



Club bibliográfico

Limitaciones de la GH suprimida por glucosa en la acromegalia activa

Ana Laura Espinosa de los Monteros*

Ribeiro-Oliveira A, Faje A, Barkan A. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 17-22.

Introducción: El criterio de supresión de GH durante la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTGO) para el diagnóstico de acromegalia ha sufrido modificaciones en el tiempo en función de los ensayos bioquímicos utilizados. Mientras que anteriormente con los RIAs el nivel de corte aceptado era de $2 \mu\text{g/L}$, el desarrollo de ensayos más sensibles (IRMA e ILMA) mostró niveles más bajos en sujetos sanos, de ahí que el criterio sugerido fuera de $1 \mu\text{g/L}$.¹ En el consenso más reciente este nivel fue de nuevo modificado, sugiriendo que ahora sea de $0.4 \mu\text{g/L}$.²

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño de la CTGO en dos poblaciones de pacientes con acromegalia activa no tratada (IGF-1 elevada), con diferentes niveles de GH media (de 24h): en una claramente elevados, y en la otra aparentemente normales.

Sujetos y métodos: Se incluyeron 40 pacientes con acromegalia diagnosticada por la presencia de signos clínicos e IGF-1 elevada, de los cuales 23 fueron hombres y 17 mujeres, con edad de 18 a 73 años. Todos los pacientes contaban con muestreo frecuente de GH (cada 10 min durante 24 h), el cual había sido realizado a lo largo de los años en pacientes seleccionados usualmente debido a que tenían niveles bajos de GH. De acuerdo al máximo nivel de GH media (GHm) observado previamente en un grupo de sujetos sanos, se consideró $4.3 \mu\text{g/L}$ como límite para asignar a los pacientes al grupo de «GH alta» ($\geq 4.3 \mu\text{g/L}$) $n = 15$, o al de «GH baja» ($< 4.3 \mu\text{g/L}$) $n = 25$. Todos excepto uno de los pacientes tuvieron evidencia de tumor hipofisario en la RMN, y en los 38

casos operados se corroboró histopatológicamente y por inmunohistoquímica la presencia de adenoma. A todos los pacientes se les realizó medición de GH durante la CTGO. Para el análisis de GH se utilizó un ensayo quimioluminiscente con sensibilidad de $0.01 \mu\text{g/L}$. Para la medición de IGF-1 se utilizó un IRMA de doble sitio.

Resultados: El nivel individual de GHm para los pacientes con «GH alta» y «GH baja» fue de $4.66\text{--}120.8 \mu\text{g/L}$ y $0.64\text{--}3.95 \mu\text{g/L}$, respectivamente. Las correlaciones de GHn y GHm fueron significativas para ambos grupos: $r = 0.91$, $p < 0.0001$ para el grupo de «GH alta» y $r = 0.63$, $p < 0.001$ para el de «GH baja». GHn correlacionó significativamente con la GH basal de la CTGO en ambos grupos: $r = 0.96$ y 0.79 para el grupo de «GH alta» y «GH baja» respectivamente ($p < 0.0001$ en ambos), y para el grupo entero ($r = 0.93$, $p < 0.0001$). GHn correlacionó significativamente con el score Z de IGF-1 en el grupo de «GH baja»: $r = 0.75$, $p < 0.0001$, y en el grupo entero: $r = 0.73$, $p < 0.0001$, pero no de manera significativa en el grupo de «GH alta».

Durante la CTGO ninguno de los pacientes con «GH alta» tuvo GHn menor de $1 \mu\text{g/L}$. Trece de 25 pacientes (52%) con «GH baja» tuvo GHn menor de $1 \mu\text{g/L}$, y 7 (28%) tuvieron GHn menor de $0.4 \mu\text{g/L}$. Seis pacientes del grupo «GH baja» (24%) tuvieron GH basal (inmediatamente antes de la CTGO) menor de $1 \mu\text{g/L}$. El porcentaje de supresión de GH durante la CTGO no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos: -31.8 ± 5.7 vs $-42.9 \pm 5.3\%$, $p > 0.05$.

* Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN, SXXI, IMSS.

Fecha de recepción: 11-Noviembre-2010
Fecha de aceptación: 15-Noviembre-2010

Comentario

Tradicionalmente el diagnóstico, la respuesta al tratamiento médico y el monitoreo de la acromegalia se basan en la medición de GH e IGF-1. La medición de GH durante una CTGO ha sido utilizada durante muchos años y tiene como objetivo evaluar la integridad del eje somatotrópico, tomando en cuenta que en condiciones normales debe haber supresión de GH después de la administración de una carga oral de glucosa. El nivel de supresión de GH durante la curva o GH nadir (GHn), ha sido en los últimos años motivo de controversia.

El estudio de Ribeiro en pacientes con acromegalia activa no tratados, muestra una alta correlación entre la magnitud de secreción de GH (GH media) y el nivel de supresión de GH durante la CTGO, sugiriendo que la utilidad de la CTGO para el diagnóstico de acromegalia dependerá del grado de hipersomatotropinemia de los pacientes.

En el trabajo observamos que ninguno de los 15 pacientes con acromegalia del grupo de «GH elevada» (GH media $\geq 4.3 \mu\text{g/L}$) suprimió a menos de $1 \mu\text{g/L}$ cumpliendo con el criterio diagnóstico de Cortina,¹ mientras que del grupo de 25 pacientes con «GH baja», la mitad tuvo supresión a menos de $1 \mu\text{g/L}$ y 30% a menos de $0.4 \mu\text{g/L}$, lo que supondría una discordancia bioquímica (pacientes con IGF-1 elevada y GHn «normal»). El análisis de los datos permite observar que de este grupo de pacientes con «GH baja» la mitad de los que tuvieron supresión a $< 1 \mu\text{g/L}$ (6 de 13) ya contaba con GH basal (inmediatamente antes de la CTGO) menor de $1 \mu\text{g/L}$ y que la mitad de los que tuvieron supresión a $< 0.4 \mu\text{g/L}$ (4 de 7) ya tenían GH basal menor de este nivel, por lo que no sorprende que en éstos el nivel de GH durante la CTGO fuera menor al corte que se sugiere para el diagnóstico.

El reconocimiento de las formas de acromegalia con «bajo grado» de producción de GH o «micromegalia» fue inicialmente descrito en 2002 por Dimaraki.³ Su reciente identificación probablemente obedezca a la alta sensibilidad de los ensayos que actualmente utilizamos, los cuales permiten la medición de niveles muy bajos de GH, y probablemente además a un número mayor de pacientes estudiados por sospecha de acromegalia. El estudio de Ribeiro cuenta con un sesgo de selección de pacientes, ya que en su mayoría éstos fueron referidos desde otros centros para su estudio justamente por la aparente discrepancia bioquímica observada al contar con bajos niveles de GH, de ahí que la discordancia bioquímica (IGF-1 elevada y GHn $< 1 \mu\text{g/L}$) se presentó hasta en un 32.5% de los casos. Aunque existen pocas descripciones al respecto,³⁻⁶ al parecer la frecuencia con que se presentan estas formas de acromegalia en pacientes no seleccionados es muy baja y va

desde cero⁷ hasta 13.7%,⁶ siendo del 2.5% en un grupo de pacientes de la población mexicana.⁴ En todos estos casos se observa el cuadro clínico característico de acromegalia con diferentes grados de morbilidad (en ocasiones elevado) y casi siempre el tumor hipofisario es un microadenoma.

