

Diagnóstico de acromegalia

Acromegaly diagnosis

Catalina Rúa Marín¹, Guillermo Latorre Sierra², Germán Campuzano Maya³

¹ Médica especialista en Medicina Interna y Endocrinología Clínica y Metabolismo. Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl. Centro de Investigación Clínica. Medellín, Colombia.

Correspondencia: catarua@gmail.com.

² Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Profesor titular, Jefe de la Sección de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Resumen: la acromegalia como entidad clínica se ha reconocido desde la antigüedad, es considerada una enfermedad de baja incidencia pero con grandes repercusiones en cuanto a morbilidad, mortalidad y enfermedades asociadas. En la actualidad sigue siendo un reto su diagnóstico debido a que los síntomas y signos considerados como patognomónicos son de aparición lenta y sutil, por lo que se requiere de una alta sospecha y experticia clínica en el personal de salud que se enfrenta al paciente con acromegalia, particularmente en una fase temprana de la enfermedad. En el presente artículo se hace un recorrido por los pasos que se deben seguir para establecer el diagnóstico de acromegalia en un paciente sospechoso, haciendo especial énfasis en las mediciones hormonales requeridas.

Palabras clave: acromegalia, hormona del crecimiento, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico, IGF-1, somatomedina C.

Abstract: Acromegaly as a clinical entity has been recognized since ancient times, it is considered a disease of low incidence but with great impact in terms of morbidity, mortality and associated diseases. Today its diagnosis remains a challenge because pathognomonic symptoms and signs are of slow onset and subtle, so it requires a high index of suspicion and clinical expertise from the health personnel who faces the patient with acromegaly, particularly at an early stage of the disease. This article will go through the steps to establish the diagnosis of acromegaly in a suspect patient, with special emphasis on the required hormonal measurements.

Key words: Acromegaly, growth hormone, epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, IGF-1, C somatomedin.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2011; 17: 511-531.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 89. Editora Médica Colombiana S.A., 2011®.

Recibido el 13 de julio de 2011; revisado el 5 de septiembre de 2011; aceptado el 28 de octubre de 2011.

La acromegalia es una rara enfermedad que tiene una incidencia anual de tres a cinco casos por millón de personas por año y que se caracteriza por el crecimiento desproporcionado del esqueleto, los tejidos blandos y los órganos internos. Estos cambios son la consecuencia del aumento en la secreción de hormona de crecimiento, usualmente por un tumor pituitario, y de su acción sobre los tejidos. La enfermedad fue reconocida desde tiempos antiguos, pero solo hasta 1886 Pierre Marie describió por primera vez sus características clínicas. La acromegalia se caracteriza por un crecimiento excesivo que produce cambios faciales y acrales, pero también de órganos como el hígado, el corazón, la glándula tiroides y la piel, manifestaciones que ocurren lentamente durante varios años y aun décadas, lo cual puede retrasar el diagnóstico hasta por 10 años [1].

En el presente artículo se hace una revisión de la acromegalia y se mencionan algunas de las similitudes con el gigantismo, enfermedad que también se caracteriza por un exceso de hormona de crecimiento. Se analizan los métodos hormonales para diagnosticarla y para hacer el seguimiento posterior al tratamiento. Inicialmente se hace una breve reseña de la hormona del crecimiento para facilitar la comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad. También se hace mención de algunos casos especiales que requieren consideraciones diferentes en el abordaje diagnóstico.

Hormona de crecimiento

La hormona de crecimiento (GH) por definición es una hormona anabólica, cuya función primordial es permitir la síntesis proteica, lo que es fundamental en el crecimiento óseo y de los tejidos blandos; además, contribuye a que haya disponibilidad de energía a partir de los carbohidratos y la grasa. La hormona del crecimiento es sintetizada y secretada en la hipófisis, por las células somatotropas, por estímulo directo de la hormona liberadora del crecimiento (GHRH), que es sintetizada y liberada, por las neuronas de la porción baso-lateral del núcleo arcuato del hipotálamo [2, 3]. Otras hormonas que regulan la síntesis y liberación de la GH, son la ghrelina y la somatostatina. La ghrelina es el más potente secretagogo de la GH que se conoce, y es sintetizada y liberada particularmente por el estómago; actúa principalmente sobre las neuronas GHRH, activando la liberación de GHRH y parcialmente de manera similar, a la GHRH sobre los somatotropos. La somatostatina (SRIH, del inglés *Somatotropin Release Inhibitory Hormone*) es sintetizada y liberada por las neuronas de los núcleos periventriculares del hipotálamo, y actúa en unión con el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1, del inglés *Insulin Growth Factor*) o somatomedina, y la GH, inhibiendo las neuronas GHRH, disminuyendo la secreción de GHRH y por acción directa sobre los somatotropos, a través del sistema porta-hipofisario. La secreción de la GH es en forma pulsátil, unos 6 a 10 pulsos intermitentes durante las 24 horas, la mayoría de ellos durante la noche, alcanzando niveles de hasta 30 ng/mL, muy superiores a los <0,2 ng/mL que se pueden encontrar durante el día. La GH también es regulada por otras condiciones como son el ayuno y el estrés, que inducen su secreción, y por la obesidad y el envejecimiento, que suprimen su secreción [4, 5] (ver **figura 1**).

