

Acromegalia: diagnóstico y tratamiento

Acromegaly: diagnosis and treatment

Dra.C. Olga Lidia Pereira Despaigne,^I MsC. Maricela Silvia Palay Despaigne^{II} y MsC. Argenis Rodríguez Cascaret^{III}

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Hospital Oncológico Docente Provincial "Conrado Benítez García", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

La acromegalia es una enfermedad crónica multisistémica, de baja prevalencia, cuyo diagnóstico y tratamiento deben adecuarse a las realidades actuales. No obstante, continúa siendo una enfermedad subdiagnosticada, que evoluciona con una elevada tasa de mortalidad, generalmente por causas cardiovasculares y cerebrovasculares, lo cual reduce la esperanza de vida de la persona que la padece. En el presente artículo se describen las formas de presentación del hipersomatotropismo, los métodos de diagnóstico y las modalidades terapéuticas, que incluyen la quirúrgica, la farmacológica y la radioterapia.

Palabras clave: acromegalia, hipersomatotropismo, diagnóstico hormonal.

ABSTRACT

Acromegaly is a multisystem chronic disease, of low prevalence which diagnosis and treatment should be adapted to the current realities. Nevertheless, it continues being an underdiagnosed disease with a clinical course of high mortality rate, generally due to cardiovascular and cerebrovascular causes, which reduce the life expectancy of the person suffering it. In this work, the forms of presentation of hypersomatotropism, the methods of diagnosis and the therapeutic modalities are described, that include the surgical one, the pharmacological one and the radiotherapy.

Key words: acromegaly, hypersomatotropism, hormonal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Los niveles elevados de hormona somatotropina (GH, del inglés *growth hormone*) en forma crónica, y con la pérdida del ritmo circadiano, establece un cuadro clínico característico denominado hipersomatotropismo, con manifestaciones clínicas bien definidas que dependen del momento en que se inicie la hiperfunción según la edad del afectado.

Si dicha elevación ocurre en la niñez o adolescencia temprana, cuando aún existe

cartílago de crecimiento funcionalmente activo, se conoce como gigantismo; pero si la hiperfunción de GH se presenta en la edad adulta, cuando ya está cerrado el cartílago de crecimiento, ocasiona el cuadro conocido por acromegalia.

Un tercer estado intermedio entre ambos se puede manifestar en los jóvenes con edades próximas al cierre de los cartílagos de crecimiento; entonces los afectados con esta variante clínica muestran signos de las 2 entidades y se denomina gigantismo acromegaloideo.

Esta entidad clínica puede presentarse en los diferentes grupos raciales y en ambos sexos; la edad media del diagnóstico se sitúa entre los 40 y 50 años, habitualmente, luego de que el paciente ha transcurrido por un periodo de escasos síntomas.

Los afectados tienen limitada su expectativa de vida y presentan cifras de mortalidad elevadas, entre 2 y 4 veces por encima de la población general, en dependencia de los niveles plasmáticos elevados de hormona de crecimiento y del factor de crecimiento similar a insulina de tipo I (IGF-I, siglas del inglés *Insulin like growth factor-I*).

La causa principal de acromegalia es un adenoma hipofisario productor de GH; menos de 5 % de los casos ocurre en forma hereditaria y el gigantismo es raro.

DESARROLLO

Los síntomas y signos de hiperfunción somatotropa son característicos, con predominio de las manifestaciones somáticas con crecimiento acral, prominencias de arcos superciliares, nariz ensanchada, macroglosia, lóbulos abultados, prognatismo con inversión de la oclusión dentaria, engrosamiento de la piel con aumento de los pliegues cutáneos, acantosis e hiperhidrosis, aumento del grosor y tamaño de las manos y los pies.^{1,2}

Igualmente, el enfermo refiere cansancio con facilidad y presenta dolores osteomioarticulares difusos, en ocasiones concomitantes con cierta limitación de los movimientos articulares, artropatías, síndrome del túnel del carpo, miopatía proximal y osteopenia.

