



DIAGNÓSTICO

HIPÓFISIS

TRATAMIENTO

SILLA
TURCA

HORMONA
DEL
CRECIMIENTO

ACROMEGALIA

Diagnóstico y tratamiento actual de la acromegalia

Virgilio Melgar,^a
Etual Espinosa,^a
Dalia Cuenca,^a Vanessa Valle,^a
Moisés Mercado^a

Current diagnosis and treatment of acromegaly

Acromegaly is a rare condition characterized by the excessive secretion of growth hormone (GH), usually by a pituitary adenoma. The clinical manifestations of acromegaly include enlarged hands, feet and face, headaches, arthralgias, fatigue and hyperhidrosis. This condition is also associated with comorbidities such as hypertension and diabetes in a significant proportion of patients and frequently compromises life quality and life expectancy. The biochemical diagnosis of acromegaly rests on the demonstration of an autonomous secretion of GH by means of the measurement of glucose-suppressed GH levels and the serum concentration of insulin like growth factor type 1 (IGF-1). The localizing method of choice is magnetic resonance image of the sellar area, which in 70 % of the cases reveals the presence of a macroadenoma. Even though the primary treatment is usually the transsphenoidal resection of the adenoma, the majority of patients require a multimodal intervention that includes radiotherapy, as well as pharmacological therapy with somatostatin analogs and dopamine agonists. The latter approach has resulted in a significant reduction in mortality and in an improvement in the quality of life.

Keywords

Acromegaly
Pituitary adenoma
Growth hormone
IGF-1

La acromegalia es una entidad rara que se caracteriza por un incremento en la secreción de hormona de crecimiento (GH), generalmente resultado de un adenoma hipofisario. Las manifestaciones clínicas incluyen acrocrecimiento de manos, pies y cara, cefalea, artalgias, fatiga e hiperhidrosis. Esta condición se asocia a comorbilidades como la hipertensión y la diabetes en una proporción importante de pacientes y resulta en una disminución en la esperanza y la calidad de vida. El diagnóstico bioquímico se basa en la demostración de una hipersecreción autónoma de GH mediante la prueba de supresión con glucosa y en la presencia de niveles elevados de factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1). El método de imagen de elección es la resonancia magnética nuclear (RMN) de silla turca, la cual muestra un macroadenoma en el 7 % de los casos. Si bien el tratamiento de elección es la cirugía transfenoidal, la mayoría de los pacientes requiere de un abordaje multimodal, que incluye radioterapia y manejo farmacológico con agonistas dopaminérgicos y análogos de la somatostatina. Este abordaje multimodal, aunado al tratamiento específico de las distintas comorbilidades ha resultado en una disminución significativa en la mortalidad y en una importante mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave

Acromegalia
Adenoma hipofisario
Hormona del crecimiento
IGF-1

^aServicio de Endocrinología, Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Moisés Mercado
Teléfono: (55) 5281 3029
Correos electrónicos: mmercadoa@yahoo.com,
moises.mercado@endocrinologia.org.mx

La acromegalia es una enfermedad crónica multisistémica de relativamente baja prevalencia (30 a 60 casos por millón de habitantes), causada por el exceso de hormona del crecimiento (GH), el cual resulta en más del 98 % de los casos de un tumor epitelial benigno de los somatotropos hipofisarios.¹ De acuerdo con el Programa Epidemiológico Nacional de Acromegalia, hasta el año 2014 existen cerca de 2000 casos registrados, lo cual indica un importante grado de subdiagnóstico en nuestro país. El promedio de edad al diagnóstico es de alrededor de 40 años y no existe un predominio de género.²

Fisiología básica del sistema GH/IGF-1

El hipotálamo regula la secreción de GH a través de dos factores principales: la hormona liberadora de GH (GHRH), secretada de forma pulsátil y que estimula su secreción y la somatostatina secretada tónicamente y que inhibe la secreción de GH. Al actuar sobre receptores específicos en el somatotrofo hipofisario, estos péptidos hipotalámicos resultan en la secreción pulsátil de la GH, la cual ocurre predominantemente durante la noche. La secreción de GH también es estimulada por la Ghrelina, una hormona orexigénica, producida principalmente por el fondo gástrico, que interactúa con un receptor en el somatotrofo diferente al receptor de GHRH.³ La GH así secretada circula en plasma unida en un 50 % a la proteína ligadora de GH (GHBP, porción extracelular del receptor de GH) y alcanza sus células blanco, donde interactúa con receptores específicos, los cuales están distribuidos en todos los tejidos, pero predominan en el hígado y en el cartílago de las epífisis óseas.⁴ Como resultado de la interacción de GH con su receptor se produce el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), el cual es el mediador de la mayoría de los efectos tróficos de esta hormona. La IGF-1, a su vez, inhibe la secreción de GH mediante un mecanismo de retroalimentación negativa que ocurre tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. La IGF-1 circula en plasma predominantemente unida a seis proteínas ligadoras producidas en el hígado, de las cuales la IGFBP1 y la IGFBP3 son las más importantes. La IGFBP3, cuya síntesis es dependiente de GH, es la más abundante y transporta más del 90 % de la IGF-1; la IGFBP1 es dependiente de insulina y regula en forma negativa las acciones biológicas de IGF-1 (figura 1).^{3,4}

