

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **12**
Volume

Suplemento **2**
Suplemento

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Consenso Nacional de Acromegalia: Guía para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Consenso Nacional de Acromegalia: Guía para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento

Correspondencia:

Moisés Mercado. Aristóteles 68, Polanco
11560, Teléfono y Fax. 52813029, correo
electrónico mmercadoa@yahoo.com

Fecha de recepción: 10-septiembre-2004.

Fecha de aceptación: 21-septiembre-2004.

Como parte de la iniciativa general de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología para crear posiciones sobre distintas patologías endocrinológicas acordes con la realidad nacional, el día 22 de mayo se reunieron en la ciudad de México un grupo de endocrinólogos con vasta experiencia en el diagnóstico y manejo del paciente con acromegalia. El objetivo fundamental de este manuscrito es plasmar las opiniones que ese día fueron sometidas a consenso y establecer guías y algoritmos diagnósticos, terapéuticos y de monitorización coherentes con las características de la acromegalia en México, incluyendo los diversos aspectos socio-económicos.

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Si bien la acromegalia es una enfermedad rara, con una prevalencia de entre 40 y 60 casos por cada millón de habitantes, ciertamente se trata de una entidad subdiagnosticada a nivel internacional.^{1,2} Como ocurre en la mayor parte del mundo, no existen cifras oficiales sobre la prevalencia e incidencia de la acromegalia en México. Hemos estimado que entre 1,000 y 1,500 casos están siendo tratados en las principales instituciones de salud de la República. Lo anterior representa una prevalencia de 10 a 15 casos por millón de habitantes y enfatiza el problema del subdiagnóstico. La acromegalia en México no parece tener predilección de género ni ser particularmente más frecuente en ninguna región geográfica específica aunque esto tendrá que determinarse en estudios epidemiológicos y demográficos.

La acromegalia resulta en una elevada tasa de mortalidad (1.5 a 3 veces la tasa de la población general),

generalmente por causas cardio- y cerebrovasculares, y reduce la esperanza de vida de la persona que la padece en por lo menos 10 años.^{3,4} Desde el punto de vista clínico, la acromegalia en pacientes mexicanos no tiene ninguna característica distintiva particular. El promedio de edad al diagnóstico es de entre 40 y 50 años y el tiempo que transcurre entre el comienzo de los síntomas y la detección de la enfermedad es de aproximadamente 9 años.⁵ Además del crecimiento acral, los síntomas más frecuentemente reportados son la cefalea y las artralgias.⁵ Más de la tercera parte de los pacientes son hipertensos y una proporción similar cursa con diabetes mellitus.⁶ En más del 98% de los casos, la acromegalia está causada por adenomas hipofisarios productores de GH, la inmensa mayoría (75%), macroadenomas.^{7,8} El gigantismo es tan raro en México como en el resto del mundo. Menos del 5% de los casos de acromegalia en el País ocurren en forma hereditaria, ya sea aisladamente o en el contexto de alguno de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple.⁹

El desarrollo de estas neoplasias hipofisarias es seguramente el resultado de una combinación de múltiples factores que incluyen: a) mutaciones inactivantes de genes supresores de tumores, b) mutaciones activadoras de oncogenes, y c) influencias de factores tróficos y hormonas hipotalámicas.¹⁰ De todos éstos, quizás las más conocidas son las mutaciones somáticas del gen GNAS, que producen activación constitutiva del receptor de GHRH, debido a la falta de hidrólisis de la GTP de la subunidad alfa de la proteína Gs.¹¹ Lo anterior se conoce como oncogen GSP α y explica del 30 al 40% de los casos de acromegalia en poblaciones caucásicas,¹² pero me-

nos del 10% de los casos de acromegalia en poblaciones orientales.¹³ En México, la prevalencia de las mutaciones del gen *GNAS* en pacientes acromegálicos es de alrededor del 18%.¹⁴

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

La sospecha de acromegalia casi invariablemente surge de la observación de un cuadro clínico característico. Los distintos síntomas y signos incluyen crecimiento acral, cefaleas, hiperhidrosis, acrocordones, artralgias, disestesias, alteraciones menstruales en la mujer, impotencia en el hombre, disminución de la libido, apnea del sueño, bocio y alteraciones en los campos visuales.¹⁵ Las co-morbilidades más notorias son la diabetes mellitus o intolerancia a carbohidratos y la hipertensión arterial, en la mayoría de los casos, con alteraciones ecocardiográficas que revelan crecimiento de ventrículo izquierdo y en casos extremos, cardiomiopatía acromegálica, disfunción diastólica y disminución en la fracción de eyección.⁶ Si bien en cerca del 40% de los casos se detecta hiperprolactinemia, sólo una minoría de las mujeres con este padecimiento cursa con galactorrea.^{5,15} La elevación de la prolactina en la acromegalia puede ser resultado de la interrupción de la vía dopaminérgica descendente o bien estar causada por hipersecreción tumoral, como en el caso de los adenomas del mamosomatotrofo. Es importante documentar la presencia y magnitud de la hiperprolactinemia, ya que esto puede tener implicaciones en la elección del tratamiento.¹⁶ Entre el 30 y el 40% de los pacientes con acromegalia cursa con datos clínicos y bioquímicos de hipogonadismo debido tanto a la interferencia de la masa tumoral con la función de los gonadotropos, como a efectos propios de la hipersomatotropinemia sobre la función gonadal.¹⁷

Además de una historia clínica detallada, que haga énfasis en los datos previamente mencionados, se reco-

mienda una evaluación bioquímica que incluya, glucosa en ayunas, urea, creatinina, ácido úrico, perfil lipídico completo, calcio y fósforo tanto en sangre como en orina de 24 horas (Cuadro I). Es obligatorio realizar electrocardiograma y ecocardiograma basales, así como radiografía de tórax (Cuadro I). Aunque continúa siendo polémica la asociación de acromegalia con cáncer, particularmente de colon, los últimos estudios no revelan la presencia de un riesgo particular en estos pacientes.^{3,18,19} A pesar de lo anterior, algunos autores insisten en la realización de colonoscopías basales.¹⁸ La opinión del Consenso es que este estudio debe realizarse sólo en aquellos pacientes con datos clínicos que sugieran la presencia de una neoplasia colónica. En los pacientes en los que se planea instituir tratamiento médico con ligandos del receptor de la somatostatina, es conveniente realizar un ultrasonido de hígado y vía biliar por la posibilidad del desarrollo subsecuente de litiasis o lodo biliar. Sería ideal poder realizar estudios polisomnográficos para valorar la presencia de apnea del sueño en todos los pacientes. Estamos conscientes del elevado costo de este estudio y del hecho de que solamente pocos centros lo pueden realizar por lo que no lo establecemos como un estudio esencial. Es indispensable evaluar bioquímicamente la función hormonal de la hipófisis anterior con la medición de niveles séricos de cortisol matutino, TSH, T4 libre, LH, FSH, estradiol o testosterona (Cuadro I).

