



## Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento

Sara Arellano (Hospital General de México), Patricia Aguilar (Hospital Regional IMSS, Mérida, Yuc.), Benito Domínguez (Hospital de Especialidades, IMSS, Torreón, Coah.), Ana Laura Espinosa de Los Monteros, Baldomero González Virla, Ernesto Sosa, Moisés Mercado, Gerardo Guinto (Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS), Ignacio Martínez (Hospital de Especialidades, Centro Médico Monterrey, IMSS, N.L.), Enrique Hernández (Hospital General de Zona, León, Gto.), Alfredo Reza (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición), Lesly Portocarrero (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía), Alma Vergara (Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE) Francisco Javier Velázquez, (Centro Médico La Raza, IMSS), Estanislao Ramírez (Hospital Regional, IMSS, Oaxaca, Oax.).

Correspondencia:  
Moisés Mercado.  
Aristóteles Núm. 68, Polanco 11560, Te-  
léfono y fax 52813029  
Correo electrónico:  
mmercadoa@yahoo.com  
Fecha de recepción: 17-Octubre-2006  
Fecha de aceptación: 27-Febrero-2007

La acromegalia es una enfermedad crónica multisistémica de relativamente baja prevalencia cuyo diagnóstico y tratamiento debe adecuarse a las realidades socioeconómicas locales. En 2004 se publicó en esta misma revista la Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Acromegalia, producto de un consenso que reunió a varios especialistas de todo el país. En junio del presente año tuvo lugar la primera revisión de aquella propuesta considerándose en esta ocasión, los avances ocurridos en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Resalta la evolución de los ensayos hormonales de GH e IGF-1 con el consecuente cambio en los criterios bioquímicos de curación, así como la consolidación de las modalidades farmacológicas de tratamiento. Este documento pretende plasmar las opiniones vertidas en la reunión y actualizar las guías y algoritmos establecidos hace 3 años.

### EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Siguen sin existir cifras oficiales sobre la prevalencia e incidencia de la acromegalia en México. En contraste con la prevalencia reportada internacionalmente (40 a 60 casos por millón de habitantes),<sup>1,2</sup> hemos estimado que en el país se atienden en las principales instituciones de salud solamente entre 1,500 y 2,000 casos. A pesar de la creación de registros en línea y de la extensa divulgación de la enfermedad a todos niveles (público general, médico de primer contacto, especialista) la acromegalia sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada.

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.<sup>3,4</sup> Desde el punto de vista clínico, la acromegalia en pacientes mexicanos no tiene ninguna característica distintiva particular. A pesar de la alta prevalencia de diabetes en México, la proporción de pacientes acromegálicos que presentan tanto intolerancia a hidratos de carbono como franca hiperglucemia de ayuno es igual a la reportada en otras partes del mundo, alrededor del 30%.<sup>5</sup> Al igual que en el resto del mundo, la causa principal de acromegalia en nuestro país es el adenoma hipofisario productor de GH; menos del 5% de los casos ocurren en forma hereditaria y el gigantismo es muy raro. El único trastorno molecular hasta ahora estudiado en acromegálicos mexicanos es el oncogen GNAS, cuya prevalencia es del 18%.<sup>6</sup>

## DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia pueden ser sutiles y aparecer insidiosamente. No es infrecuente que los pacientes atribuyan síntomas como la fatiga, las artralgiyas y el acrocrecimiento al envejecimiento normal, lo cual da lugar a un retraso en el diagnóstico de 8 a 10 años.<sup>7</sup> Los distintos síntomas y signos incluyen crecimiento acral, cefaleas, hiperhidrosis, acrocordones, artralgiyas, disestesias, alteraciones menstruales en la mujer, impotencia en el hombre, disminución de la libido, apnea del sueño, bocio y alteraciones en los campos visuales.<sup>7</sup> Una gran proporción de estos pacientes padece de depresión debida no solamente a su apariencia física, sino también a la fatiga que limita considerablemente su desempeño en el trabajo y en ocasiones, la realización de actividades cotidianas.<sup>7</sup> La presencia de apnea del sueño, con la consecuente somnolencia diurna contribuye también a la fatiga crónica y a la depresión de estas personas.<sup>7</sup>

Las comorbilidades 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.<sup>5,8</sup> Si bien en cerca del 40% de los casos se detecta hiperprolactinemia, sólo una minoría de las mujeres con este padecimiento cursa con galactorrea.<sup>5,7</sup> 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. 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.<sup>5,7,8</sup>

La evaluación bioquímica inicial debe incluir, 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*). La asociación de acromegalia tanto con pólipos adenomatosos como con cáncer de colon parece ser real, si bien el riesgo no es muy grande.<sup>3,9,10</sup> La recomendación actual es la realización de colonoscopia dentro del año del diagnóstico de la acromegalia, particularmente en pacientes mayores de 50 años o que poseen algún otro factor de riesgo para desarrollar cáncer de colon. Posteriormente, las colonoscopias de seguimiento estarán dictadas por los hallazgos del estudio basal y por el nivel de control bioquímico que se haya alcanzado. Ante la persistencia de actividad bioquímica, se recomienda realizar estudio endoscópico cada 2 ó 3 años. 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. 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*).