Los pulsos secretores de GH son “amortiguados” por la GHBP, la cual garantiza una entrega adecuada de GH a sus tejidos blanco, donde interactuará con su receptor. El receptor de GH (GHR) pertenece a la familia de receptores de citosinas/prolactina/factores de crecimiento, los cuales se componen de una

porción extracelular que une al ligando, una porción transmembrana que participa en el proceso de dimerización de la molécula y una porción intracelular, de la cual depende la traducción de señal. Una molécula de GH interactúa con dos moléculas de GHR, las cuales se encuentran predimerizadas en la membrana celular. La llegada de la GH refuerza la dimerización funcional del receptor, lo cual inicia la traducción de señal. El primer paso en esta señalización consiste en la atracción y fosforilación de dos moléculas de la cinasa llamada JAK2 (del inglés, Janus associated kinase). Lo anterior resulta en la fosforilación de STAT5b (transductores de señal y activadores de la transcripción), la cual a su vez activa la transcripción de varios genes, particularmente, el de la IGF-1, que como se mencionó anteriormente, es el mediador de los efectos de crecimiento de la GH. Los efectos metabólicos de la GH (gluconeogénesis, glucogenolisis, lipólisis), por otra parte, parecen ser independientes de la generación de IGF-1 e involucran al inositol trifosfato.⁵

La glucosa regula la secreción de GH incrementando (hiperglucemia) o disminuyendo (hipoglucemia) la síntesis de somatostatina en el hipotálamo. El ejercicio y los aminoácidos como la arginina también estimulan la secreción de GH. Las concentraciones de IGF-1 varían con la edad, alcanzan sus niveles máximos en la pubertad, y disminuyen progresivamente como parte del proceso llamado “somatopausa”. Los estrógenos producen un estado de resistencia relativa a GH, lo cual explica que mujeres eugonadales tengan niveles menores de IGF-1 que varones de la misma edad. La desnutrición, la diabetes mal controlada, el hipotiroidismo y la falla renal reducen las concentraciones de IGF-1.⁶

Clasificación y etiopatogenia de los tumores productores de GH

Los adenomas productores de GH son, como el resto de los adenomas hipofisarios, neoplasias epiteliales benignas. Pueden originarse del somatotrofo, del mamosomatotrofo o de la célula estaminal acidófila. En un sentido tintorial son generalmente acidófilos, mientras que por inmunohistoquímica en su mayoría inmunotiñen para GH solamente (adenomas del somatotrofo) y un 20 % quizás cosecreta GH y prolactina (adenomas del mamosomatotrofo). Ultraestructuralmente se les clasifica como escasa y densamente granulados. Los primeros se asocian a un comportamiento biológico más agresivo y su patrón de inmunotinción con citoqueratina (cam 5.2) es perinuclear (los llamados cuerpos fibrosos); los segundos inmunotiñen difusamente para citoqueratina y son característicamente menos invasivos y más sensibles al tratamiento con análogos de la somatostatina (AS).⁷

La oncogénesis hipofisaria involucra una red compleja de eventos moleculares, genéticos y epigenéticos.

Estos eventos incluyen la activación de oncogenes, la inactivación de genes supresores de tumores y la acción de factores tróficos como la GHRH. Las mutaciones activadoras del oncogen GSP alfa o GNAS constituyen el más conocido de estos mecanismos. La subunidad alfa de la proteína Gs asociada al receptor de GHRH tiene capacidad de autohidrólisis, lo cual garantiza la finalización de la señal. Mutaciones puntuales de esta subunidad alfa, que impiden dicha autohidrólisis, resultan en la activación constitutiva del receptor de GHRH, lo cual da como resultado la hipersecreción hormonal irrestricta y la proliferación celular desmedida. Estas mutaciones ocurren en cerca del 40 % de los casos de acromegalia esporádica en caucásicos, en 15-20 % de los casos en poblaciones mestizas como la mexicana y en menos del 10 % de las poblaciones asiáticas.^{3,8} Existe la noción de que los pacientes cuyos tumores son portadores de estas mutaciones tienen usualmente tumores más pequeños, menos invasivos y más susceptibles de tratarse con AS.⁹ La subexpresión de la proteína GADD 45 gamma (del inglés growth arrest and DNA damage inducible protein) y la sobreexpresión de PPTG1 (del inglés Pituitary Tumor Transforming Gene) son otras de las alteraciones moleculares que se han descrito en los tumores productores de GH.^{3,8}