Es controversial cuál es el estudio óptimo de escrutinio para documentar la presencia de acromegalia ante la sospecha clínica de la enfermedad. La secreción de GH es pulsátil y por lo tanto las mediciones aleatorias de esta hormona no son adecuadas para hacer el diagnóstico si bien un nivel de GH por ensayo ultrasensible menor de 0.4 ng/mL prácticamente descarta la enfermedad.²⁰ Se sugiere entonces, que la medición de IGF-I, previa extracción de sus proteínas de unión, es el mejor estudio

Cuadro I. Evaluación del paciente con acromegalia.

Obligatoria	Laboratorio	Generales:	Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico Colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos Calcio y fósforo séricos y urinarios Pruebas de funcionamiento hepático Depuración de creatinina, microalbuminuria y albuminuria
	Gabinete	Hormonales:	TSH, T4 libre, cortisol matutino, LH, FSH, PRL, testosterona o estradiol Electrocardiograma Tele-radiografía de tórax Ecocardiograma
Recomendable		Polisomnografía	
Pacientes seleccionados		Colonoscopia (sospecha de neoplasia) USG vesícula y vías biliares (uso de octreótida)	

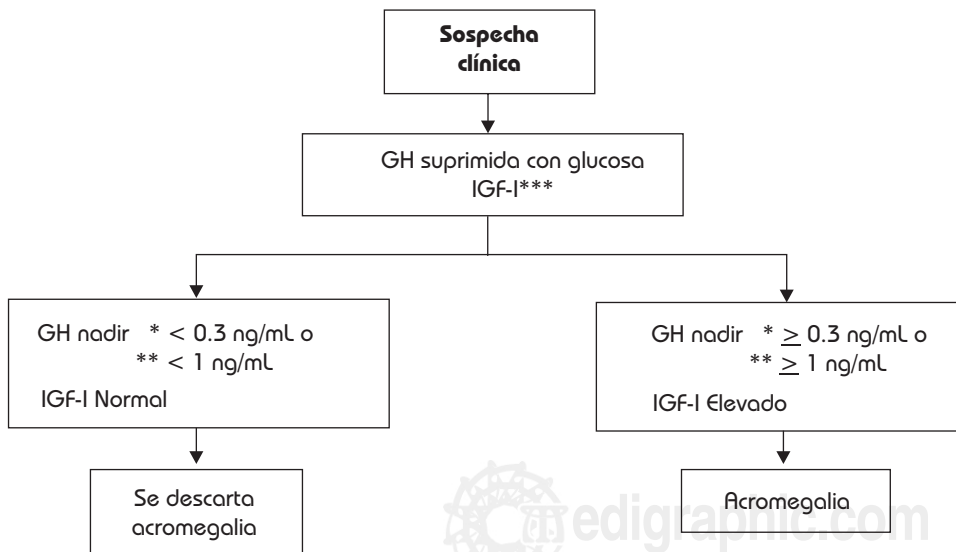
para la confirmación bioquímica de la enfermedad ya que constituye un reflejo de la secreción de GH en 24 horas.²¹ Sin embargo, hay que tener en cuenta que los niveles de este péptido dependiente de GH varían de acuerdo a edad y género y que se requieren de datos normativos en cada laboratorio para poder interpretar los resultados de manera adecuada.²¹ Hay que recordar también que situaciones como la anorexia nerviosa, la desnutrición, la diabetes tipo 1 y la insuficiencia renal o hepática disminuyen los niveles de IGF-I, por lo que en los pacientes con estas condiciones hay que interpretar los resultados con cuidado²¹ (Figura 1).

La supresión de GH por carga oral de glucosa (generalmente 75 g) ha evolucionado enormemente en los últimos años, particularmente desde la introducción de los ensayos "ultrasensibles" de GH (sean quimioluminiscentes, inmunoradiométricos o inmunoenzimáticos). En el pasado, se usaban RIAs de GH con límites de detección de aproximadamente 1 ng/mL y por convención se consideraba que en personas sanas, el nivel de supresión era de menos de 2 ng/mL.²⁰ En los pocos estudios publicados que analizan la supresión de GH por glucosa en sujetos sanos usando RIAs, observamos que el promedio del nadir de GH es de 0.8 ng/mL, con un rango de 0.2 a 2.1 ng/mL.²² Con base en estas observaciones consideramos en el Consenso que el nivel de supresión de GH por glucosa, cuando se usan RIAs debe ser de 1 y no de 2 ng/mL. Con los ensayos ultrasensibles, el nivel de supresión de GH por

glucosa varía considerablemente, dependiendo del autor y del método utilizado.²³ Usando un ensayo inmunoradiométrico, Chapman et al encuentran una supresión de GH por glucosa en mujeres normales de 0.25 ng/mL y en hombres de 0.07 ng/mL.²⁴ Por otro lado, Freda et al reportan resultados con métodos quimioluminiscentes e inmunoenzimáticos y sugieren una supresión de alrededor de 0.14 ng/mL.^{22,25} Ante esta controversia, en el Consenso se propuso un nivel de supresión de GH por glucosa cuando se usan ensayos ultrasensibles de menos de 0.3 ng/mL, si bien se enfatiza el carácter polémico de este punto.