La acción de la GH es mediada por su interacción con el receptor periférico en los órganos blanco, los cuales se expresan principalmente en los cartílagos y en el hígado [4, 6, 7]. En los primeros actúa directamente a través del efecto del IGF-1. Este factor se sintetiza tanto en el hígado como en la periferia, y es posiblemente el más importante mediador de las acciones de GH. El IGF-1 circula unido a una serie de diferentes proteínas de unión de las cuales el IGFBP-3 (proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina) es el más importante. Las concentraciones séricas de IGF-1 aumentan significativamente durante el estirón puberal y comienzan a decaer al llegar a la edad adulta, excepto durante el embarazo, en el cual aumentan. Se encuentran concentraciones bajas de IGF-1 en pacientes con desnutrición, con enfermedades hepáticas crónicas, con hipotiroidismo y con diabetes mellitus mal controlada [4].

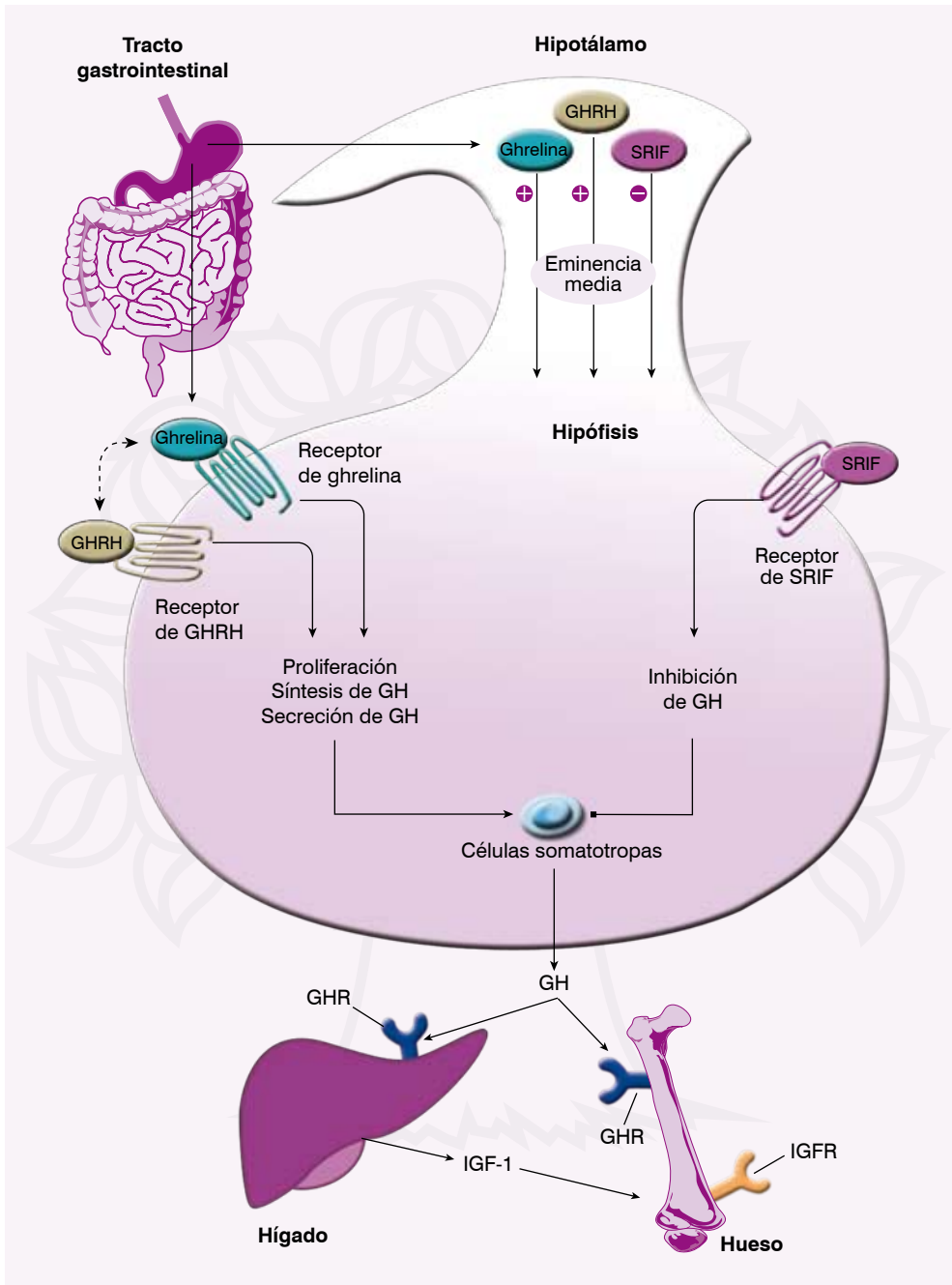


Figura 1. La secreción de GH es el resultado de la integración de señales hipotalámicas, nutricionales, hormonales e intrahipofisarias. La síntesis y secreción de la hormona del crecimiento son inducidas por la GHRH hipotalámica y por la ghrelina proveniente del tracto gastrointestinal. La GHRH también puede actuar sobre el receptor de la ghrelina en la hipófisis. Por su parte, la somatostatina secretada por el hipotálamo es la encargada de suprimir la secreción de la hormona del crecimiento al unirse a sus receptores en las células somatotropas. El receptor de la GH se expresa ampliamente en todo el organismo, incluyendo en el hígado y en el cartílago. Al unirse la GH al receptor se induce la liberación de IGF-1, el cual a su vez estimula la proliferación celular e inhibe la apoptosis, y tiene un efecto negativo sobre la secreción de la GH. *Convenciones: GH: hormona de crecimiento; SRIF: somatostatina; GHRH: hormona liberadora de GH; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; GHR: receptor de GH; SSTR: receptor de la somatostatina.*