Si bien en más del 95 % de los casos la acromegalia ocurre en forma esporádica, los mecanismos oncogénicos se conocen mejor cuando la enfermedad ocurre en el contexto sindrómico y hereditario. La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) abarca tumores de las glándulas paratiroides, del páncreas endocrino y de la hipófisis, de los cuales los adenomas son los segundos productores de GH en frecuencia, después de los prolactinomas. La NEM1 resulta de mutaciones inactivadoras del gen de la menina, localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Aunque aún menos frecuente, la acromegalia puede formar parte del complejo de Carney, el cual a su vez se origina por mutaciones inactivadoras de la región reguladora de la proteína cinasa A.¹⁰ Más recientemente, se han encontrado mutaciones germinales inactivadoras en el gen que codifica la proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburos arilados (AIP) en más de la mitad de los pacientes con acromegalia familiar aislada. En la acromegalia esporádica, la frecuencia de esta alteración en AIP puede llegar hasta 8 % si se estudian pacientes menores de 30 años.¹¹

Los carcinomas productores de GH, con metástasis bien documentadas como criterio diagnóstico de malignidad, son muy infrecuentes. En raras ocasiones la acromegalia se origina gracias a tumores neuroendocrinos productores de GHRH, que se localizan en el pulmón, el timo o el páncreas endocrino. El exceso de GHRH produce hiperplasia hipofisaria y esta, a su vez, produce mayor cantidad de GH.¹² Las causas más raras de acromegalia son los adenomas hipofisarios ectópicos, en los que se demuestra la presencia de tejido hipofisario en sitios como el seno esfenoidal o el clivus.¹³ Solo hay un caso reportado de linfoma productor de GH en la literatura mundial.¹⁴

Manifestaciones clínicas de la acromegalia

La acromegalia se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de años e incluso décadas. Se ha estimado que el promedio de retraso en el diagnóstico es de 8 a 10 años desde el inicio de los primeros síntomas. Los signos y síntomas comúnmente son atribuidos al proceso de envejecimiento. Las manifestaciones clínicas pueden estar relacionadas con el exceso hormonal o con los efectos compresivos del tumor.^{15,16}

1. Efectos locales del tumor: la cefalea resulta del aumento de la presión intracraneana por el tumor o puede ser secundaria a la misma hipersecreción de GH. Ocasionalmente, el tumor puede invadir zonas laterales a la silla turca, como los senos cavernosos y generar alteraciones en los nervios craneales, incluyendo los pares III, IV y VI. Cabe aclarar que la afectación de pares craneales por un adenoma hipofisario es extremadamente rara y su presencia debe motivar la búsqueda de diagnósticos alternativos, como las enfermedades infiltrativas y metastásicas del área selar. Los defectos campimétricos son comunes en los macroadenomas que se extienden hacia la parte superior de la silla turca y comprimen el quiasma óptico. La compresión sobre esta estructura genera diferentes combinaciones de hemianopsia o cuadrantanopsia bitemporal homónima, aunque puede causar cualquier tipo de síndrome quiasmático.^{15,16}
2. Consecuencias del exceso de GH e IGF-1
 - a) Cambios óseos y dermatológicos: el exceso de GH antes del cierre de las epífisis del hueso en la pubertad genera un aumento en el crecimiento lineal y el resultado es el gigantismo. Cuando el paciente es adulto, el exceso hormonal resulta en crecimiento acral (incremento de la talla del anillo y de las manos, talla de pies y zapatos, nariz, arcos supraciliares, huesos frontales y mandíbula). Los tejidos blandos de las manos y pies se engruesan. La piel se vuelve gruesa debido al depósito de glucosaminoglucanos y la producción de colágeno. Hay hiperhidrosis y seborrea en el 60 % de los pacientes; también puede haber acrocordones y acantosis nigricans.^{16,17}
 - b) Sistema musculoesquelético y metabolismo del calcio: la acromegalia se asocia a hipercalcemia e hiperfosfatemia, así como a un aumento en el recambio óseo; el balance final muestra un

aumento de la densidad mineral en el hueso cortical y una disminución del hueso trabecular. Se presentan artralgias generalizadas hasta en un 80 % de los pacientes y la osteoartritis degenerativa es más frecuente que en la población general. Hay parestias de manos y pies, miopatía proximal dolorosa, atrapamiento de nervios (síndrome del túnel del carpo) en un alto porcentaje de los casos.^{16,18}