Un pequeño porcentaje de pacientes con acromegalia (menos del 4%) logra suprimir GH a niveles considerablemente menores de 1 ng/mL, en presencia de IGF-I elevada y de tumor hipofisario en estudios de imagen.²⁶ Recientemente, se ha introducido el término "micromegalia" para definir este escenario, si bien los pacientes con esta condición no difieren clínicamente de aquellos con franca hipersomatotropinemia.^{5,26}

Tomando en cuenta todo lo anterior, se concluye en el Consenso que el diagnóstico bioquímico de acromegalia se debe de establecer cuando los niveles de IGF-I ajustados para edad y género están elevados y la GH no suprime a menos de 1 ng/mL por RIA o a menos de 0.3 ng/mL por ensayo ultrasensible, con una carga oral de glucosa de 75 g. En los pacientes con diabetes conocida, no se debe administrar carga de glucosa cuando la glucemia



* Medida con ensayo ultrasensible
 ** Medida con RIA
 *** Previa extracción de proteínas fijadoras, ajustado para edad y género, descartar insuficiencia hepática o renal, desnutrición y uso de estrógenos

Figura 1. Diagnóstico de la acromegalia.

es mayor de 140 mg/dL, ya que se esperaría una completa supresión de GH con hiperglucemias de esta magnitud. La disponibilidad de estas pruebas varía en distintos puntos del País, de manera que aunque la recomendación es que se realicen las dos, una u otra podrían servir como escrutinio inicial, siempre y cuando se interpreten con cautela, tomándose en cuenta las situaciones que pueden ocasionar falsos positivos y negativos. Finalmente, no se consideró de utilidad la realización de otras pruebas dinámicas como las estimulaciones con TRH y GHRH, pues no aportan nada adicional a lo ya mencionado y son positivas en sólo aproximadamente el 70% de los casos.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

Las complicaciones vasculares, tanto las cardiovasculares como las cerebrovasculares son las responsables de la elevada mortalidad en la acromegalia.⁶ Evidentemente, la mayoría de las complicaciones de la acromegalia resultan de la hipersomatotropinemia; de manera que el principio fundamental en el control de estas complicaciones es la restauración de la normalidad del eje somatotrópico. Por otra parte, todas las modalidades de tratamiento de la acromegalia (cirugía, radioterapia o tratamiento médico) tienen el potencial de provocar deficiencia de GH, ya sea en forma aislada o como parte de un panhipopituitarismo, que por sí está asociada a mayor mortalidad cardiovascular.

Como se comentó en la sección anterior, es indispensable una evaluación clínica completa; las cifras de presión arterial se deben de mantener lo más cercanas posible a lo normal (120/80 mmHg). La hipertensión arterial en la acromegalia es multifactorial; existe un importante elemento de retención de sodio con la consecuente hipervolemia, pero también el aumento de la contractilidad cardíaca y el aumento de las resistencias vasculares periféricas juegan un papel fundamental, independientemente de si se pueden documentar o no datos de cardiomiopatía acromegálica.^{6,27} Así, basándose en las características clínicas de cada paciente se deben de usar distintas combinaciones de diuréticos, beta-bloqueadores, vasodilatadores, inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina. Además de la radiografía de tórax y el electrocardiograma, consideramos fundamental la realización de un ecocardiograma basal y quizás anualmente mientras el paciente se encuentre con datos de actividad acromegálica. En estos pacientes hay que tener un bajo umbral para realizar estudios que descarten enfermedad coronaria, tales como la prueba de esfuerzo, la centellografía con talio/dipiridamol, el ecocardiograma con dobutamina y la misma angiografía coronaria de ser necesario. Lo anterior es particularmente cierto en pacientes en los que coexisten otros factores de riesgo como diabetes, la dislipidemia, el tabaquismo

y la historia familiar de enfermedad coronaria. Finalmente, estudios recientes han documentado que la mortalidad por enfermedad cerebrovascular aumenta en aquellos pacientes que fueron sometidos a radioterapia convencional por lo que esta modalidad de tratamiento es fuertemente cuestionable en la actualidad.²⁸

La principal complicación metabólica de la acromegalia es la resistencia a la insulina, la cual puede expresarse como diabetes, intolerancia a la glucosa, dislipidemia y otras manifestaciones del síndrome metabólico.⁶ La prevención y tratamiento de estas complicaciones metabólicas deberá incluir un programa de ejercicio y de alimentación. En lo que respecta a los trastornos en el metabolismo de carbohidratos, los pacientes acromegálicos con diabetes generalmente responden bien a fármacos sensibilizadores de insulina como la metformina y las glitazonas, aunque en ocasiones requieren de secretagogos de insulina (generalmente, glibenclamida o glimepirida) y hasta de insulina. Tal como es el caso de otros pacientes con diabetes, el objetivo es lograr una HbA1c por debajo de 7% y cifras glucémicas tanto en ayunas como postprandiales similares a las deseadas en los diabéticos sin acromegalia. Los mismos principios anteriores aplican al control de los lípidos en el paciente acromegálico, recordando que el hecho de ser acromegálico ya es per se un factor de riesgo coronario, por lo que las cifras deseadas de LDL-C son menores de 100 mg/dL, de HDL-C mayores de 40 mg/dL, y de triglicéridos menores de 150 mg/dL.²⁹

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la acromegalia son:

- a) Resolver los efectos compresivos del tumor, particularmente sobre la vía óptica.
- b) Resolver las manifestaciones clínicas de la hipersomatotropinemia y restaurar la normalidad bioquímica del eje somatotrópico.
- c) Preservar la función hormonal hipofisaria.
- d) Igualar la tasa de mortalidad a la de la población general.