Generalmente, los pacientes atribuyen síntomas como la fatiga, las artralgias y el acrocrecimiento, al envejecimiento normal, lo cual da lugar a un retraso en el diagnóstico de 8 a 10 años.³

Aparecen alteraciones menstruales en la mujer, impotencia en el hombre, disminución de la libido, apnea del sueño, bocio y alteraciones en los campos visuales. Una gran proporción de estos pacientes padece depresión debido no solamente a su apariencia física, sino también a la fatiga que limita considerablemente su desempeño en el trabajo y en la realización de actividades cotidianas. La presencia de apnea del sueño, con la consecuente somnolencia diurna, contribuye también a la fatiga crónica y a la depresión de estas personas.³

Las morbilidades asociadas más notorias son la diabetes mellitus o intolerancia a carbohidratos y la hipertensión arterial, con alteraciones ecocardiográficas en la mayoría de los casos, que revelan crecimiento ventricular izquierdo y, en casos extremos, cardiomiopatía acromegálica, disfunción diastólica y disminución en la fracción de eyección.⁴

Si bien en cerca de 40 % de los casos se detecta hiperprolactinemia, solo una minoría de las mujeres con este padecimiento evoluciona a galactorrea.⁵ 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 mamosomatotropos.

Entre 30 y 40 % de los pacientes con acromegalia presenta datos clínicos y bioquímicos de hipogonadismo, debido tanto a la interferencia de la masa tumoral con la función de los gonadotropos, como a los efectos propios de la hipersomatotropinemia sobre la función gonadal.^{5,6} La relación de acromegalia tanto con pólipos adenomatosos como con cáncer de colon, es real.^{7,8}

En las manifestaciones compresivas locales (producidas por el adenoma) lo más frecuente es la afectación de la vía óptica con una cuadrantanopsia o hemianopsia bitemporal. Con menor frecuencia, la expansión hacia abajo produce rinorrea y toma de los pares craneales tercero, cuarto y sexto. La cefalea constituye otro hecho local destacable, más común en la acromegalia que en el resto de los tumores hipofisarios; sin embargo, la insuficiencia adenohipofisaria por compresión tumoral no es habitual.²

Patogenia

La función hipofisaria normal está sometida a un estrecho control hipotalámico y de retroalimentación negativa que comprende la propia GH, el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 y las hormonas hipotalámicas: la hormona liberadora de GH, que potencia la secreción de GH y su transcripción genética, y la somatostatina, que inhibe su secreción y tiene escaso efectos en su síntesis.

Así, la acromegalia es causada en 98 % de los casos por un tumor secretor de GH, localizado en la hipófisis, mientras que las causas extrahipofisarias son muy raras.

No obstante, la causa de estos tumores hipofisarios aún es, en gran parte, desconocida y continúa siendo objeto de estudio.⁴ En teoría podrían tener los siguientes orígenes: a) un defecto primario de la célula somatotropa hipofisaria, b) alteraciones en el control hipotalámico de la secreción de GH, o c) una combinación de ambos episodios, donde un defecto intrínseco de la célula somatotropa inicia el proceso tumoral inducido por factores paracrinos y endocrinos que regulan la secreción hormonal y el crecimiento celular.

Causas de la acromegalia

- Exceso de secreción de GH (98 %)
 - 1) Tumores hipofisarios
 - Adenoma productor de GH (60 %)
 - Adenoma mixto GH y prolactina (20-25 %)
 - Otros: adenoma plurihormonal
 - Adenoma acidófilo de células embrionarias
 - Adenoma plurihormonal
 - 2) Tumores hipofisarios ectópicos (seno esfenoidal o espacio parafaríngeo)
 - 3) Tumores extrahipofisarios (páncreas, ovario, mama y pulmón)

- Exceso de producción de hormona liberadora de la hormona del crecimiento (menos de 1 %)

1) Tumor hipotalámico, hamartoma y coristoma

2) Tumor extrahipotalámico

- Tumor carcinoide
- Tumor de islotes pancreáticos
- Carcinoma medular del tiroides
- Otros: feocromocitoma, carcinoma de células pequeñas del pulmón, adenoma adrenal, carcinoma endometrial y de mama

3) Síndromes hereditarios en la acromegalia

- Síndrome de McCune-Albright
- Neoplasia endocrina múltiple de tipo I
- Acromegalia familiar
- Síndrome de Carney

Diagnóstico de la acromegalia

- Diagnóstico hormonal

1. GH sérica basal: tiene poco valor diagnóstico, pues no se diferencia entre los sujetos normales y pacientes con acromegalia. Las cifras superiores a 50 ng/mL establecen el diagnóstico.