- c) Sistema cardiovascular: se encuentra hipertensión arterial en 30 % de los pacientes. El hiperaldosteronismo con niveles de renina bajos y el incremento en la reabsorción de sodio juegan un papel importante en la patogénesis de la hipertensión, aunque hay otros factores que también participan, como el incremento en el tono simpático. Ecocardiográficamente puede encontrarse hipertrofia del ventrículo izquierdo y septal, así como disfunción diastólica. Un 15 % de los pacientes desarrolla enfermedad cardíaca sintomática (enfermedad coronaria, falla cardíaca o arritmias). Algunos pacientes, aun sin hipertensión, presentan alteraciones cardíacas, por lo que se ha propuesto la existencia de una cardiomiopatía acromegálica, la cual se caracteriza principalmente por la presencia de fibrosis miocárdica extensa.¹⁹
- d) Sistema respiratorio: la mayoría de los pacientes presenta ronquido y un alto porcentaje de ellos tiene apnea del sueño con componentes central y obstructivo, con las consecuencias propias de este síndrome, como la hipertensión y los eventos cerebrovasculares.¹⁶
- e) Anormalidades en el metabolismo de glucosa y lípidos: la secreción excesiva de GH genera resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, que se reporta entre el 30 y el 50 % de los pacientes con acromegalia. El mecanismo principal a través del cual se generan las alteraciones en el metabolismo de la glucosa es por un aumento en la producción hepática de glucosa. Un 30 % de los pacientes presentan hiperglucemia en ayuno. Los pacientes pueden tener un perfil de lípidos asociado a hipertrigliceridemia, elevación de LDL (lipoproteínas de densidad intermedia) y lipoproteína (a) que también generan aterosclerosis.^{4,20}
- f) Neoplasias: hay un riesgo ligeramente incrementado de pólipos colónicos adenomatosos y adenocarcinoma de colon. En los pacientes con pólipos premalignos y acromegalia no controlada, hay un riesgo mayor de recurrencia. En la actualidad la neoplasia maligna más comúnmente asociada a la acromegalia es el cáncer bien diferenciado de tiroides.²¹

g) Anormalidades endocrinas asociadas: los pacientes con acromegalia pueden presentar bocio eutiroideo que no requiere mayor tratamiento. Cuando existen adenomas muy grandes que comprimen la hipófisis normal puede haber deficiencias hormonales variables, las cuales se pueden presentar también después del tratamiento quirúrgico o con radioterapia. Las alteraciones menstruales en las mujeres son frecuentes y la disfunción sexual en los hombres ocurre entre el 20 y el 30 % de los pacientes. La hiperprolactinemia puede ser causada por la cosecreción de prolactina (PRL) por el adenoma hipofisario o por la compresión del tallo hipofisario, lo cual interrumpe la vía dopaminérgica descendente. Aunque es raro, la acromegalia puede presentarse en el contexto de la neoplasia endocrina múltiple o síndrome de McCune Albright; en estos casos, se presentan otras alteraciones hormonales que están en relación con la patología específica y no con el tumor hipofisario.^{8,16}

Diagnóstico bioquímico

La GH se secreta de manera pulsátil, por lo que las determinaciones aleatorias no son de utilidad para el diagnóstico. El estándar de oro es la medición de la GH después de una carga oral de glucosa de 75 g cada 30 minutos durante las siguientes dos horas. Las guías actuales indican que con este estímulo, la GH debe suprimirse a menos de 0.4 ng/dL usando ensayos ultrasensibles. Si no hay supresión, se hace el diagnóstico de acromegalia; sin embargo, existen situaciones en las que la supresión de la hormona puede estar alterada, como el embarazo; la pubertad y el uso de anticonceptivos orales; la diabetes descontrolada; la insuficiencia renal, y la hepática.^{1,22}

La determinación de IGF-1 refleja las concentraciones integradas de GH en 24 horas y se correlaciona con la actividad clínica. Existen rangos específicos de IGF-1 que cambian de acuerdo con la edad y el sexo, por lo que la evaluación se hace respecto al grupo específico al que corresponde cada paciente. También debido a las variaciones que existen con los ensayos, cada laboratorio debe establecer valores normales para sus estudios. La GHRH, debido a que es costosa y no se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios, se solicita solamente cuando existe sospecha de una fuente ectópica.^{1,22,23}

Imágenes

La resonancia magnética de hipófisis (RM) contrastada con gadolinio permite la visualización de lesiones de 2 o 3 mm de diámetro o más. Los tumores suelen

visualizarse como lesiones hipointensas en la secuencia T1 y persisten hipointensos con la administración de contraste paramagnético. Como en otros adenomas hipofisarios, las lesiones pueden ser microadenomas (menores de 1 cm) o macroadenomas (mayores de 1 cm) que, a su vez, van desde intraselares hasta altamente invasivos (invasión para-, infra- y supraselar) o gigantes (mayores de 4 cm). Las lesiones hiperintensas en las secuencias T2 se asocian a una pobre respuesta a los AS. La tomografía de alta resolución es una alternativa útil aunque su sensibilidad es menor. Cuando estas imágenes son negativas se debe sospechar de una fuente ectópica de GHRH y en ese caso se debe solicitar una tomografía de alta resolución de tórax y abdomen.^{1,22,23}