Si bien la mayoría de estos tumores son macroadenomas, afortunadamente en sólo una pequeña proporción de casos se trata de tumores altamente invasores. Es importante identificar aquellos casos con síndrome quiasmático rápidamente progresivo o los raros casos de apoplejía hipofisaria, ya que éstos constituyen una emergencia que deberá resolverse de manera urgente con descompresión quirúrgica. Una vez descartadas —y en caso de estar presentes, tratadas— estas situaciones de emergencia, es fundamental evaluar con cuidado todas las opciones terapéuticas.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía transesfenoidal, ya sea sublabial o transnasal, se considera el tratamiento de elección de la acromegalia, sin embargo su éxito depende de varios factores. En primer término está la experiencia del cirujano pues para obtener resultados óptimos, éste debe de realizar por lo menos 50 de estos procedimientos al año. El abordaje transcranial se utiliza en tumores grandes e invasores y con fines descompresivos más que curativos y en pacientes en los que se evidencia un piso selar muy estrecho que hace imposible la extracción del tumor por esta vía.⁸ En contraste con la cirugía transesfenoidal, el abordaje transcranial tiene una mortalidad considerable (hasta del 6% en algunas series).⁸ Las complicaciones de la cirugía transesfenoidal tales como la neuroinfección y la rinorrea de líquido cefalo-raquídeo por desgarro de aracnoides ocurren en menos del 2% de los casos.^{30,31} La diabetes insípida transitoria es sin duda el déficit hormonal más común (hasta el 20% en algunas series), aunque el déficit permanente de hormona antidiurética ocurre en menos del 5% de los casos.^{30,31} El hipotiroidismo, el hipocortisolismo y el hipogonadismo centrales se presentan en 5 al 10% de los pacientes operados.^{30,31} Es importante estar pendiente de la aparición de datos clínicos o evidencia bioquímica de hipopituitarismo, particularmente de hipocortisolismo e hipotiroidismo, ya que el retraso en el reemplazo hormonal adecuado puede poner en peligro la vida. Los criterios de curación bioquímica han evolucionado enormemente en los últimos 10 años y cada vez son más estrictos. En la actualidad se habla de curación bioquímica cuando los niveles de GH postcarga de glucosa son menores de 1 ng/mL y las concentraciones de IGF-I han descendido a niveles normales ajustados para edad y sexo.²⁰ Aquí cabe resaltar que el nivel de menos de 1 ng/mL de GH aplica cuando se usan RIA, ya que con los ensayos ultrasensibles de GH, el nivel ideal es mucho menor, quizás de alrededor de 0.30 ng/mL.³² En circunstancias ideales la cirugía transesfenoidal logra la curación bioquímica en cerca del 80% de los microadenomas y de los macroadenomas pequeños confinados a la silla turca, pero en menos del 50% de los macroadenomas extraselares, particularmente cuando hay invasión de senos cavernosos.^{33,34} Se estima que la tasa de recurrencia de la enfermedad es del 12% a 10 años y se sabe que las segundas intervenciones tienen una posibilidad de éxito considerablemente menor al 40%.³⁴ A pesar de todo lo anterior, la cirugía transesfenoidal es la opción terapéutica más económica en la acromegalia y la única que ofrece la posibilidad de curación sin necesidad de medicamentos a largo plazo.

Radioterapia

Un buen número de pacientes, quizás el 40% o 50%, requiere de alguna forma complementaria de tratamiento además de la cirugía transesfenoidal.^{33,34} La radioterapia convencional se ha usado desde hace más de 3 décadas. El problema fundamental de la radioterapia es que los niveles de GH e IGF-I tardan por lo menos 2 años y en ocasiones más de 5 años en descender a límites normales o por lo menos "seguros".^{35,36} Además de lo anterior, a 10 años la mayoría de los pacientes muestran evidencia de deficiencia de por lo menos 2 hormonas hipofisarias y requieren del reemplazo correspondiente.^{35,36} En general, se considera que complicaciones tales como la necrosis cerebral y el daño al nervio óptico son poco frecuentes, si bien recientemente se ha reportado que los pacientes acromegálicos que recibieron radioterapia convencional tuvieron una elevada mortalidad por eventos cerebrovasculares.²⁸ En cuanto a la radiocirugía con bisturí gamma y otras técnicas sofisticadas de radiación como la radioterapia fragmentada con acelerador lineal (LINAC), se cuenta con muy poca experiencia en el País como para poder hacer una recomendación formal; baste decir que la experiencia en otros lugares del mundo no ha sido muy afortunada.³⁷

Tratamiento farmacológico

En muchos pacientes acromegálicos el tratamiento farmacológico es la mejor y única opción para el control de su enfermedad. La base fisiopatológica del uso de agonistas dopaminérgicos parte del hecho de que entre 20 y 30% de estos tumores co-secretan PRL (tumores de células estaminales o tumores mamosomatotrópicos) y poseen cantidades variables de receptores dopaminérgicos D₂.^{7,38} La experiencia con la bromocriptina ha sido mala, ya que se requieren dosis muy altas (y por lo mismo, pobremente toleradas) para lograr una disminución mediocre de los niveles de GH; el porcentaje de normalización de IGF-I no alcanza el 15%.³⁹ La experiencia con los nuevos agonistas dopaminérgicos como la quinagolida y la cabergolina es mejor (normalización de IGF-I en el 30 al 50% de los casos), particularmente cuando se usan en pacientes que tienen elevaciones significativas de prolactina.^{40,41}

La somatostatina es un péptido que se sintetiza y secreta en varios tejidos dentro y fuera del sistema nervioso central y que hormonalmente es considerado como el "inhibidor universal". Existen dos formas de somatostatina, la de 14 y la de 28 aminoácidos (S-14 y S-28, respectivamente), ambas igual de afines por las hasta ahora 5 isoformas del receptor somatostatinérgico (a excepción del sstr-5 que es más afín por la de 28 aminoácidos).^{42,43}