2. IGF-1 sérica (somatomedina C): se considera una de las pruebas más importantes en el estudio de la acromegalia, por la constancia de sus concentraciones plasmáticas, frente a la variabilidad de la hormona de crecimiento, donde es suficiente una determinación basal, sin necesidad de practicar estímulos ni supresiones. Se recomienda tener valores propios, ajustados por edad y sexo para cada laboratorio.

Entre sus inconvenientes están que puede presentar variaciones por no ser un producto directamente segregado por el tumor; puede aparecer elevada en sujetos normales, durante la pubertad y el embarazo, y estar disminuida en hepatopatías, diabetes mellitus mal controlada, hipotiroidismo y malnutrición; por lo que en pacientes con estas condiciones hay que interpretar los resultados con cuidado.¹

3. Prueba de sobrecarga de glucosa con determinación de GH: la prueba más confiable es la respuesta de GH a la glucosa oral. En personas normales se reduce la GH plasmática por debajo de 2 mcg/L (4 ng/mL); sin embargo, en los pacientes acromegálicos no disminuye la GH sérica, y en 85-90 % no se detiene la segregación GH; existe una elevación paradójica en 10-15 %.⁹

Si bien en algunos centros especializados se considera un nivel elevado de IGF-1 como evidencia bioquímica suficiente de hipersomatotropinemia, se considera que es necesario realizar la determinación de GH suprimida por carga de glucosa como prueba confirmatoria. Lo anterior no solamente permite el diagnóstico (o la exclusión de este) 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.^{10,11} 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, inmunorradiométricos o inmunoenzimáticos).

4. En los pacientes con diabetes conocida, no se debe administrar carga de glucosa cuando la glucemia es mayor de 140 mg/dL, puesto que se esperaría una completa supresión de GH con hiperglucemias de esta magnitud.
5. GH en líquido cefalorraquídeo: se utiliza como índice de expansión supraselar del tumor.
6. Otras determinaciones hormonales: cortisol, hormona estimulante de la tiroides, hormonas luteinizante y la hormona folículo estimulante, estradiol y testosterona.
7. Otros hallazgos bioquímicos
 - Glucemia: hiperglucemia
 - Lipidograma: hipertrigliceridemia y elevación de ácidos grasos libres en plasma
 - Calcio urinario: hipercalciuria
 - Fosfatemia: elevada

- Diagnóstico de localización y extensión

1. Resonancia magnética nuclear o tomografía axial computarizada de hipófisis: permite la caracterización del tumor (tamaño del adenoma, extensión y relación con las estructuras vecinas).
2. Campimetría y perimetría: señala la afectación del quiasma, sobre todo en macroadenomas.
3. Tomografía computarizada toracoabdominal: permite el estudio radiográfico de pulmón y páncreas en busca de tumor ectópico secretor de hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH).
4. Endoscopia digestiva: si se sospecha de un tumor ectópico productor de GHRH.
5. Colonoscopia hasta el año de establecido el diagnóstico de acromegalia, particularmente en pacientes mayores de 50 años, o que poseen algún otro factor de riesgo para desarrollar cáncer de colon. Posteriormente, según los hallazgos del estudio basal y la persistencia de actividad bioquímica, se recomienda realizar un estudio endoscópico cada 2 o 3 años.⁸
6. Ecografía de hígado y vías biliares: se realiza en los pacientes en quienes se planea aplicar tratamiento médico con octreótido, por la posibilidad del desarrollo subsecuente de litiasis biliar.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

En el tratamiento de los pacientes con acromegalia, la estrategia consiste en tratar la masa hipofisaria, suprimir la hipersecreción de GH y de IGF-I, y prevenir las secuelas clínicas crónicas del hipersomatotropismo. Conservando la función normal de la adenohipófisis, la terapéutica puede ser: neuroquirúrgica, medicamentosa y radioterapia.

Tratamiento neuroquirúrgico

La intervención quirúrgica descompresiva de emergencia se indica ante pacientes con síndrome quiasmático rápidamente progresivo y, raramente, en aquellos con apoplejía hipofisaria. En casos de grandes tumores invasores que producen hipertensión

endocraneana, resulta de suma importancia la inserción de válvulas de derivación, independientemente de la resección del adenoma. La experiencia de los últimos años enfatiza cuán multidisciplinario debe ser el control de esta enfermedad, pues son pocos los afectados que logran ser controlados con una sola modalidad de tratamiento, sea esta quirúrgica, farmacológica o radioterapéutica.