Tratamiento

La decisión de cuál modalidad terapéutica usar depende no solamente de las características clínicas del paciente (edad, presencia de comorbilidades) y de la naturaleza biológica del tumor (tamaño y localización del adenoma), sino también de aspectos como la disponibilidad de un neurocirujano adecuado o de recursos económi-

cos para sostener tratamientos farmacológicos costosos a largo plazo. Independientemente de lo anterior, los objetivos del tratamiento de la acromegalia son los mismos: 1) reducción de la masa tumoral y de sus efectos compresivos, particularmente sobre el quiasma óptico, 2) control de síntomas como la cefalea, las artralgias, la hiperhidrosis y el crecimiento acral, 3) control hormonal: GH basal < 1 ng/mL, GH post glucosa < 0.4 ng/mL, normalización de IGF-1, 4) control de comorbilidades como la diabetes y la hipertensión, 5) reducción de la tasa de mortalidad. Además, se debe plantear como meta lograr lo anterior preservando la función hipofisaria.^{1,22,23} A continuación exponemos el tratamiento que se debe dar a los pacientes acromegálicos.

1. Cirugía: la cirugía transesfenoidal microscópica o endoscópica continúa siendo el tratamiento primario de elección, siempre y cuando se cuente con el neurocirujano adecuado. Se estima que un buen neurocirujano de hipófisis debe de realizar al menos 50 procedimientos transesfenoidales al año. La tasa de curación oscila entre 80 y 90 % para los microadenomas, entre 40 y 50 % para los macroadenomas no invasores y < 10 % para los adenomas invasores, cuando se usan los criterios

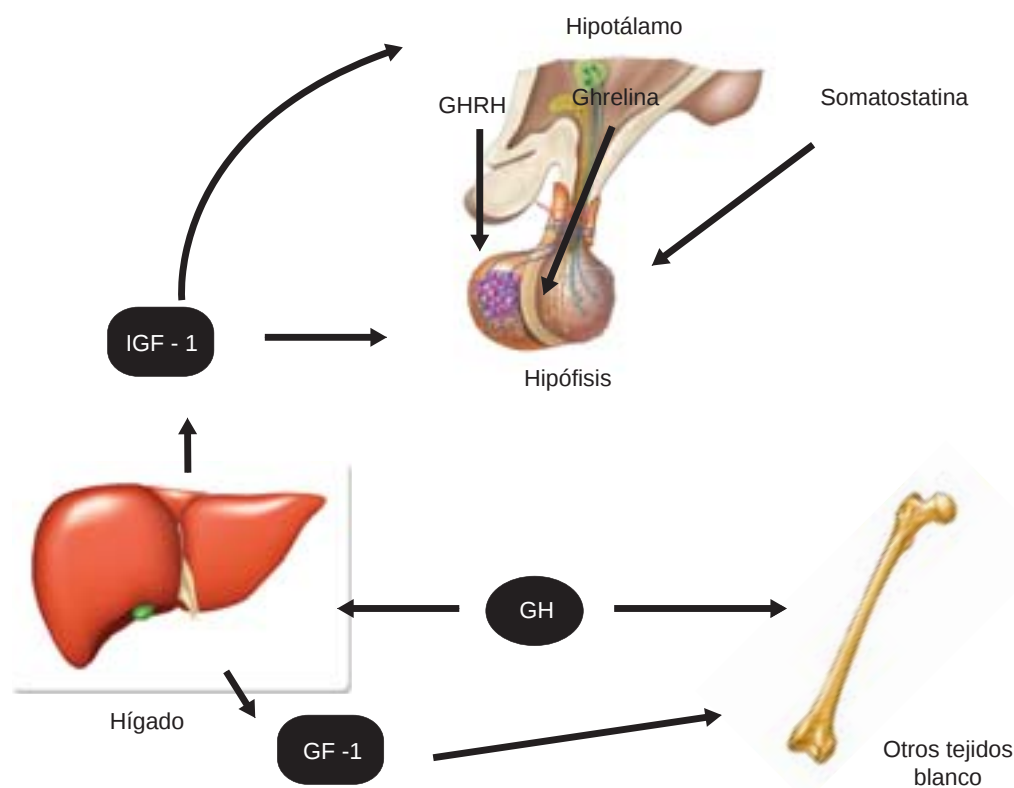


Figura 1 Eje hormona de crecimiento/factor de crecimiento similar a insulina -1

GHRH = hormona liberadora de hormona de crecimiento; GH = hormona de crecimiento;

IGF-1 = factor de crecimiento similar a insulina -1

más estrictos de curación. La cirugía transcraneal se reserva para los macroadenomas mayores de 4 cm con extensión posterior o paraselar. A pesar de que no exista una posibilidad absoluta de curación, el uso de la cirugía para desmasificar el tumor permite que los medicamentos y la radioterapia tengan mejor efecto y mejoren los síntomas compresivos del tumor. La mortalidad de la cirugía transesfenoidal es menor de 0.6 %, mientras que el riesgo en la cirugía transcraneal es de alrededor del 7 %. Las complicaciones más frecuentes son fístula de líquido cefalorraquídeo, meningitis, hemorragia y diabetes insípida transitoria. Los niveles de GH se reducen en la primera semana postquirúrgica, los de IGF-1 tardan varias semanas o meses y la imagen de la resonancia puede tomar meses en poder ser evaluada correctamente.^{1,22,23}