Acromegalia

La acromegalia y el gigantismo son dos momentos de un síndrome clínico que resulta de la secreción excesiva y de la acción periférica de la GH. El gigantismo ocurre cuando el síndrome se presenta antes del cierre de los núcleos de crecimiento en la infancia y en la pubertad; y la acromegalia, cuando estos núcleos ya se han cerrado, al finalizar la pubertad y durante la vida adulta. La principal causa de este síndrome es la presencia de un adenoma pituitario productor de GH (somatotropoma), y raras veces es debido a la presencia de un tumor ectópico productor de GH o de GHRH. Este síndrome, particularmente en su presentación como acromegalia, tiene repercusiones somáticas y metabólicas que llevan a unas morbilidades y a una mortalidad importantes [8]. El término acromegalia se deriva del griego *acros* (extremo) y *megas* (grande), y describe una de sus principales características: el crecimiento acral. La acromegalia es una enfermedad sistémica que afecta todo el cuerpo produciendo cambios en la piel, el esqueleto y órganos.

Epidemiología

La acromegalia una enfermedad de rara ocurrencia, su incidencia es aproximadamente de 3 a 5 casos por millón de personas por año y la prevalencia es aproximadamente de 40 a 70 casos por millón de habitantes [1, 3, 9]; sin embargo, otros estudios proponen una prevalencia mucho más alta, desde 120 hasta 1.000 casos por millón de habitantes [4, 10]. Esta diferencia tan marcada en la prevalencia puede estar explicada por el retraso y aun la falta de un diagnóstico adecuado. En cuanto a la edad de presentación, tiene un pico entre los 40 y 45 años, aunque hay descripciones en edades más tempranas, así como más tardías en la vida. La distribución por géneros no es clara, mostrando en algunos reportes tendencia a predominar en el género femenino y en otros, el masculino [4, 11-13]. Los pacientes con acromegalia tienen un 30% de aumento en la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, complicaciones respiratorias y tumores malignos [14].

Fisiopatología

Tanto la acromegalia como el gigantismo se deben en más del 90% al 95% de los casos a un adenoma somatotrofo de la hipófisis anterior [13]. Como tal, los efectos del exceso de la GH pueden ser de predominio somático, los cuales son de aparición lenta y progresiva, dados por la estimulación del crecimiento en tejidos como la piel, tejido conectivo, cartílago, hueso, vísceras y otros tejidos epiteliales; o de efecto metabólico, que incluye retención de nitrógeno, antagonismo a la insulina y lipólisis. Todos estos efectos llevan frecuentemente a enfermedades asociadas y mortalidad prematura si no se hace un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado [1, 4].

La síntesis y secreción de la GH dependen de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis, al igual que de factores nutricionales, ambientales, hormonales e intra-hipofisarios [1]. En la acromegalia, al igual que en el gigantismo, el exceso de secreción de GH tiene su origen en la mayoría de los casos (>90%) en un adenoma pituitario monoclonal; se cree que las características de clonalidad se deben a la acumulación de mutaciones somáticas que llevan a una célula a tener una ventaja selectiva sobre las otras, logrando así replicarse en forma más o menos autónoma [15]. Una de las mutaciones más frecuentes y características de los pacientes con acromegalia es la alteración de la proteína Gs que interactúa con el receptor de la GHRH, lo que lleva a la amplificación anormal de la señal trófica de la GHRH en las células somatotropas [16]. Se han descrito decenas de otros genes asociados a la fisiopatología del adenoma secretor de GH, relacionados con los estimulantes e inhibidores normales de la secreción de ésta; las alteraciones se han identificado desde los receptores de los factores de crecimiento,

pasando por las vías de transducción de señales, hasta los elementos de respuesta nucleares; sin embargo, su revisión escapa del objetivo de este artículo [17, 18].

La acromegalia también puede ser el resultado de la hipersecreción de GH, y más frecuentemente de GHRH, extrahipofisaria, por parte de tumores neuroendocrinos del páncreas y de los pulmones, por linfomas y por tumores de otras partes del cerebro [19]. Finalmente, la acromegalia también puede darse si hay un exceso de GHRH por un tumor hipotalámico (usualmente gangliocitomas), que induce una hiperplasia de las células somatotropas, con hipersecreción de GH, y por ende, de IGF-1 [4]. En la **figura 2** se observan las posibles causas de acromegalia.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia son muy variadas, como se observa en la **tabla 1**. Los principales signos y síntomas asociados son crecimiento acral y facial, edema de tejidos blandos, artralgias, mialgias, hiperhidrosis y cefalea [4, 20-22]. Los trastornos del esqueleto se pueden encontrar hasta en el 70% de los afectados y se expresan como artropatía axial y de las articulaciones grandes, calcificaciones periarticulares y sinovitis, las cuales pueden comprometer la calidad de vida de los pacientes [4]. El exceso de GH y de IGF-1 puede conducir a trastornos cardíacos, estructurales y/o funcionales, hasta en el 60% de los pacientes; en este grupo se encuentran las arritmias, la hipertensión arterial y la enfermedad valvular cardíaca. Los trastornos respiratorios se expresan como apnea obstructiva del sueño y se presentan entre el 67% y el 75% de los afectados; son el resultado de los efectos centrales de la GH y del crecimiento de los tejidos blandos de las vías respiratorias, como los pólipos nasales y la macroglosia [4, 11, 12, 23-25]. La presencia de pólipos en el colon está aumentada en la población acromegálica, son la expresión del efecto de la GH y de la IGF-1 sobre los tejidos blandos del epitelio colónico, y tienen una prevalencia estimada entre el 9% y 40% de los pacientes; sin embargo, aunque se consideran lesiones premalignas, el cáncer colorrectal solo se desarrolla en el 1% de los pacientes, lo que significa el doble de la población general [26-28].