**Cuadro I.** Evaluación del paciente con acromegalia.

	Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Hormonales: TSH, T4 libre, cortisol matutino, LH, FSH, PRL, testosterona o estradiol</li> </ul>
Obligatoria	Gabinete	Electrocardiograma Tele-radiografía de tórax Ecocardiograma Colonoscopia basal
Recomendable		Polisomnografía
Pacientes seleccionados		USG vesícula y vías biliares (uso de octreótido)

La secreción de GH es pulsátil y por lo tanto las mediciones aleatorias de esta hormona no son adecuadas para hacer el diagnóstico.<sup>11,12</sup> La medición de IGF-I, previa extracción de sus proteínas de unión, es el mejor estudio de escrutinio ya que, además de reflejar la secreción de GH en 24 horas, requiere de una sola muestra en ayunas y posee un costo razonable.<sup>13-15</sup> Los niveles de este péptido dependiente de GH varían de acuerdo a edad y género y se requieren de datos normativos en cada laboratorio para poder interpretar los resultados de manera adecuada.<sup>13-15</sup> 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 cuidado.<sup>13-15</sup> Una IGF-1 elevada, ajustada para edad y género, debe de repetirse 2 ó 3 semanas después, ya que los niveles pueden variar hasta un 30%<sup>13-15</sup> (Figura 1).

Si bien en algunos centros especializados se considera un nivel elevado de IGF-1 como evidencia bioquímica suficiente de hipersomatotropinemia, consideramos que es necesario realizar la determinación de GH suprimida por carga de glucosa como prueba confirmatoria.<sup>16</sup> Lo anterior no solamente permite el diagnóstico (o la exclusión del mismo) en casos con niveles limítrofes de IGF-1, sino que también reconoce las limitaciones que los ensayos de IGF-1 y de GH tienen a causa de la disponibilidad comercial irrestricta y la falta tanto de un número apropiado de controles como de estándares biológicos adecuados.<sup>15,17</sup> 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).<sup>11</sup> Los RIAs de GH, con límites de detección de aproximadamente 1 ng/mL, son cada vez menos usados, por lo que establecer un

valor de corte para supresión con glucosa usando esta metodología resulta anacrónico. Con los ensayos ultrasensibles, el nivel de supresión de GH por glucosa varía considerablemente, dependiendo del autor y del método utilizado.<sup>11</sup> 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.<sup>18</sup> Por otro lado, Freda et al reportan resultados con métodos quimioluminiscentes e inmunoenzimáticos y sugieren una supresión de alrededor de 0.14 ng/mL.<sup>19</sup> Ante esta controversia, en el Consenso se propuso un nivel de supresión de GH por glucosa cuando se usan ensayos ultrasensibles de menos de 0.5 ng/mL, si bien se enfatiza el carácter polémico de este punto.

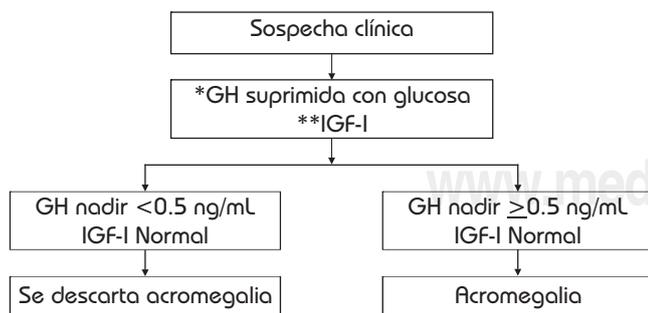
Un pequeño porcentaje de pacientes con acromegalia (menos del 4%) logra suprimir GH a niveles considerablemente menores de 1 ng/mL, en presencia de IGF-I elevada y de tumor hipofisario en estudios de imagen.<sup>5,20</sup> Los pacientes con esta condición no difieren clínicamente de aquellos con franca hipersomatotropinemia.<sup>5,20</sup>

En los pacientes con diabetes conocida, no se debe administrar carga de glucosa cuando la glucemia 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.

## PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

Las complicaciones vasculares, tanto las cardiovasculares como las cerebrovasculares, son las responsables de la elevada mortalidad de la acromegalia.<sup>8</sup> 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 *per se* está asociada a una mayor mortalidad cardiovascular.