En la acromegalia el tratamiento neuroquirúrgico es el de elección, siempre que se demuestre la existencia del tumor y no existan contraindicaciones.

- Procedimiento quirúrgico: adenomectomía por microcirugía transesfenoidal (translabial o transnasal).

En tumores invasivos con marcado crecimiento supraselar, se puede requerir el acceso transcraneal.⁹

Las vías para extirpar la lesión tumoral pueden ser la translabial o la transnasal, que es menos invasiva. El tamaño del tumor es proporcional con la frecuencia de las complicaciones. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con tumores menores de 10 mm de diámetro.⁹

La vía de acceso transcraneal se utiliza en presencia de tumores grandes e invasores, 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. En contraste, con la intervención transesfenoidal el acceso transcraneal tiene una mortalidad considerable (hasta de 6 % en algunas series).¹⁰

Asimismo, las complicaciones de la operación transesfenoidal, como la neuroinfección y la rinorrea de líquido cefalorraquídeo por desgarramiento de aracnoides, ocurren en menos de 2 % de los casos. La diabetes insípida transitoria es, sin dudas, la insuficiencia hormonal más común (hasta 20 % en algunas series), aunque la carencia permanente de hormona antidiurética se produce en menos de 5 % de los casos. El hipotiroidismo, el hipocortisolismo y el hipogonadismo centrales, se presentan en 5 a 10 % de los pacientes operados.^{11,12}

Resulta importante tener en cuenta la aparición de datos clínicos o evidencia bioquímica de hipopituitarismo, particularmente de hipocortisolismo e hipotiroidismo, puesto que el retraso en el reemplazo hormonal adecuado, puede poner en peligro la vida.

En manos de un neurocirujano experimentado, la intervención transesfenoidal logra la curación bioquímica en aproximadamente 80 % de los microadenomas y de los macroadenomas pequeños confinados a la silla turca, pero en menos de 50 % de los macroadenomas extraselares, particularmente cuando hay invasión en los senos cavernosos.¹³

Los criterios de curación son cada vez más estrictos, pero cada vez es mayor también la aceptación de que la acromegalia es probablemente una enfermedad crónica controlable y no necesariamente curable desde el punto de vista biológico.¹²

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. Sin embargo, uno u otro parámetro puede persistir elevado durante meses. Sobre la base de experiencias publicadas en el extranjero, se recomienda realizar la primera evaluación hormonal posoperatoria 3 meses después del procedimiento

quirúrgico, y no tomar decisiones mayores respecto a tratamientos subsecuentes (por ejemplo: radioterapia o segundas intervenciones) hasta después de 6 meses. La normalización de los niveles de IGF-1 parece ser el punto de acuerdo para definir la curación con el empleo de sustancias bioquímicas.^{14,15}

Se considera que la tasa de recurrencia de la enfermedad es de 12 % a 10 años y se sabe que las segundas intervenciones tienen una posibilidad de éxito considerablemente menor a 30 %. A pesar de todo lo anterior, la operación transesfenoidal es la mejor opción terapéutica en caso de acromegalia y la única que ofrece la posibilidad de curación sin necesidad de medicamentos a largo plazo.¹⁶

Tratamiento medicamentoso

Se indica en:

- Pacientes con contraindicación para la operación.
- Fallos del tratamiento quirúrgico.
- Tumores invasivos, en los que se requiere combinar terapias.
- Espera del efecto de la radioterapia.
- Previo a la intervención, para mejorar el resultado quirúrgico.

A) Agonista de dopamina

- Cabergolina: 1 mg-4 mg/semana oral.^{17,18} Reacciones secundarias: mareos, cefaleas, trastornos gastrointestinales.

B) Análogos de la somatostatina¹⁹⁻²²

- Octreotida: 50 a 200 mcg subcutáneos (SC) 3 veces al día. Reacciones secundarias: náuseas, heces acólicas, litiasis biliar, hiperglucemia.
- Octreotida LAR[®]: 10 a 40 mg intramuscular (IM), mensualmente. Reacciones secundarias: heces acólicas, litiasis biliar.^{21,22}
- Lanreotida: 60 a 120 mg IM, cada 15 días. Reacciones secundarias: litiasis biliar, heces acólicas.
- Lanreotida autogel: 60 a 120 mg IM, mensualmente. Reacciones secundarias: litiasis biliar, heces acólicas.²⁰

C) Antagonista de la GH

- Pegvisomant: 10 a 40 mg SC/día. Reacciones secundarias: cefalea, fatiga, elevación de enzimas hepáticas.