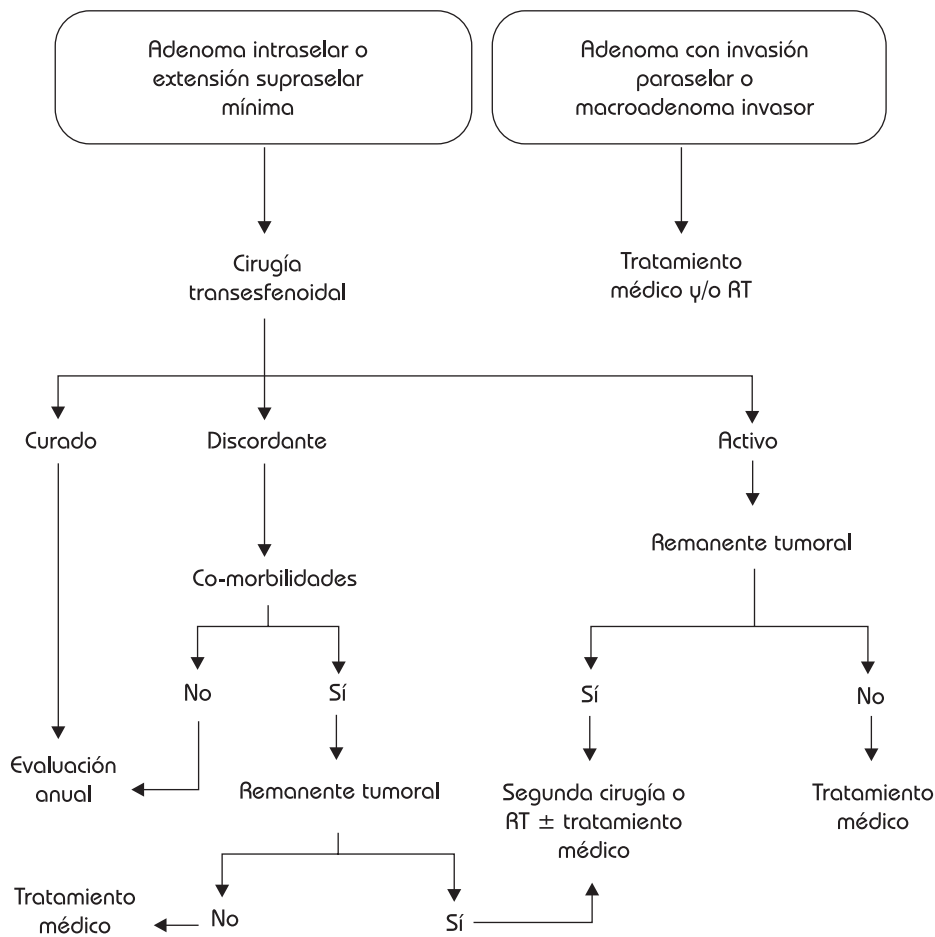
El receptor somatostatinérgico pertenece a la familia de receptores heptahélicos asociados a proteínas G, en este caso G_i , por lo que su activación produce inhibición de la adenilato ciclasa y por lo tanto, disminución en la generación de AMP cíclico.^{42,43} Los inconvenientes con el uso farmacológico de la somatostatina de 14 aminoácidos son que tiene una vida media muy corta, de apenas 2 minutos, debe ser administrado en forma endovenosa y al suspender la infusión, ocurre una secreción de rebote no sólo de GH sino también de insulina y glucagon.⁴² El octreótido y el lanreótido son análogos de la somatostatina de larga acción con alta especificidad para los $ssr-2$ y 5 .^{42,43} El octreótido (único análogo disponible en México) tiene una vida media farmacológica de 2 a 3 horas, se administra en forma subcutánea y no tiene el problema de la secreción de rebote que ocurre con la somatostatina nativa; es 45, 20 y 2 veces más potente que el octreótido en la inhibición de la secreción de GH, insulina y glucagon, respectivamente.⁴² Muchos estudios han demostrado la utilidad del octreótido subcutáneo (100 a 500 μ g 3 veces al día), en el control clínico, bioquímico y tumoral de la acromegalia. En resumen, estos estudios encuentran que entre el 50 y el 60% de los pacientes logran normalizar sus niveles de IGF-I y en una proporción similar, los niveles de GH caen a menos de 2.5 ng/mL;⁴⁴ en cuanto al tumor hipofisario, cerca de la mitad de los pacientes presentan disminución del 20% al 60% en el volumen tumoral.⁴⁴ El octreótido subcutáneo se ha utilizado tanto como tratamiento adjunto a la cirugía o la radioterapia, pero también como terapia primaria de la acromegalia con resultados parecidos.^{44,45} Los efectos adversos más comúnmente reportados son el dolor abdominal, la flatulencia y la diarrea ocasional; aunque el lodo biliar y la colecistitis ocurren en un tercio de los usuarios de octreótido, es muy raro que estos pacientes requieran de colecistectomía.^{42,44} De más reciente introducción es el octreótido-LAR ("long-acting repeatable"), preparación que consiste del mismo análogo pero unido a microesferas de un polímero biodegradable, el cual permite su liberación bifásica y le confiere una vida media de 28 a 35 días; así, el octreótido LAR se administra cada 4 semanas a razón de 10 a 40 mg cada vez.⁴² El perfil de seguridad y de eficacia del octreótido LAR es muy parecido al del octreótido, subcutáneo y su uso como tratamiento primario, particularmente en tumores invasores, que tienen muy pocas posibilidades de curar con cirugía, está siendo cada vez más popular.⁴⁶⁻⁴⁸

La mayor parte de los efectos biológicos de la GH están mediados por la IGF-I. La GH interactúa con un receptor específico de membrana, perteneciente a la familia de receptores de citocinas, el cual consta de una porción extracelular que se une con el ligando, un dominio transmembrana y una porción intracitoplásmica, encar-