La hipertensión arterial en la acromegalia es multifactorial y su manejo debe basarse en las características clínicas de cada paciente para elegir el régimen antihipertensivo.<sup>8,21</sup> La meta del tratamiento antihipertensivo en el paciente acromegálico es la misma que en sujetos sin acromegalia (120/80 mmHg). La realización anual de ecocardiograma en pacientes con acromegalia activa, reco-



\* Medida con ensayo ultrasensible.

\*\* 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.

mendada en el Consenso anterior, se cuestiona, recomendándose ahora la individualización de cada caso. Se concluye lo mismo en cuanto a los estudios orientados a descartar enfermedad coronaria tales como la prueba de esfuerzo, la centellografía con talio/dipiridamol, el ecocardiograma con dobutamina y la angiografía coronaria.

La prevención y tratamiento de complicaciones metabólicas (diabetes, intolerancia a la glucosa, dislipidemia) 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.<sup>8</sup> En el paciente acromegálico con datos clínicos o ecocardiográficos de insuficiencia cardíaca se recomienda usar las glitazonas cautelosamente. 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 deseables de LDL-C son menores de 100 mg/dL, de HDL-C mayores de 45 mg/dL en hombres y mayores de 55 mg/dL, y de triglicéridos menores de 150 mg/dL.<sup>22</sup>

## TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la acromegalia siguen siendo los mismos que en nuestro primer Consenso:

- 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.

Las indicaciones de cirugía descompresiva de emergencia son el síndrome quiasmático rápidamente progresivo y los raros casos de apoplejía hipofisaria; en casos de grandes tumores invasores que producen hipertensión endocraneana, la instalación de válvulas de derivación es de suma importancia, independientemente de la resección del adenoma. La experiencia de los últimos años enfatiza cuán multidisciplinario debe ser el manejo de esta enfermedad ya que son pocos los enfermos que logran

controlarse con una sola modalidad de tratamiento, sea ésta quirúrgica, farmacológica o radioterapéutica.

### • Tratamiento quirúrgico

El éxito de la cirugía transesfenoidal depende de varios factores. En primer término está la experiencia del cirujano pues para obtener resultados óptimos, éste debe realizar por lo menos 50 de estos procedimientos al año. El abordaje transcraneal 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.<sup>23</sup> En contraste con la cirugía transesfenoidal, el abordaje transcraneal tiene una mortalidad considerable (hasta del 6% en algunas series).<sup>23</sup> Las complicaciones de la cirugía transesfenoidal tales como la neuroinfección y la rinorrea de líquido cefalorraquídeo por desgarrar de aracnoides ocurren en menos del 2% de los casos.<sup>24,25</sup> 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.<sup>24-26</sup> El hipotiroidismo, el hipocortisolismo y el hipogonadismo centrales se presentan en 5 al 10% de los pacientes operados.<sup>20-26</sup> 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.

En manos de un neurocirujano experimentado, 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.<sup>24-26</sup> Los criterios de curación son cada vez más estrictos pero cada vez mayor también la aceptación de que la acromegalia es probablemente una enfermedad crónica controlable y no necesariamente curable desde un punto de vista biológico absoluto.<sup>27</sup> Lo anterior queda ilustrado en aquellos casos en los que hay discrepancia entre la IGF-1 y GH y particularmente en aquellos en los que la categoría bioquímica cambia durante los primeros dos años de seguimiento.<sup>26</sup> Generalmente, después de la resección exitosa de un somatotropinoma, el descenso en los niveles de GH se observa a las 2 semanas y en los niveles de IGF-1 a las 4 a 6 semanas.<sup>24,25</sup> Sin embargo, uno u otro parámetro puede persistir elevado durante meses.<sup>26</sup> Con base en experiencias nacionales, publicadas en el extranjero, se recomienda realizar la primera evaluación hormonal postoperatoria 3 meses después de la cirugía y no tomar decisiones mayores respecto a tratamientos subsecuentes (p.e. radioterapia o segundas intervenciones) hasta después

de 6 meses.<sup>26</sup> La normalización de los niveles de IGF-1 parece ser el punto de acuerdo para definir curación bioquímica.<sup>14,28</sup> El nivel de supresión de GH por glucosa que define curación y que tiene implícito una baja tasa de recurrencia continua siendo muy polémico. Mientras algunos autores sostienen que, en presencia de un nivel normal de IGF-1, más del 25% de los pacientes con una GH postglucosa mayor de 0.14 ng/mL recurre 1 a 7 años después,<sup>19</sup> otros aseveran que el nivel de supresión de GH por glucosa no influye ni la tasa de recurrencia de la enfermedad ni la morbilidad por acromegalia.<sup>29</sup> De manera que considerar como punto de corte para "curación" bioquímica de acromegalia el nivel de supresión de GH encontrado en sujetos normales no es necesariamente apropiado. Arbitrariamente, definimos como indicativo de buen control bioquímico la consecución de un nivel de IGF-1 hasta 2 SD arriba del promedio para edad y sexo y un nadir de GH postglucosa de alrededor de 0.5 ng/mL.