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 lo notificado con la bromocriptina (normalización de IGF-I en 30 a 50 % de los casos). Anteriormente se pensaba que los pacientes con tumores co-secretores de GH y prolactina (PRL), tenían mejores probabilidades de responder a la cabergolina; hoy se conoce que la respuesta a los agonistas dopaminérgicos no tiene relación con los niveles de PRL.^{17,18}

La somatostatina es un péptido que se sintetiza y secreta en varios tejidos dentro y fuera del sistema nervioso central, que hormonalmente es considerado como el "inhibidor universal". Existen 2 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).

El receptor somatostatinérgico pertenece a la familia de receptores heptahélicos asociados a proteínas G, en este caso Gi, por lo que su activación produce inhibición de la adenilato ciclasa y, por lo tanto, disminución en la generación de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico.^{19,20}

Por otra parte, la octreotida y la lanreotida son análogos de la somatostatina de larga acción con alta especificidad para los sstr-2 y 5. La octreotida 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. Muchos estudios han demostrado la utilidad de la octreotida subcutánea (50 a 200 mcg, 3 veces al día), en el control clínico, bioquímico y tumoral de la acromegalia.^{19,20}

La octreotida-LAR (del inglés *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. Se administra cada 4 semanas a razón de 10 a 40 mg cada vez.²⁰ Este análogo de depósito fue lanzado en Europa en 1997. Su perfil de seguridad es muy parecido al de la octreotida subcutánea, a la 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).

Asimismo, la lanreotida autogel es una preparación del análogo en una base acuosa que permite su administración subcutánea en forma mensual. Dicho compuesto se usa ampliamente en Europa con resultados similares a la octreotida-LAR.²⁰

La eficacia de los análogos de la somatostatina (SA) en el tratamiento tanto primario como adjunto de la acromegalia ha sido consistentemente demostrada. La prueba con octreotida subcutánea se justifica como prueba de tolerancia, mas no predice confiablemente la eventual respuesta a la preparación de depósito, mientras que los SA inhiben la secreción de GH debido fundamentalmente a su interacción con el sstr-2, la interacción con el sstr-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. El tratamiento con SA produce una reducción significativa en el tamaño tumoral (> 20 %) en aproximadamente 70% de los adenomas productores de GH.^{21,22}

Actualmente se acepta que las indicaciones para tratamiento primario con SA son:²³

- a) Macroadenomas invasores con muy poco componente intraselar
- b) Contraindicaciones cardiopulmonares para la anestesia general
- c) Ausencia de un neurocirujano con experiencia en hipófisis
- d) Preferencia del paciente

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. Hasta la fecha, más de 800 pacientes han sido tratados con esta molécula.²⁴

Entre 95 y 100 % de los pacientes tratados con pegvisomant logran normalizar sus concentraciones de IGF-I y mejoran clínicamente en forma sustancial. No se han registrado efectos secundarios importantes, a excepción de la elevación de transaminasas hepáticas en una minoría de los pacientes.²⁵

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.²⁴

Bajo el mismo esquema, lo anterior lleva a un riesgo, al menos teórico, de que los somatotropos tumorales, al ser 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. No obstante, en solo 8 casos tratados con pegvisomant se ha documentado crecimiento tumoral.²⁴

Radioterapia hipofisaria

Indicada en pacientes con tumores invasivos en los que mediante la intervención quirúrgica solamente se ha podido extraer una porción de estos y el remanente está separado al menos 5 mm del quiasma óptico.

Dosis de radiación: 4 000- 5 000 rad (40 – 50 Gray), administrados durante 5-6 semanas de tratamiento sin exceder los 180 rad diarios, 5 días a la semana.¹²

- Ventajas y desventajas de los diferentes tipos de radioterapia

1-Cobaltoterapia convencional

Ventajas: se puede indicar cuando el tumor esta cerca del quiasma óptico.

Desventaja: son necesarias 25 a 30 sesiones. Remisión lenta en años.

2-Rayos protónicos

Ventajas: sesión única o fraccionada.