Si bien es cierto que en las formas de presentación de acromegalia con producción baja de GH, la CTGO tiene un valor diagnóstico limitado, esto no puede ser generalizado a las formas más frecuentes de acromegalia (más del 90% de los casos), sin embargo en vista de que los rasgos clínicos que la acompañan son altamente específicos para esta enfermedad, es necesario reconocer que la CTGO no será indispensable para establecer el diagnóstico ante la presencia del contexto clínico adecuado e IGF-1 elevada, lo cual sucede en la mayor parte de los casos.

Aun cuando la posibilidad de encontrar discordancia bioquímica en los pacientes con acromegalia al momento del diagnóstico es muy baja, estudios recientes muestran que ésta es mayor durante la evaluación después del tratamiento quirúrgico, con una frecuencia de entre 10 y 30% de los casos.⁷⁻¹⁰ Como causas de ésta se han propuesto factores relacionados con la medición de las hormonas debido a la falta de estandarización en los métodos de ensayos, pero también de manera especulativa ciertos aspectos inherentes a cada paciente, tales como la edad, género, estado nutricional, niveles de insulina, diferencias genéticas y comorbilidades asociadas.⁷⁻¹⁰ Tomando en cuenta lo anterior, en el caso de los pacientes con discordancia bioquímica después del tratamiento, será fundamental la evaluación clínica para determinar si se requiere de alguna otra medida terapéutica o tan sólo vigilancia.² Por otro lado, habría que preguntarnos si en estos casos resulte útil conocer el comportamiento que GH tenía durante la CTGO (GHn) al momento del diagnóstico, con la finalidad de establecer comparaciones después del tratamiento y determinar el grado de mejoría o control obtenido. Ante lo anterior, la realización de la CTGO en todos los pacientes con acromegalia (niveles bajos y altos de GH) tendría la finalidad de caracterizarlos bioquímicamente facilitando el seguimiento.

Finalmente y para complicar un poco más el escenario de la «discordancia bioquímica» en acromegalia, habrá que cuestionar si la interpretación del significado clínico de ésta debe ser el mismo al momento del diagnóstico y durante la evaluación de los pacientes después del tratamiento, siendo que ambas situaciones corresponden a escenarios diferentes. Dicho de otra forma, ¿los criterios de diagnóstico en acromegalia deben ser los mismos que los criterios empleados para fijar las metas terapéuticas?, y ¿cuál es el significado o la consecuencia para el paciente en términos de morbimortalidad de determinado marca-

dor bioquímico? Las respuestas probablemente permitan aclarar si en el terreno de las enfermedades neuroendocrinas, y en particular en el de la acromegalia, los criterios para definir el diagnóstico, el control y la remisión de la enfermedad deben ajustarse a las diferencias bioquímicas que existen entre el paciente evaluado y sujetos sanos, o más bien a las consecuencias o efectos de tener determinado nivel hormonal en presencia o ausencia de enfermedad clínica.

Bibliografía

1. Giustina A, Barkan A, Casanueva F, Cavagnini F, Frohman L, Ho K et al. Criteria for cure of acromegaly: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
2. Giustina A, Chanson P, Bronstein M, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva F et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3141-3148.
3. Dimaraki E, Jaffe C, DeMott-Friberg R, Chandler W, Barkan A. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3537-3542.
4. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernández et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm Res* 2004; 62: 293-299.
5. Cazabat L, Souberbielle J, Chanson Ph. Dynamic tests for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary* 2008; 11: 129-139.
6. Machado E, Taboada G, Neto L, Haute F, Corrêa L, Balarini G et al. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegals at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR((R)). *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 389-393.
7. Carmichael J, Bonert V, Mirocha J, Melmed SH. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 523-527.
8. 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. *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 245-249.
9. Elias P, Lugao H, Pereira M, Machado H, Castro M, Moreira A. Discordant nadir GH after oral glucose and IGF-I levels on treated acromegaly: refining the biochemical markers of mild disease activity. *Horm Metab Res* 2010; 42: 50-55.
10. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-1 concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1324-1330.

Correspondencia:
Ana Laura Espinosa de los Monteros
E-mail: analems@hotmail.com