Se ha observado un claro aumento en la mortalidad de los pacientes con acromegalia que justifica plenamente el diagnóstico y tratamiento oportunos. La mortalidad se presenta por la mayor prevalencia de hipertensión, hiperglucemia o diabetes mellitus, cardiomiopatía y apnea del sueño en estos pacientes [1, 12, 29]. Finalmente, la prevalencia de cáncer en los pacientes con acromegalia, aunque ha sido un tema controversial, parece ser menor que en la población general, pero es llamativo que la mortalidad por cáncer de colon, sea el doble que el de la población general [30].

Diagnóstico diferencial de la acromegalia

Por sus manifestaciones insidiosas, el diagnóstico suele retrasarse hasta una década después del inicio estimado de los síntomas [11, 12, 31, 32], por lo que hay que tener una alta sospecha diagnóstica y estar atentos a cualquiera de las manifestaciones o enfermedades asociadas, para iniciar el estudio hormonal en forma oportuna.

La acromegalia, en sus estadios tempranos, puede considerarse como una enfermedad simuladora, por lo que se requiere de una alta experticia clínica para su adecuado diagnóstico. Incluso en estadios más tardíos, el médico debe discernir si el paciente tiene una acromegalia o una suma de patologías aisladas, como podría ser el caso de un paciente con hipertensión arterial y diabetes mellitus, o con prognatismo y síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. Además, hay cuadros que requieren una sensibilidad clínica mayor, como cuando se presenta solo una enfermedad, solo estatura alta en la adolescencia, o cuando hay algunos rasgos sutiles del exceso de secreción de GH, como es el caso de una mala-