2. Tratamiento farmacológico:

- a) Los AS son los medicamentos más comúnmente utilizados en la acromegalia. Inhiben la secreción de GH y el crecimiento del somato-

tropo a través de su interacción con receptores específicos ligados a proteínas Gi (SSTR). Los AS que se usan en la actualidad se unen preferentemente a SSTR2 y en menor grado a SSTR5; de hecho, son estos los receptores que más se expresan en los tumores productores de GH. Los AS actualmente utilizados en el tratamiento de la acromegalia son el octreótido LAR (del inglés long acting repeatable) y el lanreótido autogel; ambos son medicamentos de depósito que se administran a intervalos de cuatro semanas. El octreótido LAR es de aplicación intramuscular y se usa en dosis de 10 a 40 mg/mes y el lanreótido autogel es de aplicación subcutánea profunda y se emplea en dosis de 60 a 120 mg/mes. En pacientes con buen control se puede espaciar la dosis a 6 y 8 semanas, lo cual disminuye el costo del tratamiento. Estos AS se usan generalmente como tratamiento secundario cuando hay persistencia de la enfermedad después de la cirugía. También pueden usarse en forma primaria cuando existe

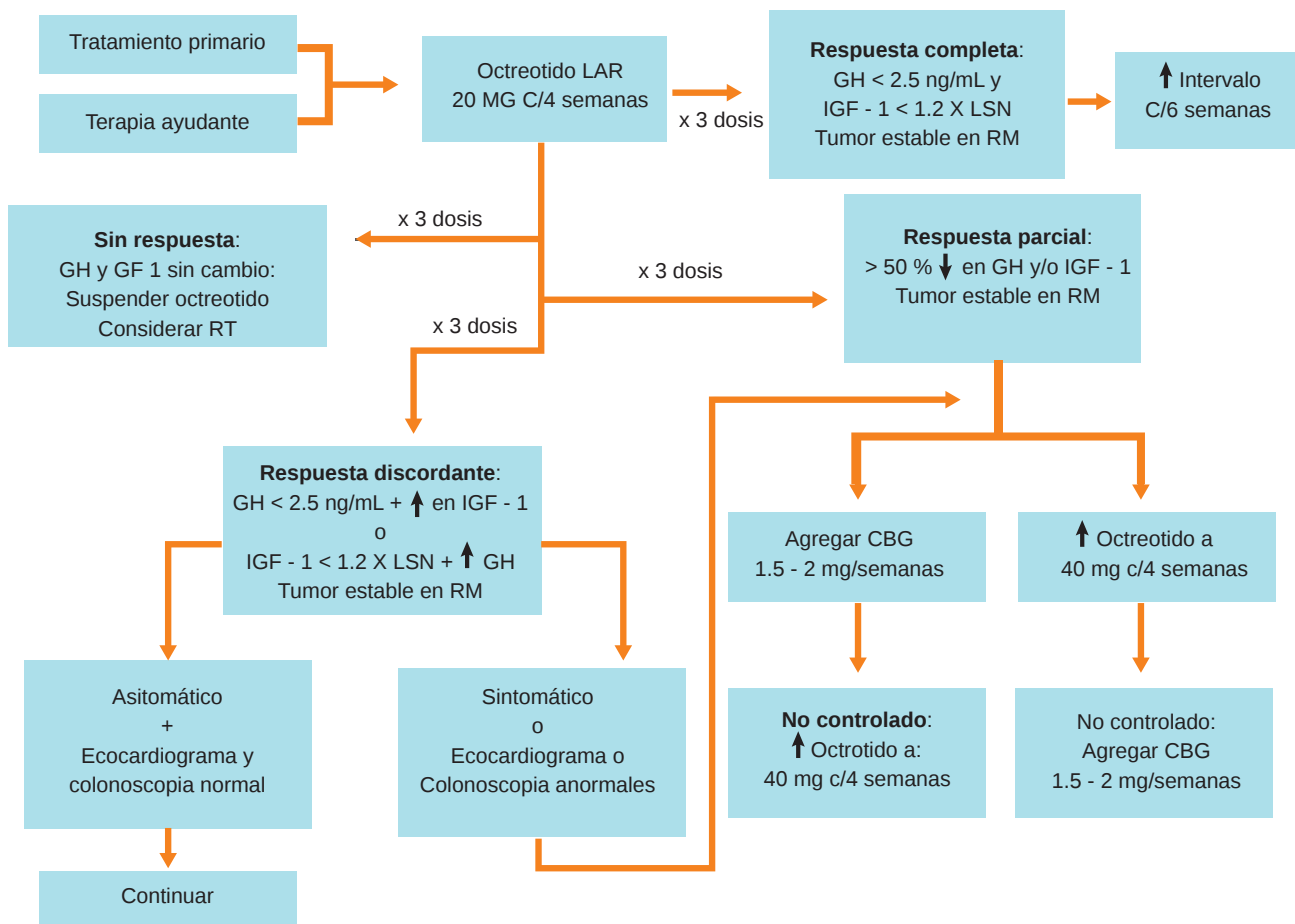


Figura 2 Algoritmo de tratamiento farmacológico. GH = hormona del crecimiento; IGF-1 = factor de crecimiento similar a la insulina 1; CBG = cabergolina; RM = resonancia magnética