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 30%.<sup>28</sup> 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. Aun en casos de adenomas grandes e invasores pero con un componente intraselar considerable, la cirugía desmasificadora (no curativa) podría resultar beneficiosa pues la reducción de los niveles de GH aumenta la probabilidad de responder favorablemente tanto al tratamiento farmacológico con análogos de la somatostatina como a la radioterapia en todas sus modalidades.<sup>30</sup>

### • Radioterapia

Un buen número de pacientes, quizás el 40 ó 50%, requiere de alguna forma complementaria de tratamiento además de la cirugía transesfenoidal. La radioterapia está indicada en pacientes con tumores que han recurrido o persistido después del tratamiento quirúrgico y que además tengan resistencia, intolerancia o falta de acceso al recurso del tratamiento farmacológico.<sup>31-33</sup> La indicación más clara es lograr el control del crecimiento del tumor cuando otras medidas no han alcanzado (cirugía) ese objetivo o no están disponibles.

La radioterapia externa convencional se administra durante varias semanas y la dosis total debe ser de 40-54 Gy.<sup>31-33</sup> La otra modalidad terapéutica es la radiocirugía estereotáxica, de la cual en el país se cuenta con 2 centros privados que usan bisturí gamma y un centro del Sector Salud (INNN) que usa un acelerador lineal (Novalis) específicamente diseñado con ese propósito (otros centros tienen la modalidad de acelerador lineal "adaptada"). La

radiocirugía requiere de una delimitación precisa del tumor mediante imágenes computarizadas para minimizar la posibilidad de daño a estructuras adyacentes, especialmente el quiasma óptico; se recomienda que la dosis de exposición a radiación al quiasma sea menor o igual a 8 Gy, lo que disminuye el riesgo de daño visual; también es recomendado que la distancia entre el tumor y el quiasma sea al menos de 3 a 5 mm.<sup>33,34</sup> La radioterapia convencional, por otro lado, puede usarse en tumores que están en contacto directo con el quiasma.

El problema fundamental de la radioterapia es que los niveles de GH e IGF-1 tardan por lo menos 2 años y en ocasiones más de 5 años en descender a límites normales o por lo menos "seguros".<sup>32</sup> Probablemente la efectividad terapéutica a largo plazo de la radiocirugía es semejante a la de la radioterapia convencional, pero el beneficio en términos de control de la hipersecreción de GH parece ocurrir de manera más temprana, si bien esto último también ha sido cuestionado argumentando que en las series que usan radiocirugía poseen un sesgo de selección hacia pacientes con tumores más pequeños.<sup>33,34</sup> La severidad bioquímica de la acromegalia es determinante en el éxito terapéutico de la radioterapia; aquellos pacientes con niveles de GH basal mayores de 10 ng/mL tienen pocas probabilidades de lograr un control bioquímico a largo plazo.<sup>31-34</sup> El tratamiento concomitante con análogos de la somatostatina no altera la efectividad de la radioterapia. Después de 10 años la mayoría de los pacientes muestra evidencia de deficiencia de por lo menos 2 hormonas hipofisarias y requiere del reemplazo correspondiente.<sup>32</sup> En general, se considera que complicaciones tales como la necrosis cerebral y el daño al nervio óptico son poco frecuentes.

### • Tratamiento farmacológico

En muchos pacientes acromegálicos el tratamiento farmacológico es la mejor y única opción para el control de su enfermedad. La experiencia con los nuevos agonistas dopaminérgicos como la cabergolina es mejor a la reportada con bromocriptina (normalización de IGF-1 en el 30 al 50% de los casos).<sup>35,36</sup> Si bien anteriormente se pensaba que los pacientes con tumores co-secretores de GH y PRL tienen mejores probabilidades de responder a cabergolina, en la actualidad se sabe que la respuesta a agonistas dopaminérgicos no tiene relación con los niveles de PRL.<sup>37</sup>

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 (sstr-1 a 5).<sup>38,39</sup>

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.<sup>38,39</sup> El octreótido y el lanreótido son análogos de la somatostatina de larga acción con alta especificidad para los  $ssr-2$  y  $5$ .<sup>38,39</sup> El octreótido 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 la S-14 en la inhibición de la secreción de GH, insulina y glucagón, respectivamente.<sup>38</sup> Muchos estudios han demostrado la utilidad del octreótido subcutáneo (100 a 500  $\mu$ g, 3 veces al día), en el control clínico, bioquímico y tumoral de la acromegalia.