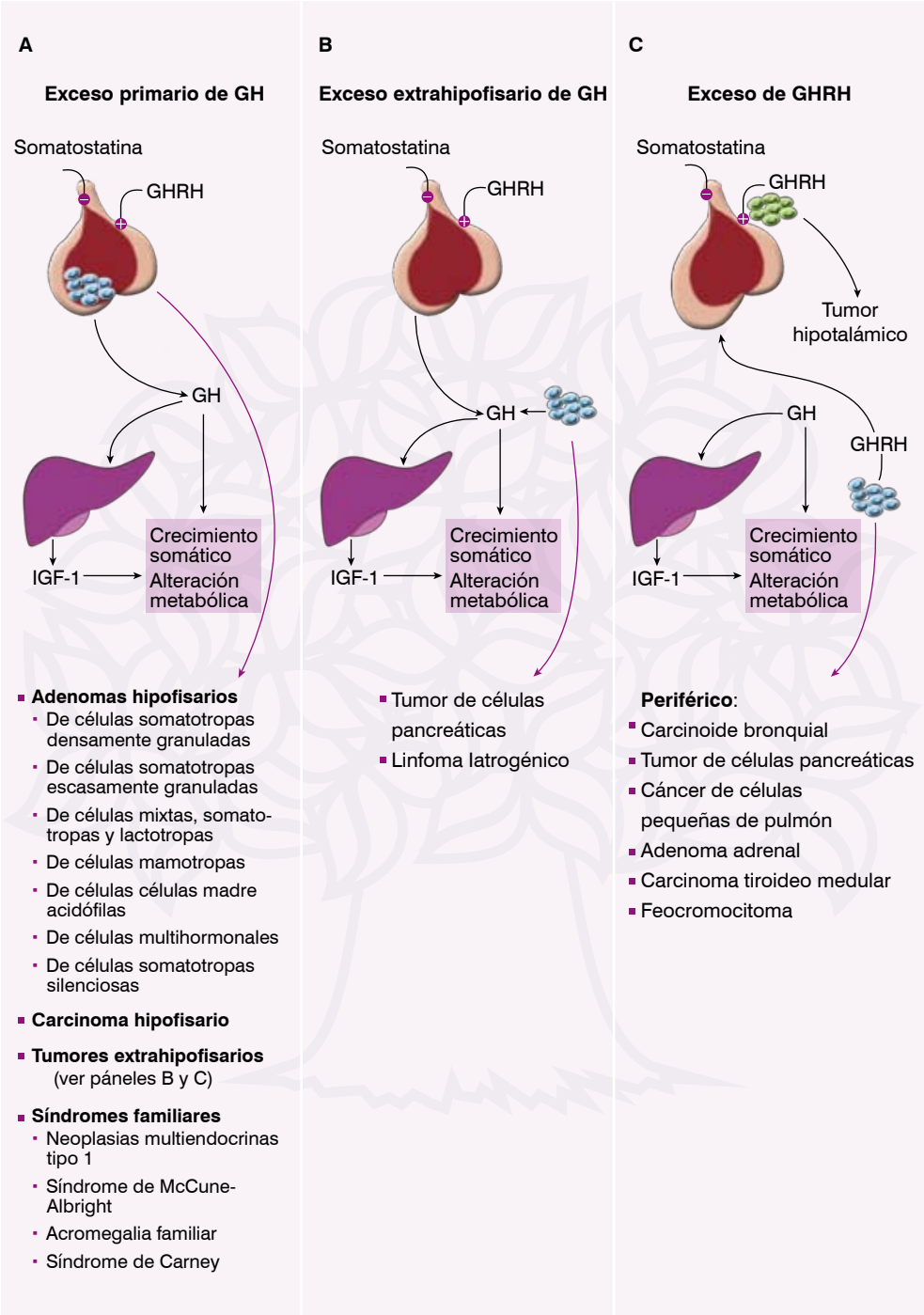


Figura 2. En la gran mayoría de los pacientes, la acromegalia es el resultado de una producción en exceso de hormona del crecimiento por un adenoma hipofisario (A); sin embargo, también puede producirse por hipersecreción extrahipofisaria de la hormona del crecimiento (B), o por la hipersecreción de hormona liberadora de hormona de crecimiento (C). Convenciones: GH: hormona de crecimiento; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I [4].

Tabla 1. Características clínicas de la acromegalia [2]	
Efectos locales del tumor	Sistema cardiovascular
Crecimiento de la hipófisis	Hipertrofia ventricular izquierda
Defectos en los campos visuales	Hipertrofia septal asimétrica
Parálisis de los nervios craneales	Cardiomiopatía
Cefalea	Hipertensión arterial
Cambios somáticos	Enfermedad cardíaca congestiva
Crecimiento acral	Piel y sistema gastrointestinal
Engrosamiento de los tejidos blandos de manos y pies	Hiperhidrosis
Prognatismo	Piel grasosa
Mala oclusión mandibular	Fibromas laxos o apéndices cutáneos
Artralgias y artritis	Pólipos en colon
Síndrome del túnel del carpo	Sistema endocrino
Acroparestesia	Galactorrea
Miopatía proximal	Disminución de la libido, disfunción eréctil
Osteoartritis degenerativa, escoliosis, cifosis y fracturas vertebrales	Bajas concentraciones séricas de la globulina fijadora de tiroxina
Hipertrofia de los huesos frontales	Hiperparatiroidismo
Sistema respiratorio	Anormalidades menstruales
Trastornos del sueño	Alteración en la tolerancia a la glucosa
Apnea del sueño (central y obstructiva)	Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia
Narcolepsia	Diabetes mellitus
Visceromegalia	Hipertrigliceridemia
Hígado	Hipercalcuria, aumento de la 25-hidroxivitamina D ₃
Lengua	Hiperhidroxiprolinuria
Tiroides	Bajas concentraciones séricas de renina
Glándulas salivales	Altas concentraciones séricas de aldosterona
Próstata	Tumores de los islotes pancreáticos
Bazo	Bocio
Riñón	

oclusión dental, un síndrome de túnel del carpo, una hiperhidrosis esencial o una cefalea de difícil tratamiento.

¿Cuándo sospechar el diagnóstico de acromegalia?

Como se ha analizado, la acromegalia afecta múltiples órganos y sistemas, pero existe un conjunto de hallazgos somáticos y metabólicos que hacen más probable su diagnóstico. De acuerdo con Melmed y colaboradores, el diagnóstico de acromegalia debe considerarse en las situaciones clínicas que se resumen en la **tabla 2** [4]. Y más recientemente, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) ha recomendado evaluar los pacientes que presenten los signos y síntomas típicos de la acromegalia, lo que incluye las ampliaciones somáticas, la sudoración excesiva, el crecimiento excesivo de la mandíbula, los dolores en las articulaciones, la presencia de cardiomiopatía hipertrófica, el síndrome del túnel carpiano, el síndrome de apnea del sueño, la osteoartropatía degenerativa, la diabetes mellitus, las irregularidades menstruales en las mujeres y las disfunciones sexuales en los hombres, las cefaleas y pérdida de los campos visuales (atribuible a la compresión quiasmática óptica) y las diplopías (debido a la parálisis del nervio craneal) [33].

Diagnóstico de acromegalia

El primer paso en el diagnóstico de acromegalia, como en casi todas las enfermedades endocrinológicas, es la sospecha clínica basada en los estigmas, algunos casi patognomónicos como el crecimiento acral y facial (ver **figura 3**). Sin embargo, por la lenta y en ocasiones sutil progresión de la enfermedad, el diagnóstico es un reto en la práctica clínica, que lleva a que en un gran número de pacientes se retrase o incluso se haga un diagnóstico errado y por tanto, un tratamiento incorrecto. La forma de evitar estos problemas, es pensar en la acromegalia ante signos tan sutiles como el aumento de la secreción glandular sudorípara de la piel, o tan precoces como la alteración de la tolerancia a los carbohidratos.

En 2011, la AACE ha recomendado, con base en que la acromegalia es un síndrome clínico, que dependiendo de su etapa de progresión puede no manifestarse con claras características de diagnóstico clínico. Los médicos deben pensar en este diagnóstico en pacientes con dos o más de las comorbilidades siguientes: diabetes de reciente aparición, artralgias difusas, hipertensión arterial de reciente aparición o de difícil control, enfermedad cardíaca (incluyendo hipertrofia biventricular y las disfunciones diastólica y sistólica, fatiga corporal, cefaleas, síndrome del túnel carpiano, síndrome de apnea del sueño, sudoración, pérdida de la visión, pólipos de colon y mala-oclusión progresiva de la mandíbula [33].

