (tabla 4 y 5), un 11.1% (1) presentó criterio de remisión a los 12 meses, sin necesidad de otro tratamiento, se encontraba sin remanente tumoral y presentaba el patrón de GH elevada con IGF-1 normal. Un 22.2% (2) persistieron con patrón discordante a los 12 meses y ya que no contaban con comorbilidades únicamente se encuentran en vigilancia, dichos pacientes presentan el patrón bioquímico de GH elevada con IGF-1 normal y cuenta con curva de GH con adecuada supresión, y remanente tumoral. El 66.6%(6) con criterio de actividad, de los cuales se inició tratamiento con ocreotido a los 3 meses postquirúrgico en 3 pacientes por presencia de comorbilidades activas, curva con nadir de GH sin criterio de cura, y resonancia magnética con presencia de tumor residual. Los otros 3 pacientes se les inició tratamiento a 12 meses por presentar datos de actividad tanto clínica como bioquímica.

Tabla 4. Pacientes discordantes en el postquirúrgico y su evolución 3, 6 y 12 meses.

No. Paciente	Edad (años)	Sexo (M/F)	Tamaño tumor al diagnóstico (mm)	GH basal 3 meses (ng/mL)	IGF-1 basal 3 meses (ng/mL)	Nadir GH 3 meses (ng/mL)	GH basal 6 meses ng/mL	IGF-1 basal 6 meses ng/mL	Tamaño tumor (mm) 6 meses	GH basal 12 meses ng/mL	IGF-1 basal 12 meses ng/mL
1	55	F	6	2.9	151	2.9	0.7	152	14	2.1	234
2	35	F	9	0.9	242	0.5	0.3	156	3	0.1	120
3	60	F	8	0.5	134	0.7	0.8	206	10	0.8	156
4	52	F	17	0.4	307	++	0.2	332	0	2	418
5	30	M	30	0.3	380	1.1	0.3	222	21	0.5	305
6	50	F	22	2.4	193	++	2.2	122	29	3.5	101
7	53	F	12	3.5	165	1.9	1.6	96	3	1.3	133
8	35	M	5	1.3	274	0.4	0.6	268	0	0.6	315
9	50	F	15	1.2	159	0.8	0.5	240	0	5.1	218
Total	46.6	2/7	13.7	7	556.1	16.5	0.8	199.3	8.8	1.7	222.2

++No se realizó curva GH.

Tabla 5. Evolución de los pacientes discordantes.

Discordantes n=9	Evaluación final
Activos	66.6% (6)
Discordantes	22.2% (2)
GH normal, IGF-1 elevado	0%
GH elevado con IGF-1 normal	22.2 % (2)
Remisión	11.1% (1)

17. DISCUSIÓN

Los parámetros que definen remisión de acromegalia han sido un tema de discusión por más de una década. Los criterios actuales varían según la guía a seguir, sin embargo cada día son más estrictos y por lo cual se ha disminuido el valor de GH basal, así como nadir de GH con el objetivo de igualar la mortalidad de dichos pacientes a la de la población general.

Acromegalia discordante es una condición médica que aún no se ha determinado su impacto clínico, dicha condición puede presentarse al diagnóstico, o con cualquier tipo de tratamiento (radioterapia, cirugía o tratamiento médico), siendo mucho más frecuente con tratamiento médico. La prevalencia de acromegalia bioquímicamente discordante en el postquirúrgico varía de un 5-30%, esto asociado a los cambios en los parámetros de GH e IGF-1 que se han establecido como criterios de remisión con lo cual se disminuye el porcentaje de pacientes discordantes y se aumenta en porcentaje de pacientes activos, así como los ensayos utilizados por cada laboratorio. En nuestro estudio se encontró una prevalencia de 11.7% de pacientes discordantes la cual es menor que la reportada en el estudio de Espinosa y colaboradores donde ellos reportaron una prevalencia del 26%, sin embargo muy similar a lo publicado en el reporte de acromegalia en México donde se encontró una prevalencia de 13%, probablemente asociado a los parámetros bioquímicos que se consideraron, donde en el artículo de Espinosa y colaboradores se determinó curación con nadir de GH $<0.5\text{ng/mL}$, y GH basal $<2.5\text{ng/mL}$, en nuestro estudio así como el último reporte de acromegalia en México se tomaron los mismo valores considerados por la ENDO para definir remisión.