alguna contraindicación para cirugía, cuando no hay cirujano disponible o para tumores invasores, o simplemente cuando esa es la preferencia del paciente o de su médico tratante. En ambos casos logran el control hormonal en el 25-35 % de los pacientes, aunque se puede lograr reducción del tamaño tumoral hasta en un 70 % de los pacientes con tratamiento primario. Los pacientes que tienen niveles hormonales menores al diagnóstico y una mayor cantidad de receptores 2 y 5 tienen una mayor probabilidad de responder al tratamiento farmacológico. Los efectos adversos se relacionan con efectos gastrointestinales, alopecia y litiasis biliar en el 20 % de los pacientes.^{1,22,23}

b) Pegvisomant: es una GH mutante que evita la dimerización funcional del receptor de GH, por lo que actúa como un antagonista competitivo. Se administra por vía subcutánea a razón de 10-30 mg diarios. Su uso disminuye la IGF-1 en un 70 % de los pacientes. Dado que el pegvisomant reduce drásticamente los niveles de IGF-1, elimina la retroalimentación negativa que esta ejerce a nivel hipofisario, por lo que existe el riesgo de que se induzca crecimiento tumoral, análogamente a lo que ocurre con el síndrome de Nelson. Aunque la eventualidad de crecimiento tumoral es de solo 3 %, se recomienda precaución cuando se usa este antagonista del receptor de GH en casos en los que el adenoma se encuentra a menos de 3 mm del quiasma óptico. Puede elevar las aminotransferasas hepáticas y es extremadamente caro, por lo que no se recomienda como tratamiento de primera línea. El pegvisomant administrado semanalmente se ha usado con éxito razonable en combinación con AS administrados mensualmente, estrategia que parece reducir el costo del tratamiento.^{1,22,23}

c) Agonistas dopaminérgicos: los agonistas dopaminérgicos disminuyen la secreción de GH e IGF-1. Aunque inicialmente se recomendaron solamente para los tumores cosecretores de prolactina, los estudios han demostrado que también son de utilidad en los tumores que solo producen GH. La bromocriptina se utilizó durante varios años debido a su utilidad y costo; sin embargo, es poco tolerada. La cabergolina en dosis promedio de 2 mg por semana ha demostrado mejor tolerabilidad y efectividad en el control bioquímico en 20-30 % de los pacientes. Tiene un efecto sinérgico con los análogos de somatostatina y ha conseguido que más del 25 % de los pacientes logren reducciones hormonales adicionales significativas. A las dosis usadas en

adenomas secretores de GH, la cabergolina no produce alteraciones valvulares cardíacas clínicamente significativas (figura 2).^{22,24}

3. Radioterapia: la radioterapia externa y la radiocirugía se indican en pacientes con enfermedad persistente, que tienen un tumor remanente y que son intolerantes o resistentes al tratamiento farmacológico. Tiene la desventaja de que su efecto puede tardar años en hacerse evidente. Hay control bioquímico entre el 20 y el 60 % de los casos y se asocia con hipopituitarismo en más del 50 % de los pacientes a 10 años de seguimiento. Algunos estudios han encontrado que la radioterapia se asocia a un incremento en la mortalidad por enfermedad cerebrovascular; sin embargo, no todas las series apoyan esta noción. La radiocirugía no puede usarse en tumores que se encuentran a menos de 3 mm del quiasma óptico debido al potencial daño al nervio óptico. Las dosis de radioterapia fraccionada externa son de 45-65 Gy divididos en dosis diarias en un lapso de 4 a 6 semanas. La radiocirugía estereotáctica o gamma knife administra una dosis similar de radiación pero en una sola dosis y no parece ser superior en eficacia cuando se le compara con la radioterapia externa convencional.^{22,25}

Pronóstico

En el pasado, la esperanza de vida en la acromegalia estaba marcadamente limitada y las tasas de mortalidad estandarizadas (SMR) llegaban a ser de hasta 2 o 3 veces que en la población general. Con el advenimiento de mejores técnicas quirúrgicas para abordar la silla turca, el surgimiento de terapias farmacológicas eficaces como los AS y el pegvisomant, y el refinamiento en las técnicas radioterapéuticas, el pronóstico de esta enfermedad ha mejorado notablemente. En la actualidad, el tratamiento multimodal de la acromegalia y el manejo cuidadoso de sus comorbilidades han mejorado la calidad de vida de estos pacientes y logrado abatir la mortalidad a cifras encontradas en la población general.^{26,27,28}