gada de transmitir la señal hacia el núcleo.⁴⁹ La estequiometría de interacción entre GH y su receptor es de 1:2, esto es, 1 molécula de GH interactúa con 2 moléculas de receptor, lo cual implica que la GH tiene dos diferentes sitios específicos de unión y que la dimerización del receptor es indispensable para que exista transmisión de la señal.⁴⁹ El pegvisomant es una mutante de GH, que impide la dimerización funcional del receptor de GH y por lo tanto, la generación de IGF-I.⁴⁹ En esta mutante, la glicina en posición 120 del sitio de unión 2 ha sido sustituida por arginina, lo que impide la interacción con el receptor, mientras que en el sitio de unión 1, 8 sustituciones de aminoácidos provocan un aumento en la afinidad, todo lo cual resulta en la formación de un antagonista competitivo.⁴⁹ A la fecha, cerca de 200 pacientes han sido tratados con esta molécula. Entre el 95% y el 100% de los pacientes tratados con pegvisomant logran normalizar sus concentraciones de IGF-I y mejoran clínicamente en forma sustancial.⁵⁰ No se han reportado efectos secundarios importantes a excepción de la elevación de transaminasas hepáticas en una minoría de pacientes. El bloqueo en la formación de IGF-I trae como consecuencia, la abolición de la retroalimentación negativa a nivel tanto hipotalámico como hipofisario, y esto a su vez resulta en un aumento en los niveles de GH endógena. Bajo el mismo esquema, lo anterior conlleva a un riesgo al menos teórico de que los somatotropos tumorales, al verse liberados de la retroalimentación negativa que sobre ellos ejercía la IGF-I, proliferen en forma irrestricta, lo cual podría resultar en crecimiento del adenoma hipofisario, en una situación parecida al síndrome de Nelson.^{49,50} No obstante lo anterior, en sólo ocho casos tratados con pegvisomant se ha documentado crecimiento tumoral.^{49,50} El inconveniente principal del pegvisomant es su costo, mismo que actualmente se calcula en 3,000 USD para el paciente promedio.

Conclusiones sobre tratamiento

En el paciente con adenomas pequeños con mínima extensión supraselar y nula invasión de senos cavernosos, la mejor y más económica opción de tratamiento sigue siendo la cirugía transesfenoidal, realizada por un neurocirujano experimentado. Contamos en el País con Instituciones donde el neurocirujano de hipófisis es parte del equipo multidisciplinario de atención del paciente con acromegalia y exhortamos a nuestros colegas a canalizar a sus pacientes a estos centros. El tratamiento preoperatorio con análogos de la somatostatina por 2 a 6 meses no hace más difícil técnicamente el procedimiento quirúrgico si bien tampoco se asocia a un mejor desenlace. Los proponentes del tratamiento médico preoperatorio con análogos de la somatostatina arguyen que al normalizar el eje soma-



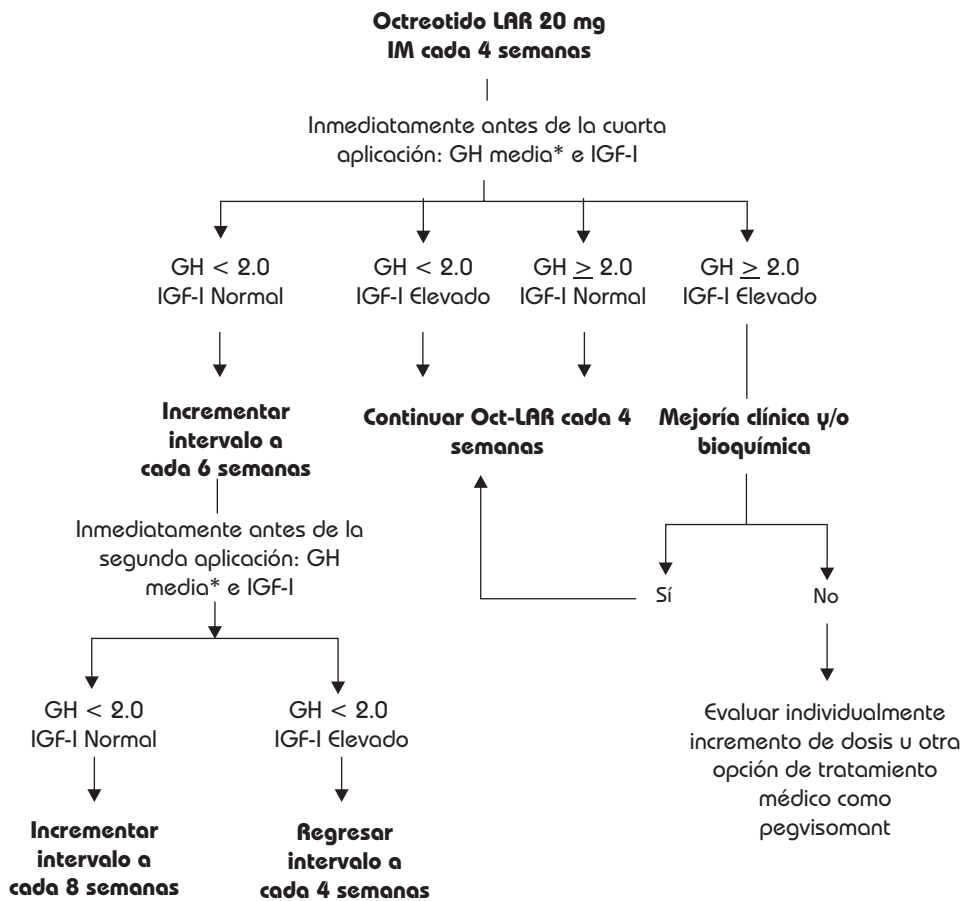
Curado: GH nadir < 0.3 ng/mL o < 1 ng/mL; IGF-I Normal **Activo:** GH nadir ≥ 0.3 ng/mL o ≥ 1 ng/mL; IGF-I Elevado
Discordante: GH nadir < 0.3 ng/mL o < 1 ng/mL; IGF-I Elevado; GH nadir ≥ 0.3 ng/mL o ≥ 1 ng/mL; IGF-I Normal

Figura 2. Tratamiento de la acromegalia.

totrópico, se disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares y respiratorias sin embargo, eleva en forma considerable el costo. Como se mencionó anteriormente, los pacientes con inminencia de apoplejía hipofisaria o con pérdida visual rápidamente progresiva deben ser sometidos a cirugía descompresiva de emergencia. En los pacientes con macroadenomas que invaden los senos cavernosos la opción quirúrgica no es en la actualidad la primera elección. Idealmente, estos pacientes deben ser tratados médicamente, de preferencia con análogos somatostatinérgicos de depósito como el octreótido LAR (Figuras 2 y 3). El tratamiento médico primario también está indicado en pacientes con muy alto riesgo quirúrgico relacionado a co-morbilidades como la insuficiencia cardíaca. Cabe aclarar que la edad no es per se una contraindicación de la cirugía. También es importante resaltar que la presencia de un síndrome quiasmático estable como la hemianopsia bitemporal no constituye por sí misma una indicación de cirugía, ya que la disminución significativa (al menos lo suficiente para liberar el quiasma) del tamaño

tumoral se logra frecuentemente (en más del 60% de los casos) con el tratamiento médico.