Desventajas: poca disponibilidad. El tumor debe estar a más de 5 mm del quiasma. No más datos de remisión.

3- Acelerador lineal

Ventajas: sesión única o fraccionada.

Desventajas: las mismas que el anterior.

4- Bisturí gamma

Ventajas: sesión única o fraccionada. Remisión temprana.

Desventajas: las mismas que el anterior.

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 tratamiento farmacológico. La indicación más clara es lograr el control del crecimiento del tumor cuando otras medidas no han alcanzado (intervención quirúrgica) 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.²⁵

De igual modo, la otra modalidad terapéutica es la radiocirugía estereotáxica (bisturí gamma y acelerador lineal). 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. La radioterapia convencional, por otro lado, puede usarse en tumores que están en contacto directo con el quiasma.²⁶

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". 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, al argumentar que en las series que usan radiocirugía poseen un sesgo de selección hacia pacientes con tumores más pequeños. La gravedad 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.^{26,27}

El tratamiento asociado a 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.²⁸ En general, se considera que las complicaciones como necrosis cerebral y daño al nervio óptico son poco frecuentes.

Tratamiento psicológico

Las deformidades producidas por la acromegalia dan lugar con frecuencia a que los pacientes tengan desajustes emocionales o trastornos psíquicos más graves, que pueden ser atendidos por su médico y si fuese necesario se debe consultar al psicólogo o psiquiatra.

- Atención de las complicaciones

Las complicaciones vasculares, tanto las cardiovasculares como las cerebrovasculares, son las causantes de la elevada mortalidad de la acromegalia. 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 (quirúrgico, radioterapia o medicamentoso) tienen el potencial de provocar deficiencia de GH, ya sea en forma aislada o como parte de un panhipopituitarismo, y están asociadas a una mayor mortalidad cardiovascular.²⁹

La hipertensión arterial en la acromegalia es multifactorial y su control debe basarse en las características clínicas de cada paciente para elegir el régimen antihipertensivo.³⁰ La meta del tratamiento antihipertensivo en el paciente acromegálico es la misma que en sujetos sin acromegalia (120/80 mm de Hg). La realización anual de ecocardiograma en pacientes con acromegalia activa, es individual en cada caso. Se puede realizar prueba de esfuerzo, ecocardiograma y angiografía coronaria para descartar la presencia de enfermedad coronaria.

La prevención y el 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, aunque en ocasiones requieren de secretagogos de insulina (generalmente, glibenclamida o glibepirida) 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 posprandiales, similares a las deseadas en los diabéticos sin acromegalia.

Los mismos principios anteriores se aplican al control de los lípidos en el paciente acromegálico, aunque se debe recordar que el hecho de ser acromegálico ya constituye 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.^{29,30}

- Criterios de curación

- Concentración plasmática de GH e IGF-I normales
- Ausencia de tumor en la resonancia magnética nuclear (RMN)

Seguimiento de pacientes con acromegalia

Se desconoce cuál es el momento ideal para evaluar bioquímicamente a los pacientes después de la operación transesfenoidal. Se considera que 3 meses después del procedimiento es tiempo suficiente para que el eje somatotrópico se normalice, si ha de hacerlo, aunque hay casos bien descritos de retraso hasta de 1 año en la normalización de la IGF-I.³³⁻³⁴ Así, 3 meses después del procedimiento quirúrgico se recomienda 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 intervención se realiza RMN para constatar la ausencia de remanente tumoral.

Los pacientes con remisión, deben ser seguidos bioquímicamente (IGF-1 y GH posglucosa) en forma anual durante 5 años; no es necesario realizar RMN seriadas, a menos de que existan datos clínicos de compresión quiasmática o los estudios bioquímicos revelen nuevamente actividad hormonal.

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 intervención o a las alternativas terapéuticas antes descritas, sea radioterapia o tratamiento médico.^{1,8}

Resulta 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 personas normales, no requieren tratamiento, a menos que exista actividad clínica evidente.³¹⁻³³

Entre 10 y 15 % de los pacientes con acromegalia muestran datos bioquímicos discordantes después del tratamiento quirúrgico, ya sea IGF-1 alta. No se sabe cuál es el significado de estas discrepancias. En estos casos se recomienda observar al paciente y revalorar el caso bioquímicamente 6 meses después, particularmente cuando la persona está asintomática y no hay evidencia de tumor en la RMN. Si en esta segunda evaluación bioquímica se demuestra actividad de la enfermedad, se deberá tratar al sujeto como se menciona en el párrafo anterior. Asimismo, si la discordancia bioquímica persiste y el paciente muestra síntomas o morbilidades asociadas, también debe recomendarse tratamiento.