Este patrón bioquímico representa un reto en la decisión médica pues no se ha establecido que parámetro seguir si GH ó IGF-1, las guías actuales AACE y ENDO no establecen criterios de seguimiento y/o estándares para inicio de tratamiento en dichos pacientes, existen pocos artículos con pocos pacientes, así como seguimientos cortos y estos de carácter retrospectivo en los cuales se

valoran los desenlaces tanto clínico como bioquímico. Alexopoulou y colaboradores sugiere que el mejor predictor de activación es la elevación de IGF-1, el cual asocio los mayores niveles de IGF-1 con glucosa, sin embargo en nuestros pacientes no se demostró mayor correlación con el metabolismo de glucosa contra los pacientes que mostraban criterio de remisión. Espinosa y colaboradores, demostraron que dichos pacientes son los que mayor cambio en el patrón hormonal presentan y hasta un 30% cambian a activación ó remisión, en nuestro caso dicho cambio de patrón ocurrió en un 77.7% y predominantemente fue a la activación en un 66.6%, por lo que consideramos necesario una monitorización más estrecha de dichos pacientes y vigilancia de comorbilidades. El consenso de cura de Acromegalia publicado por Melmed en el 2010, sugiere que estos pacientes se realice siempre una nueva determinación de GH, IGF-1 basales y curva de GH (5 muestras) con carga de glucosa, así como valoración de posibles factores que disminuyan GH o IGF-1 y que expliquen la discrepancia, de no demostrarse algún factor sugieren mayor seguimiento de IGF-1. En nuestros pacientes se observo que el único paciente que cambio de discordante a criterio de remisión al año tenía el patrón de GH elevada con IGF-1 normal. Dos pacientes con patrón de GH elevada e IGF-1 normal se encuentran en vigilancia, ya que no cuentan con comorbilidades, y presentan una curva de GH con adecuada supresión. El resto de pacientes presentaban el patrón de GH normal con IGF-1 elevada, y se encuentran con datos de actividad; lo cual concuerda con las observaciones de estudios previos, y donde sin poder hacer un mayor análisis estadístico por tamaño de muestra se observa la tendencia de que la elevación del IGF-1 es el mejor predictor de activación de enfermedad.

18. CONCLUSIÓN

La prevalencia de acromegalia bioquímicamente discordante (GH basal elevada con IGF-1 normal o GH normal con IGF-1 elevada) es del 11.7%, similar a lo reportada por otra literatura, cuyo impacto radica en que requiere un seguimiento más estrecho por el mayor riesgo de activación de la enfermedad, sobre todo en presencia de tumor residual y observando como predictor de actividad el valor de IGF-1.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Colao A, Ferone D, Marzullo P and Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25 102–152.
2. Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2015; 4:59–67.
3. Capatina C. and Wass JAH. Acromegaly. *J Endocrinol.* 2015; 226: 141–160.
4. Bronstein MB, Bruno OD, Abreu A, Mangupli R, Mercado M. A practical approach to acromegaly management in Latin America. *Pituitary* 2014; 17:30–35.
5. Arellano S, Aguilar P, Domínguez B, Espinosa de los Monteros AL, González B, Sosa E, Mercado M, Guinto G, Martínez I, Hernández E, Reza A, Portocarrero L, Vergara A, Velázquez FJ, Ramírez E. Segundo consenso nacional de acromegalia: recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. 2007; 3(1) 7-16.
6. Matta M, Bongard V, Grunenwald S, Maiza JC, Bennet A, and Caron P. Clinical and metabolic characteristics of acromegalic patients with high IGF1/normal GH levels during somatostatin analog treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164 885–889.
7. Holdaway IM, Rajasoorya RC., and Gamble G.D. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2):667–674.
8. Holdaway IM. Excess mortality in acromegaly. *Horm Res.* 2007;68(5):166–172.
9. Zeinalizadeh M, Habibi Z, Fernandez-Miranda JC., Gardner PA, Hodak SP, and Challinor SM. Discordance between growth hormone and insulin-

- like growth factor-1 after pituitary surgery for acromegaly: a stepwise approach and management. *Pituitary*. 2015; 18:48–59.
10. Brzana JA, Yedinak GC, Delashaw JB, Gultelkin HS, Cook D, and Fleseriu M. Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naive to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values?. *Pituitary*. 2012;15:562–570.
 11. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernandez I, Sandoval C, Guinto G, and Molina M. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm Res*. 2004;62:293–299.
 12. Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto G, Mendoza V, Hernández I, Molina M, and Mercado M. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol*. 2006; 64, 245–249.
 13. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, and Dominique Maiter. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93(4):1324 –1330.
 14. A. Giustina, P. Chanson, M. D. Bronstein. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95(7):3141–3148.