El octreótido-LAR ("long-acting repeatable"), es una preparación que consiste del análogo unido a microesferas de un polímero biodegradable, lo cual permite una liberación bifásica a partir de la administración intramuscular y le confiere una vida media de 28 a 35 días. El octreótido LAR se administra cada 4 semanas a razón de 10 a 40 mg cada vez.<sup>38</sup> Este análogo de depósito fue lanzado en Europa en 1997 y se encuentra disponible en México desde 2003. Su perfil de seguridad es muy parecido al del octreótido subcutáneo al cual ha desplazado casi en su totalidad en lo que a tratamiento de acromegalia se refiere (quizás no tanto en el caso de tumores neuroendocrinos del tracto digestivo). El lanreótido autogel es una preparación del análogo en una base acuosa que permite su administración subcutánea en forma mensual.<sup>39</sup> Este compuesto se usa ampliamente en Europa con resultados similares al octreótido-LAR, sin embargo, aún no está disponible en nuestro país.

La eficacia de los análogos de la somatostatina (SA) en el tratamiento tanto primario como adjunto de la acromegalia ha sido consistentemente demostrada.<sup>40-42</sup> La prueba con octreótido subcutáneo se justifica como prueba de tolerancia mas no predice confiablemente la eventual respuesta a la preparación de depósito. En ambos escenarios, el porcentaje de pacientes que logran disminuir la GH basal a  $< 2.5$  ng/mL varía entre 40 y 70%, mientras que la normalización de IGF-1 se alcanza en aproximadamente 50%; ambos criterios (GH  $> 2.5$  ng/mL y normalización de IGF-1) se logran entre el 30 y 60% de los casos tratados.<sup>40-42</sup> Mientras que los SA inhiben la secreción de GH debido fundamentalmente a su interacción con el  $ssr-2$ , la interacción con el  $ssr-5$  tiene como consecuencia la detención en el ciclo celular y la inducción de apoptosis, lo cual se traduce clínicamente como una reducción en el tamaño tumoral.<sup>39-43</sup> El tratamiento con SA produce una reducción significativa en el tamaño tumoral ( $> 20\%$ ) en aproximadamente 70% de los adenomas productores de

GH.<sup>43</sup> Actualmente se acepta que las indicaciones para tratamiento primario con SA son: a) Macroadenomas invasores con muy poco componente intraselar, b) Contra-indicaciones cardiopulmonares para la anestesia general, c) Ausencia de un neurocirujano con experiencia en hipofisis y d) Preferencia del paciente.<sup>44</sup>

El pegvisomant es un mutante de GH, que impide la dimerización funcional del receptor de GH y por lo tanto, la generación de IGF-I.<sup>45</sup> A la fecha, más de 800 pacientes han sido tratados con esta molécula.<sup>46</sup> 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.<sup>46</sup> No se han reportado efectos secundarios importantes a excepción de la elevación de transaminasas hepáticas en una minoría de pacientes.<sup>46</sup> 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.<sup>45</sup> 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.<sup>45</sup> No obstante lo anterior, en sólo ocho casos tratados con pegvisomant se ha documentado crecimiento tumoral.<sup>45,46</sup> El inconveniente principal del pegvisomant es su elevado costo.

### • 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 hipofisis 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 somatotrópico, 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 inva-

den los senos cavernosos la opción quirúrgica no es en la actualidad la primera elección. Idealmente, estos pacientes deben ser tratados médicamente, de preferencia con SA de depósito como el octreótido LAR (Figuras 2 y 3). No obstante lo anterior, la probabilidad de éxito con SA es considerablemente mayor cuando los niveles basales de GH son menores de 10 ng/mL; de manera que en el caso de macroadenomas invasores con hipersomatotropinemia importante, es prudente recomendar la desmasificación transesfenoidal del componente intraselar, con el objeto de reducir los niveles de GH y aumentar así las posibilidades de éxito con el tratamiento farmacológico. Una situación análoga ocurre con la radioterapia en todas sus modalidades. 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). La radioterapia 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, aun 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 semanas<sup>47,48</sup> (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.