El segundo paso en el abordaje diagnóstico de cualquier síndrome de hipersecreción en endocrinología, es la medición bioquímica de las hormonas que se encuentran anormalmente elevadas y demostrar que esta hipersecreción es autónoma, o sea no regulada por los ejes de retroalimentación fisiológicos. Y finalmente, solo después del paso bioquímico anterior, se debe realizar la localización imaginológica de la patología que causa la hipersecreción autónoma de la hormona que causa la enfermedad.

Medición Hormonal

En la acromegalia, al igual que en el gigantismo, la medición inicial debe ir encaminada a confirmar el aumento de la secreción autónoma de la GH, por lo que el método ideal debería ser la medición bioquímica directa de ésta; sin embargo, la GH sérica tiene amplios rangos de variabilidad normal a lo largo del día, que van desde valores casi indetectables hasta valores tan altos como los vistos en pacientes con acromegalia (ver **figura 4**). Además, la GH tiene una vida media corta y una gran variación de su secreción ante diferentes estímulos como la comida, el ejercicio y el estrés, y ante estados clínicos y fisiológicos como el peso corporal, la edad, el estado nutricional y los períodos de sueño. Todo esto hace que la medición bioquímica de la GH sérica, sea un mal método inicial de abordaje del paciente con acromegalia [21, 33, 34]. Técnicamente es más fácil la medición bioquímica del efector de la GH, el IGF-1 sérico, ya que tiene una menor variabilidad a lo largo del día, mayores concentraciones séri-

Tabla 2. Condiciones que hacen sospechar acromegalia
Cambios en facies o crecimiento acral
Incremento en la talla zapatos o de anillos
Sudoración excesiva
Síndrome de túnel del carpo y parestesias
Cansancio, letargia, cefalea
Irregularidades menstruales
Disfunción eréctil, pérdida de la libido
Artropatía
Problemas dentales
Visceromegalias
Alteración de la tolerancia a la glucosa/diabetes mellitus e hipertensión arterial
Defectos de los campos visuales
Alteraciones del sueño
Macro o microadenoma conocido
Síndromes edematosos clínicamente no explicados

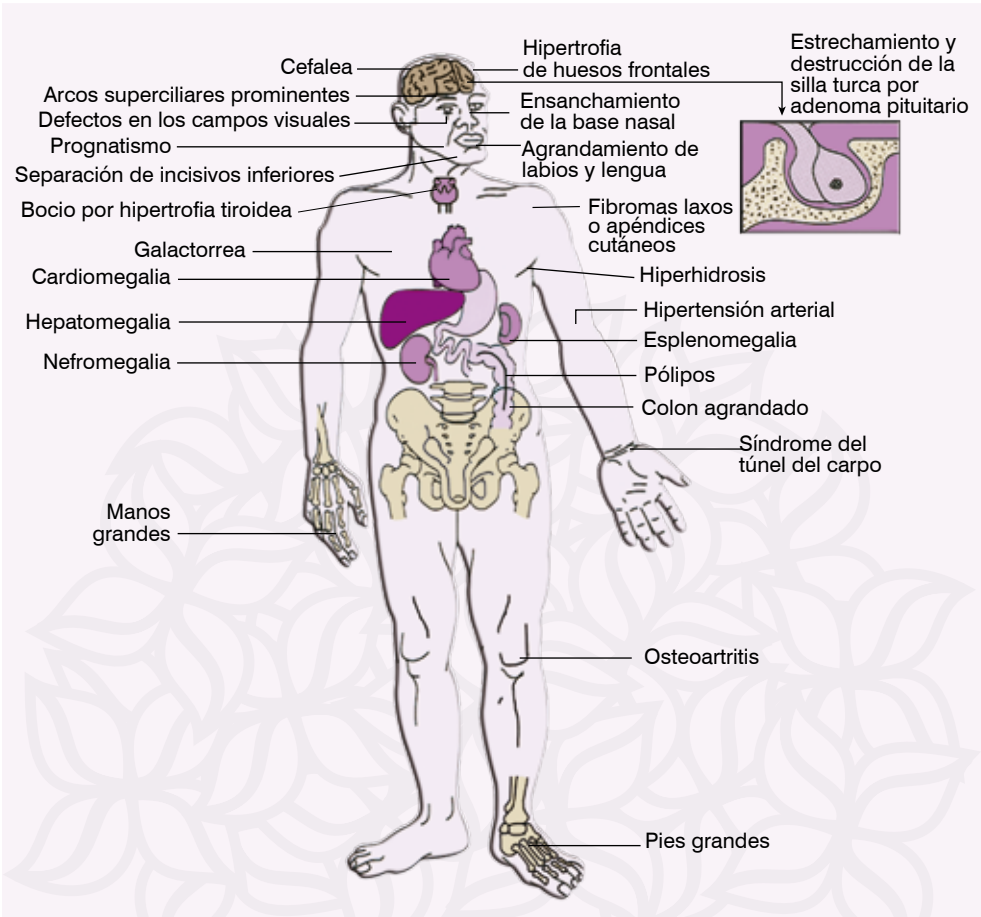


Figura 3. Principales condiciones clínicas en el paciente con acromegalia.