Por otra parte, si la discordancia persiste, pero la persona continúa asintomática y no hay morbilidades asociadas agregadas, se recomienda observar la evolución del paciente. Es importante evaluar la función adenohipofisaria, por lo menos anualmente, y sustituir las deficiencias en forma oportuna.

CONCLUSIONES

La acromegalia es una enfermedad incapacitante y desfigurante, con morbilidad y mortalidad elevadas si no se trata adecuadamente a la persona afectada. En esta entidad clínica se manifiesta por el incremento de la secreción de GH, cuyo control dinámico es anormal. La secreción permanece intermitente y los efectos deletéreos de esta hipersecreción se deben a cantidades excesivas de IGF-I. Por ello, los objetivos de la terapéutica son: eliminación o destrucción del tumor hipofisario, reversión de la hipersecreción de GH y mantenimiento de la función hipofisaria anterior y posterior.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bidlingmaier M, Strasburger C. Growth hormone assays: current methodologies and their limitations. *Pituitary*. 2007; 10(2): 115-9.
2. Sata A, Ho KK. Growth hormone measurements in the diagnosis and monitoring. *Pituitary*. 2007; 10(2): 165-72.
3. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992; 21(3): 597-614.
4. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombarda G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 2004; 25(1): 102-5.
5. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernández I, et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically-discordant disease. *Horm Res*. 2004; 62(6): 293-9.
6. Mendoza V, Sosa E, Espinosa de los Monteros AL, Salcedo M, Guinto G, Cheng S, et al. GSPalpha mutations in Mexican patients with acromegaly: potential impact on long-term prognosis. *Growth Horm IGF Res*. 2005; 15(1): 28-32.
7. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(1): 84-90.
8. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4): 1351-6.
9. Barkan A. Defining normalcy of the somatotrophic axis: an attainable goal? *Pituitary*. 2007; 10(2): 135-9.
10. Brooke AM, Drake WM. Serum IGF-I levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary*. 2007; 10(2): 173-9.

11. Clemmons DR. IGF-I assays: Current assay methodologies and their limitations. *Pituitary*. 2007; 10(2): 121-8.
12. Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto G, et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(3): 245-9.
13. Guinto Balanzar G, López Félix BE, Cohn Zurita F, Pérez Pérez VH, Nettel Rueda B, Domínguez Cortinas F. Macroadenomas de hipófisis. Un reto neuroquirúrgico. *Cir Ciruj*. 2003; 71: 350-8.
14. Lim EM, Pullan P. 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. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26(2): 41-3.
15. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, van Thiel SW, Schutte PJ, van Dulken H, 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(6): 2789-96.
16. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, 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(1): 85-92.
17. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(2): 374-8.
18. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(2): 209-15.
19. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(7): 3013-8.
20. Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(1): 99-104.
21. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, 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(4): 1397-403.
22. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, 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(6): 2779-86.
23. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(3): 1856-63.

24. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(4): 387-99.
25. Wass JA. Radiotherapy in acromegaly: a protagonists viewpoint. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(2): 128-31.
26. Barkan AL. Radiotherapy in acromegaly: the argument against. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(2): 132-5.
27. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4 year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7): 3105-12.
28. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(8): 4483-8.
29. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001; 4(4): 239-49.
30. Aguilar SCA, Gómez PFJ, Lerman GI, Vázquez Chávez C, Pérez Méndez O, Posadas Romero C. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Soc Mex Nutr Endocrinol*. 2004; 12: 7-41.
31. Barkan AL. Defining normalcy of the somatotrophic axis: an attainable goal? *Pituitary*. 2007; 10(2): 135-9.
32. Freda P, Nuruzzaman A, Reyes C, Sundeen RE, Post KD. 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(2): 495-500.
33. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. 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 (Oxf)*. 2007; 66(6): 859-68.

Recibido: 18 de diciembre de 2014.

Aprobado: 26 de enero de 2015.

Olga Lidia Pereira Despaigne. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: olpereira@medired.scu.sld.cu