El tratamiento farmacológico combinado deberá de ser evaluado en forma individual. Se ha sugerido recientemente la adición de un agonista dopaminérgico como la cabergolina a la terapia con octreótido, en casos en los que éste ha tenido un éxito parcial o bien ha fracasado, con base en la existencia de heterodimerización de los

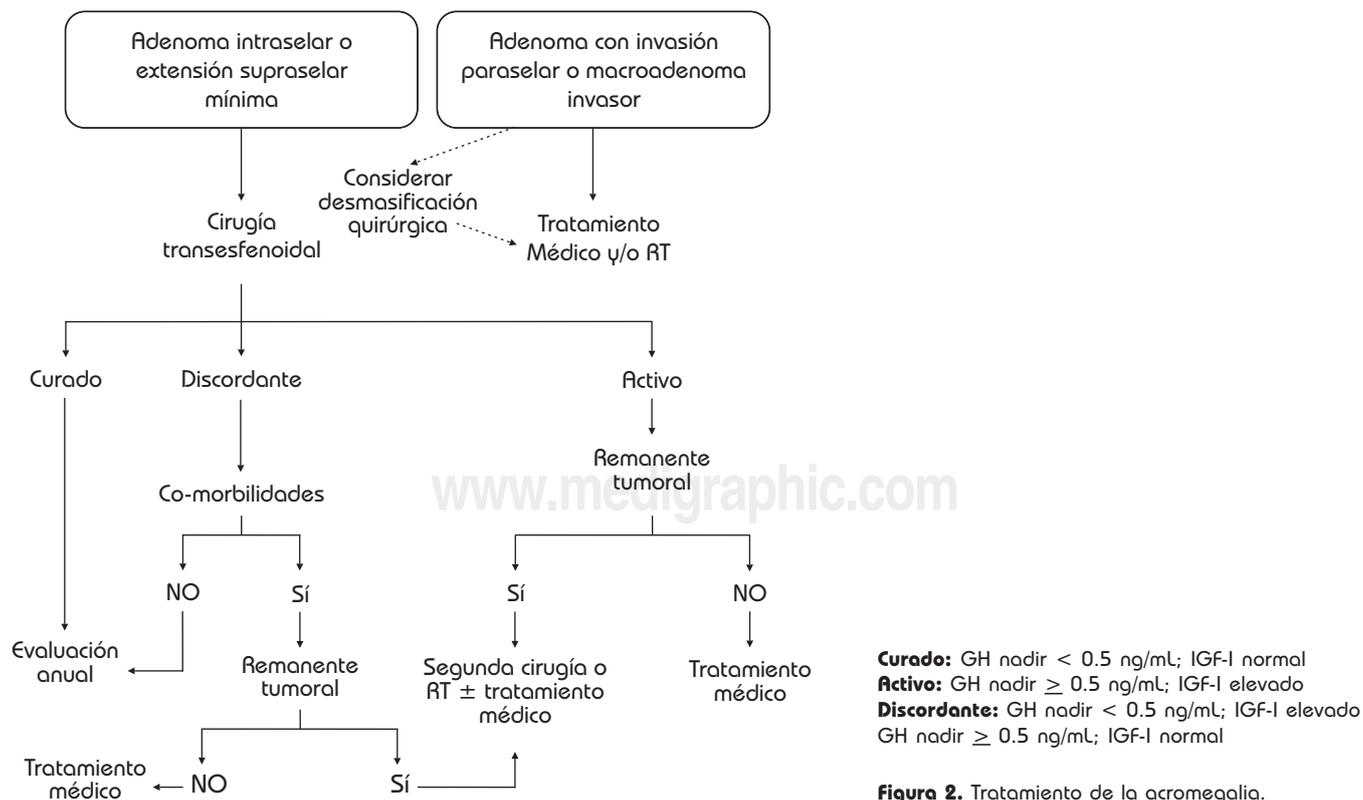
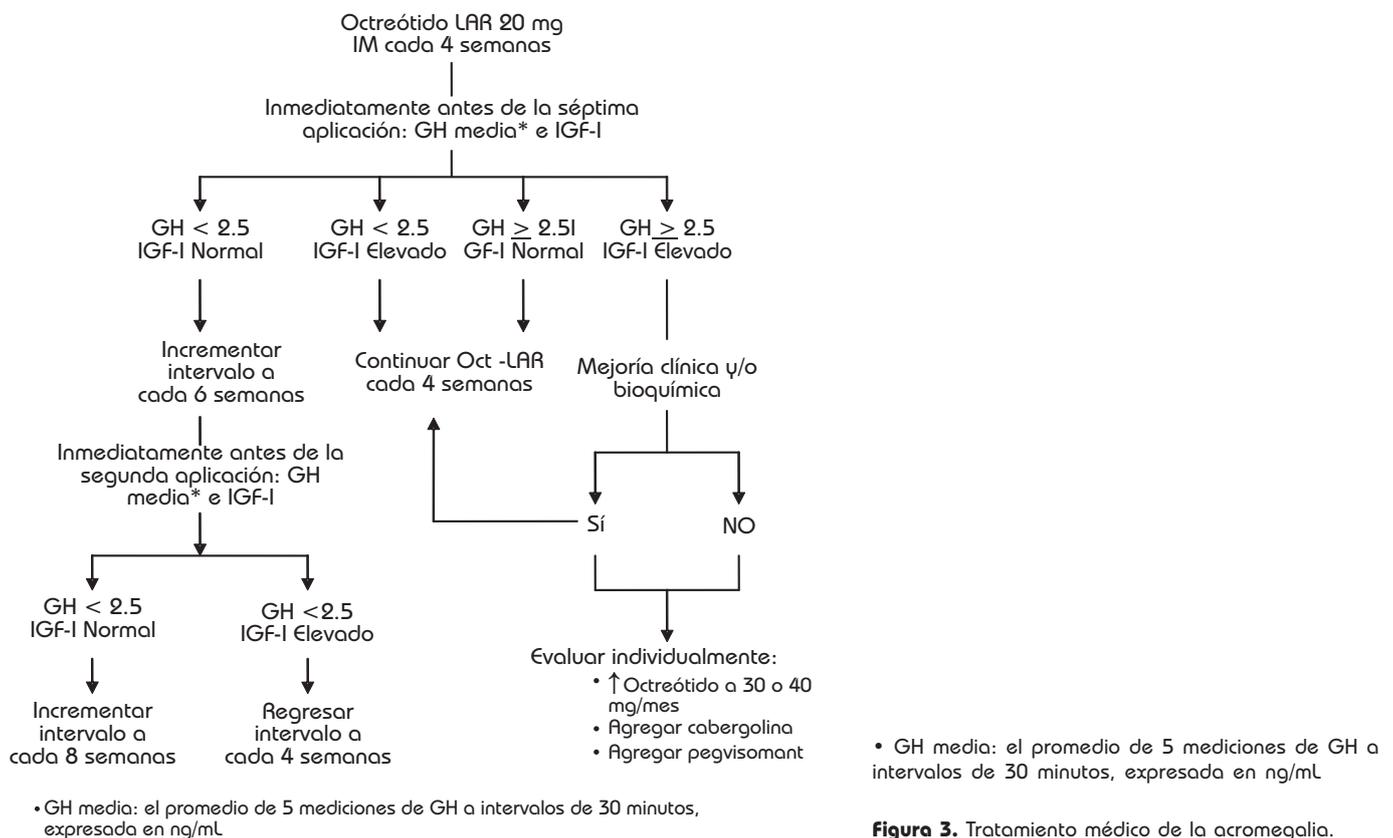