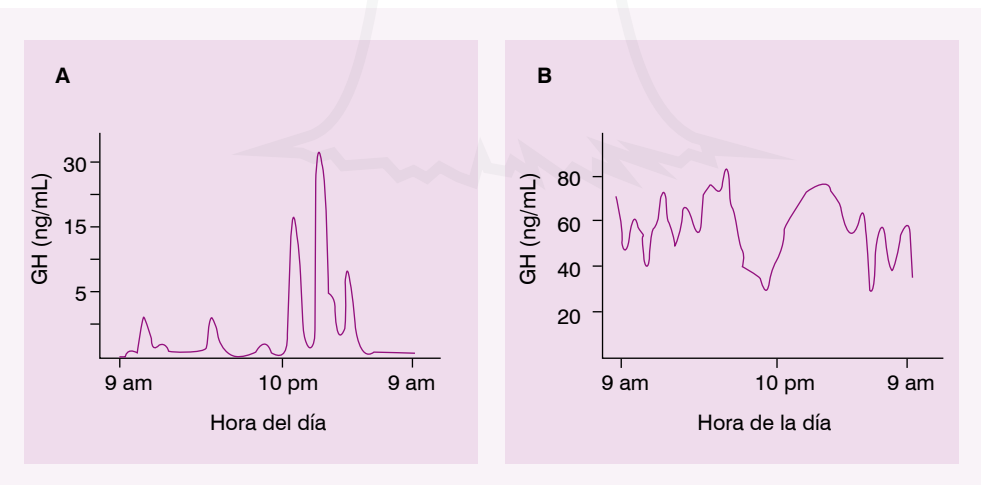


Figura 4. En los cuadros se observa el patrón de secreción de hormona del crecimiento en un individuo normal (A) y en uno con acromegalia (B). En el individuo normal se nota un claro predominio nocturno, en tanto que en el paciente con acromegalia hay pérdida del ritmo circadiano.

cas y una vida media sérica más larga que la de la GH sérica. Parte de esta permanencia sérica más prolongada es debida al aumento concomitante de su proteína ligadora IGFBP-3, que es activada por la GH al estimular la secreción de la IGF-1 y al permitir que ella actúe sobre sus receptores tisulares [4, 21].

Medición de IGF-1

El IGF-1 es la mejor prueba para la tamización diagnóstica de acromegalia y gigantismo, porque además de su vida media bioquímica más prolongada, tiene una alta sensibilidad. Sin embargo, la mayoría de los autores y los consensos internacionales concuerdan en que el resultado de un IGF-1 sérico aumentado para la edad y el género, requiere confirmarse con la demostración de la ausencia de supresión de la GH sérica, mediante una prueba de tolerancia a la glucosa, lo que adiciona especificidad a la primera prueba, ya que demuestra la autonomía en la secreción de la GH [21, 33, 35, 36]. Debe tenerse en cuenta que las concentraciones séricas del IGF-1 muestran una correlación sérica semilineal con la GH sérica, llegando a una meseta cuando la GH está cerca de 20 a 30 ng/mL, luego de la cual, la GH sérica sigue aumentando linealmente y el IGF-1 sérico entra en una meseta [37, 38].

El IGF-1 presenta variaciones séricas según la edad y el género, además según la ingesta de alimentos, factores genéticos y las concentraciones de algunas hormonas como la GH, el cortisol, la T4, la prolactina y los esteroides sexuales; sin embargo, esto es parcialmente obviado ya que en el contexto del síndrome gigantismo/acromegalia, la GH es el principal estimulante del IGF-1 [34, 39]. No obstante, es bueno tener en cuenta otros factores que aumentan o que disminuyen la concentración sérica del IGF-1 [33, 40, 41]:

- Aumento de las concentraciones séricas del IGF-1, que puede conducir a falsos positivos: se puede ver en el embarazo, ya que la placenta es capaz de producir una pequeña molécula de GH que es biológicamente activa.
- Disminución de las concentraciones séricas del IGF-1, que puede conducir a falsos negativos: enfermedades sistémicas, como los estados catabólicos, las insuficiencias hepática y renal, la desnutrición y la diabetes mellitus mal controlada; además, los estrógenos cuando se administran oralmente pueden antagonizar los efectos de la GH y pueden causar que el IGF-1 del paciente con acromegalia, descienda dentro de concentraciones séricas normales.

Respecto a la forma en que se debe dosificar la concentración sérica del IGF-1, debe tenerse en cuenta que a pesar de su interacción con los alimentos, puede medirse en ayunas o con el estómago lleno sin variaciones significativas en sus resultados [42]. Adicionalmente, la medición del IGF-1 sérico tiene la ventaja de que se correlaciona con algunos aspectos de la presentación clínica, como el grado de deterioro de la tolerancia a la glucosa y el compromiso de tejidos blandos medido como el grosor del engrosamiento plantar; hechos que no guardan correlación con el grado de freno de la GH durante la prueba de tolerancia a la glucosa [36].