Cerca del 40% de estos enfermos requerirán una forma adyuvante de tratamiento (Figura 3). Aunque ya comentamos los inconvenientes de la radioterapia, ésta es una modalidad de tratamiento que sigue usándose en nuestro medio debido a su bajo costo y con la esperanza de limitar al menos parcialmente, el uso de los costosos tratamientos farmacológicos. La estrategia de tratar médicamente a estos pacientes en forma indefinida es cada vez más usada en otros lugares del mundo, sin embargo, aún en estos países es necesario individualizar cada caso, tomando en cuenta los recursos con los que cuentan tanto el paciente como la institución donde se trata. Aunque su farmacocinética y farmacodinámica indican que la frecuencia de administración ideal del octreótido LAR es de cada 4 semanas, estudios recientes han demostrado que en varios pacientes se puede lograr un control satisfactorio de los niveles de GH e IGF-I con intervalos de administración de cada 6, 8 e incluso 10



* GH media: el promedio de 5 mediciones de GH a intervalos de 30 minutos, expresada en ng/mL

Figura 3. Tratamiento médico de la acromegalia.

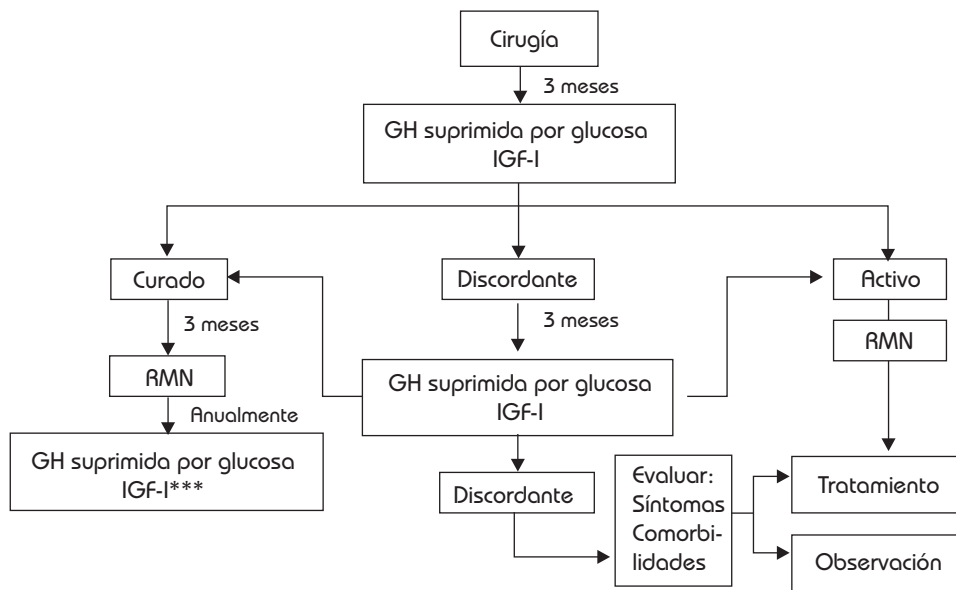
semanas^{51,52} (Figura 3). Lo anterior se traduce obviamente en una reducción sustancial en costos. Hasta donde sabemos, los seguros privados de gastos médicos cubren sólo en forma parcial el gasto por medicamentos de alta especialidad como el octreótido.

SEGUIMIENTO Y MONITORIZACIÓN

Se desconoce cuál es el momento ideal para evaluar bioquímicamente a los pacientes después de la cirugía transesfenoidal. Consideramos que 3 meses después del procedimiento es tiempo suficiente para que el eje somatotrópico se normalice,³² si ha de hacerlo, aunque hay casos bien descritos de retraso hasta de 1 año en la normalización de la IGF-I.³³ Así, 3 meses después de la cirugía recomendamos la realización de curva de tolerancia a la glucosa (75 g) con determinación de GH, y niveles de IGF-I. Si la IGF-I, ajustada para edad y sexo es normal y la GH suprime a menos de 1 ng/mL (RIA) o 0.3 ng/mL (ensayo ultrasensible), el paciente se considera en remisión; 6 meses después de la cirugía se realiza RMN para constatar la

ausencia de remanente tumoral (Figura 4). En esta categoría, se sigue al paciente con estudios bioquímicos (IGF-I y GH postglucosa) en forma anual; una vez documentada la ausencia de tumor, no es necesario realizar RMN seriadas, a menos de que existan datos clínicos de compresión quiasmática o los estudios bioquímicos revelen nuevamente actividad hormonal (Figura 4). En el otro extremo, si 3 meses después de la cirugía la IGF-I ajustada para edad y sexo persiste elevada y la GH después de carga de glucosa no suprime adecuadamente, se considera que el paciente está bioquímicamente activo y se tendrá que decidir si es candidato a una segunda cirugía o a las formas alternativas de tratamiento antes descritas, sea radioterapia o tratamiento médico (Figura 4). Para esto, deberá obtenerse una RMN de control para correlacionar la actividad bioquímica con la presencia de remanente tumoral (Figura 4).