Figura 2. Tratamiento de la acromegalia.



**Figura 3.** Tratamiento médico de la acromegalia.

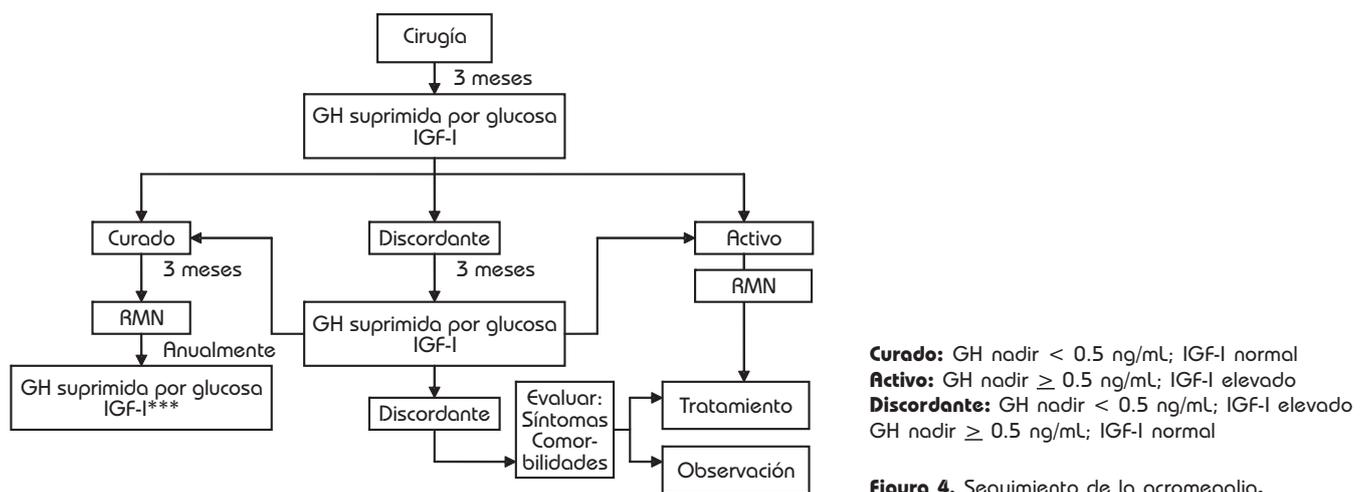
receptores dopaminérgicos y somatostatinérgicos y en experiencias anecdóticas, sin embargo, no existen estudios prospectivos que demuestren su eficacia.<sup>37</sup> Así mismo, se ha intentado combinar octreótido o lanreótido mensual, con pegvisomant semanal, bajo el fundamento biológico de que si se disminuye la cantidad de GH nativa circulante, con la cual compete el pegvisomant el antagonismo a nivel del receptor de GH podría ser más efectivo; en este último caso, parece también haber una ventaja en cuanto a disminución de costos.<sup>49</sup> Nuevamente, la experiencia con este tipo de estrategias es limitada y aún no se publican los resultados del estudio que compara terapia combinada (SA + pegvisomant) contra las dos terapias en forma individual.