Conclusiones

Si bien la acromegalia es una condición rara, su naturaleza multisistémica y sus bases etiopatogénicas y fisiopatológicas han permitido importantes avances en la comprensión de la interacción del eje somatotrópico y el metabolismo intermedio, el daño endotelial vascular y los mecanismos de génesis tumoral. En la actualidad, el tratamiento de la acromegalia debe contemplar no solamente los aspectos quirúrgicos, farma-

cológicos y radioterapéuticos del manejo del adenoma productor de GH; también se debe tomar en cuenta el tratamiento cuidadoso de las comorbilidades asociadas. Para ello, es indispensable reconocer la realidad del sitio específico donde un paciente ha de ser manejado. Por una parte, la cirugía hipofisaria debe ser practicada solamente por profesionales con la experiencia necesaria para garantizar desenlaces razonables; por otra, el tratamiento farmacológico con AS y antagonistas del receptor de GH es muy costoso. El uso adecuado de la radioterapia es crucial en el control de muchos pacientes, aun cuando existen autoridades en el campo que han relegado esta modalidad terapéutica a un tercer

plano. En México, instituciones de salud como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) cuentan con todas las herramientas necesarias para abordar a estos pacientes con una estrategia multimodal que sin lugar a dudas redundará en una mejoría en su calidad y expectativa de vida.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Arellano S, Aguilar P, Domínguez B, Espinosa de los Monteros AL, González Virla B, Sosa E, et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Endocrinol Nutr* 2007;15(3 Supl 1): S7-S17.
- Acevedo K, Aguilar Pacheco PE, Arellano Montaña S, Bastidas Adrián MY, Domínguez B, Renne García A, et al. Primer reporte del registro nacional de acromegalia: Programa Epiacro. *Revi Endocrinol Nutr* 2010;18(4):176-80.
- Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.* 2009; 119(11):3189-202. doi: 10.1172/JCI39375
- Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res* 2010;20(1):1-7. doi: 10.1016/j.ghir.2009.09.002. Epub 2009 Oct 1.
- Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol* 2010; 6(9):515-25.
- Bideci A, Camurdan O. Physiology of growth hormone secretion. *J Clin Res Ped Endo* 2009 (Suppl 1):1-7.
- Mori R, Inoshita N, Takahashi-Fujigasaki J, Joki T, Nishioka H, Abe T, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas in 242 acromegaly patients: classification according to hormone production and cytokeratin Distribution. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013:723432. doi: 10.1155/2013/723432. Epub 2013 Jan 21.
- Boikos SA, Stratakis CA. Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 2007;16 Spec No 1:R80-7.
- Freda PU, Chung WK, Matsuoka N, Walsh JE, Kanibir MN, Kleinman G, et al. Analysis of GNAS mutations in 60 growth hormone secreting pituitary tumors: correlation with clinical and pathological characteristics and surgical outcome based on highly sensitive GH and IGF-I criteria for remission. *Pituitary* 2007; 10(3):275-82.
- Dreijerink KMA, van Beek AP, Lentjes EG, Post JG, van der Lijdt RB, Canninga-van Dijk MR, et al. Acromegaly in a multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) family with low penetrance of the disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6): 741-6.
- Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007;157(4):371-82.
- Taboada GF, van Haute FR, Correa LL, Casini AF, Gadelha MR. Etiologic aspects and management of acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(5):626-40.
- Ramírez C, Hernandez-Ramírez LC, Espinosa-de los-Monteros AL, Franco JM, Guinto G, Mercado M. Ectopic acromegaly due to a GH-secreting pituitary adenoma in the sphenoid sinus: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013; 6:411. doi: 10.1186/1756-0500-6-411.
- Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M, et al. Acromegaly caused by secretion of Growth hormone by a Non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000; 342(25):1871-6.
- Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012;2012 doi: 10.1155/2012/540398
- Katznelson K, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. *Endocr Pract* 2011; 17(Suppl 4):1-44.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006; 24(4):256-9.
- Andersen M. Management of endocrine diseases: GH excess: diagnosis and medical therapy. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(1):R31-R41.
- Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol* 2013; 167(5):1712-18.
- Espinosa de los Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary* 2011;14(3):231-5.
- Perry JK, Liu DX, Wu ZS, Zhu T, Lobie PE. Growth hormone and cancer: an update on prog-

- ress. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20(4):307-13.
22. Guistina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. A consensus on the medical treatment of Acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(4):243-8.
23. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3141-8.
24. Sandret L, Maisson P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): 1327-35.
25. Gonzalez B, Vargas G, Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Mercado M. Efficacy and safety of radiotherapy in acromegaly. *Arch Med Res* 2011;42(1): 48-52.
26. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;159(2):89-95.
27. Arosio M, Geimondo G, Malchiodi E, Berchaia P, Borraccino A, De Marinis L, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 2012;167(2):189-198.
28. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(11):4216-422