Entre el 10 y el 15% de los pacientes con acromegalia muestran datos bioquímicos discordantes después de la cirugía.³³ El escenario más común es el de una supresión normal de GH por glucosa en presencia de niveles persistentemente elevados de IGF-I, aunque lo contrario también



Curado: GH nadir < 0.3 ng/mL o < 1 ng/mL; IGF-I Normal **Activo:** GH nadir ≥ 0.3 ng/mL o ≥ 1 ng/mL; IGF-I Elevado
Discordante: GH nadir < 0.3 ng/mL o < 1 ng/mL; IGF-I Elevado; GH nadir ≥ 0.3 ng/mL o ≥ 1 ng/mL; IGF-I Normal

Figura 4. Seguimiento de la acromegalia.

llega a ocurrir.³³ En estos casos discordantes recomendamos observar al paciente y reevaluar el caso bioquímicamente 6 meses después, particularmente cuando la persona está asintomática y no hay evidencia de tumor en la RMN (Figura 4). Si en esta segunda evaluación bioquímica se demuestra actividad de la enfermedad, se deberá tratar al sujeto como se menciona en el párrafo anterior (Figura 4). Si la discordancia bioquímica persiste y el paciente muestra síntomas o co-morbilidades también recomendamos tratamiento; si por otra parte, la discordancia persiste pero la persona continúa asintomática y no hay co-morbilidades agregadas, recomendamos observar (Figura 4). Es importante evaluar la función adenohipofisaria por lo menos anualmente y sustituir las deficiencias en forma oportuna. Finalmente, enfatizamos la imperiosa necesidad del seguimiento a largo plazo de estas personas y del cuidadoso manejo de sus co-morbilidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29-41.
2. Etzabe J, Gaztambide S, Latorre P et al. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 181-189.
3. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-4.
4. Holdaway I, Rajasoorya R, Gamble G et al. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 667-74.
5. Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 597-614.

6. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-105.
7. Ben Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 2001; 30: 565-583.
8. Guinto G, López B, Cohn F et al. Macroadenomas de hipófisis. Un reto neuroquirúrgico. *Cirugía y Cirujanos* 2003; 71: 350-358.
9. Cheng S, Espinosa de los Monteros A, Mercado M et al. Mujer de 32 años con cefalea, galactorrea, prognatismo y crecimiento acral. *Gac Méd Méx* 2004; 140: 449-453.
10. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603-1618.
11. Weinstein LS, Shuhua Y, Warner DR et al. Endocrine manifestations of stimulatory G protein α -subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001; 22: 675-705.
12. Spada A, Arosio M, Bochicchio D et al. Clinical, biochemical and morphological correlates in patients bearing GH-secreting pituitary tumors with or without constitutively active adenyl cyclase. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1421-1426.
13. Yashimoto K, Iwahana H, Fukuda A et al. Rare mutations of the GSP alpha subunit gene in human endocrine tumors. Mutation detection by polymerase chain reaction-primer-introduced restriction analysis. *Cancer* 1993; 72: 1386-1393.
14. Mendoza V, Salcedo M, Cabrera L, Espinosa de los Monteros AL, Mercado M. Prevalence of GSP alpha mutations in Mexican patients with acromegaly. 82nd Annual Meeting of the Endocrine Society. Abstract 2189. Toronto, Junio 2000.
15. Abs R, Verhelst J, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374-378.
16. Mercado M, Hernández I. Adenomas hipofisarios: Consecuencias en la función reproductiva. *Cuad Med Reprod* 2003; 9: 75-86.

17. Jenkins PJ, Besser M. Acromegaly and cancer, a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2935-2941.
18. Melmed S. Acromegaly and cancer, not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2929-2934.
19. Giustina A, Barkan A, Casanueva F et al. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
20. Pearcey SR, Shalet SM. IGF-I measurement in diagnosis and management of acromegaly. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 297-303.
21. Freda P, Kalmon D, Powell J, Wardlaw SH. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3808-3816.
22. Freda P. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13: 171-184.
23. Chapman I, Harman M, Straume M et al. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower post-glucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1312-1319.
24. Freda P, Nuruzzaman A, Reyes C et al. Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 495-500.
25. Dimaraki EV, Jaffe CA, Demott-Friberg R et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion. Implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol* 2002; 87: 3537-3542.
26. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically-discordant disease. *Horm Res* 2004. (In press).
27. Bondanelli M, Ambrosio MR, Degli Uberti EC et al. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001; 4: 239-249.
28. Ayuk A, Clayton R, Holder G et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin like growth factor-I concentrations predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1613.
29. Aguilar SCA, Gómez PFJ, Lerman GI et al. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Soc Mex Nutr Endocrinol* 2004; 12: 7-41.
30. Abosch A, Tyrrel B, Lamborn K et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3411-3418.
31. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3419-3426.
32. Consensus Statement: Biochemical Assessment and Long-Term Monitoring in Patients with Acromegaly: Statement from a Joint Consensus Conference of The Growth Hormone Research Society and The Pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3099-3102.
33. Espinosa de los Monteros A, Mercado M, Sosa E et al. Changing patterns of insulin-like growth factor-I and glucose suppressed growth hormone levels alter pituitary surgery in patients with acromegaly. *J Neurosurg* 2002; 97: 287-292.
34. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: Predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2789-2796.
35. Barkan A. Radiotherapy in acromegaly: The argument against. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 132-135.
36. Wass J. Radiotherapy in acromegaly: A protagonist's viewpoint. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 128-131.
37. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly. A 4 year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3105-3112.
38. Asa SL, Kovacs K. Pituitary pathology in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992; 21: 553-574.
39. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992; 21: 713-736.
40. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 518-523.
41. Abs R, Verhelst J, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: A study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374-378.
42. Freda P. Somatostatin Analogs in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3013-3018.
43. Jaquet P, Saveanu G, Gunz AL. Human somatostatin receptor subtypes in acromegaly: Distinct patterns of Messenger ribonucleic acid expression and hormone suppression identify different tumoral phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 781-792.
44. Neman CB, Melmed S, Nsyder PS et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: Results of a multicenter trial in 103 patients-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2768-2775.
45. Newmann C, Melmed S, George A et al. Octreotide as primary treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3034-3040.
46. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2779-2786.
47. Cozzi R, Attanasio R, Montini M et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3090-3098.
48. Sheppard M. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 387-399.
49. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: Discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002; 23: 623-646.
50. Stewart PM. Pegvisomant: An advance in clinical efficacy in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: S27-S32.
51. Biermasz NR, Van den Oever NC, Frolich M et al. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 288-295.
52. Turner HE, Thornton-Jones VA, Wass JAH. Systematic dose-extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 224-231.