### 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,<sup>32</sup> si ha de hacerlo, aunque hay casos bien descritos de retraso hasta de 1 año en la normalización de la IGF-I.<sup>26,27</sup> 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 0.5 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). Los pacientes considerados en remisión, deberán seguirse bioquímicamente (IGF-1 y GH postglucosa) en forma anual durante 5; 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). Es importante enfatizar que los pacientes con actividad bioquímica leve, ya sea elevaciones menores de IGF-1 y/o GH que suprime a < 1 ng/mL pero no alcanza el nadir observado en gente normal, no requieren tratamiento, a menos que exista actividad clínica evidente.

Entre el 10 y el 15% de los pacientes con acromegalia muestran datos bioquímicos discordantes después de la



cirugía, ya sea IGF-1 alta.<sup>26</sup> No sabemos cuál es el significado de estas discrepancias. 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.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29-41.
2. Etxabe 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: 2730-2734.
4. Holdaway I, Rajasoorya R, Gamble G et al. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 667-674.
5. 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; 2: 293-299.
6. Mendoza V, Sosa E, Espinosa de los Monteros AL, Salcedo M, Guinto G, Cheng S, Sandoval C, Mercado M. GSPα mutations in Mexican patients with acromegaly: potential impact on long-term prognosis. *GH & IGF Res* 2005; 15: 28-32.
7. Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 597-614.
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-105.
9. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M et al. Colonoscopic screening and follow up in patients with acromegaly: A multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 84-90.
10. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1351-1356.
11. Bidlingmaier M, Strasburger C. Growth hormone assays: current methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007; 10: 115-119.
12. Sata A, Ho HKY. Growth hormone measurements in the diagnosis and monitoring. *Pituitary* 2007; 10: 165-172.
13. Pearce SR, Shalet SM. IGF-1 measurement in diagnosis and management of acromegaly. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 297-303.
14. Brooke AM, Drake WM. Serum IGF-1 levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* 2007; 10: 173-179.
15. Clemmons DR. IGF-1 assays: Current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007; 10: 121-128.
16. Freda P. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13: 171-184.
17. Barkan A. Defining normalcy of the somatotrophic axis: an attainable goal? *Pituitary* 2007; 10: 135-139.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
  21. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC et al. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001; 4: 239-249.
  22. Aguilar SCA, Gómez PFJ, Lerman GI y cols. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Soc Mex Nutr Endocrinol* 2004; 12: 7-41.
  23. Guinto G, López B, Cohn F y cols. Macroadenomas de hipófisis. Un reto neuroquirúrgico. *Cirugía y Cirujanos* 2003; 71: 350-358.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S et al. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Ronchi CL, Varca V, Giavoli C et al. Long-term evaluation of postoperative acromegalic patients in remission with previous and newly proposed criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1377-1382.
  30. Colao A, Attanasio R, Pivonello R et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 85-92.
  31. Wass J. Radiotherapy in acromegaly: A protagonist's viewpoint. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 128-131.
  32. Barkan A. Radiotherapy in acromegaly: The argument against. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 132-135.
  33. 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.
  34. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM et al. Outcome of gamma-knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: Correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4483-4488.
  35. 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.
  36. 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.
  37. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 209-215.
  38. Freda P. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3013-3018.
  39. Caron PH, Beckers A, Cullen DR et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 99-104.
  40. Cozzi R, Montini M, Attanasio R et al. 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* 2006; 91: 1397-1403.
  41. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR® (Long-Acting Repeatable Octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 859-868.
  42. 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.
  43. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1856-1863.
  44. Sheppard M. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 387-399.
  45. 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.
  46. Stewart PM. Pegvisomant: An advance in clinical efficacy in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: S27-S32.
  47. 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.
  48. 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.
  49. Feenstra J, De Herder WJ, Ten Have SM et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005; 365: 1644-1646.