El IGF-1 es un polipéptido de 70 aminoácidos de cadena única, con tres puentes disulfuro intramoleculares y con un peso molecular de 7.649 daltons, que tiene una homología del 50% con la proinsulina [43]. Su medición ha sufrido grandes cambios a lo largo de su historia, por lo que en la actualidad se utilizan métodos más sensibles y específicos; sin embargo, aún existen problemas para la estandarización de la prueba, particularmente la variabilidad interlaboratorio [44, 45]. Esto ha obligado a recomendar que siempre se utilice el mismo método para el seguimiento de los pacientes [33]. Un problema adicional en su medición es que como no hay un estándar para la prueba, aún no existe claridad sobre cuál método es el ideal para su medición; no obstante lo anterior, la mayoría de los autores apoyan el uso de

métodos más sensibles, como los inmunorradiométricos y los quimioluminimétricos, particularmente mediante el uso de métodos aprobado por el CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) [39, 42, 46].

En cuanto a la interpretación de la concentración del IGF-1 sérico, debe tenerse en cuenta que el rango de normalidad se define como la media $\pm$ 2 desviaciones estándar (DS), lo que incluye el 95% del rango de normalidad de una población determinada según la edad, el género [40] y el estadio puberal, cuando se trata de adolescentes que no han terminado su crecimiento. Sin embargo, la mayoría de laboratorios de referencia utilizan los rangos que les proporcionan las casas comerciales o los estudios poblacionales específicos, los cuales no están definidos para la población colombiana.

Si las concentraciones séricas del IGF-1 están significativamente aumentadas y las características clínicas de la acromegalia están presentes, la medición de la GH sérica después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa puede omitirse como prueba confirmatoria; esto es particularmente importante si se conoce que hasta el 30% de los pacientes con acromegalia activa, tienen valores discordantes entre el IGF-1 sérico y el freno de la GH sérica luego de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, como se explica más adelante [33].

GH basal

En personas normales la secreción de la GH es pulsátil, hora a hora y con un claro patrón circadiano, con una variación que va en los adultos normales desde $<0,1$ ng/mL hasta 30 ng/mL (ver **figura 4**); además, también puede ser estimulada por el ejercicio y el sueño. Pero debido a que su vida media es corta (aproximadamente 20 minutos), el aclaramiento de la GH sérica es muy rápido, lo que hace que las concentraciones de la GH fluctúen a lo largo del día, particularmente luego de las comidas [33]. Además, en la medición de las concentraciones séricas de la GH debe tenerse en cuenta que pueden estar aumentadas en presencia de enfermedades hepáticas, estados de desnutrición y descompensación de la diabetes mellitus [33]. Todos estos hechos hacen que la determinación de la GH sérica basal no se utilice como prueba diagnóstica de los pacientes con el síndrome gigantismo/acromegalia con enfermedad activa; además, porque estos pacientes pueden presentar concentraciones séricas de la GH en un rango considerado como normal, dependiendo de la hora y las situaciones bajo las cuales se haga su medición [33, 40, 44]. No obstante, cuando bajo ciertas condiciones clínicas existe la sospecha de un error en la medición del IGF-1 sérico, la medición de la GH sérica en una prueba de tolerancia oral a la glucosa, sí puede ayudar a aclarar el diagnóstico [1, 33, 40].

Prueba de tolerancia a la glucosa oral con medición de GH

Se ha encontrado que el 2,5% de la población normal puede tener una concentración sérica del IGF-1 aumentada, por lo que salvo lo enunciado en los párrafos anteriores, en general se ha aceptado que para confirmar el diagnóstico de acromegalia se requiere de una prueba confirmatoria; sin embargo, esta premisa comienza a ser reevaluada [33, 47]. Las pruebas de supresión de GH sérica se basan en la fisiología de la secreción de ésta, en la cual la administración en forma exógena de una carga de glucosa, hace que ésta actúe como sustancia contra-reguladora inhibidora, suprimiendo la secreción de la GH [40]. En este caso se prefiere la glucosa, dada su fácil aplicación y su seguridad dentro de un amplio rango, siendo en la actualidad la prueba de mayor especificidad para la confirmación del diagnóstico del exceso de secreción de GH. Sin embargo, la prueba no está exenta de problemas, toda vez que se pueden presentar resultados falsamente positivos durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (es decir, no supresión) en niños altos y durante la adolescencia, en pacientes con insuficiencias hepática y renal crónica, en pacientes con diabetes mellitus, en pacientes

con trastornos alimentarios (desnutridos y con anorexia nerviosa), en pacientes con depresión endógena y en adictos a la heroína [38, 47].

Aunque en esta prueba no se ha estandarizado el valor de la carga de glucosa, se recomienda con miras a obtener esta estandarización, realizarla con 75 g de glucosa oral o con 1,75 g/kg de peso en adolescentes con sospecha de gigantismo, hasta un máximo de 75 g de glucosa; con mediciones cada 30 minutos hasta 120 minutos post-ingestión de la carga de glucosa oral [33]. El resultado de esta prueba es considerado como normal cuando se encuentran concentraciones séricas de GH menores de 1 ng/mL en todas las muestras entre los 30 y los 120 minutos [33, 39, 40, 48]; y anormal, cuando al menos una de las mediciones de la GH sérica se encuentra mayor de 1 ng/mL [33, 39, 40, 48]. Ahora bien, esta prueba tiene una especificidad casi del 100% para el diagnóstico de acromegalia cuando las concentraciones séricas de la GH son mayores de 2 ng/mL en las 4 muestras posteriores a la carga de la glucosa oral [39, 48].

El rango de 1 ng/mL como valor diagnóstico de gigantismo, al igual que de acromegalia, luego de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, es cada vez más debatido, ya que las nuevas técnicas diagnósticas ofrecen mayor sensibilidad y por tanto, los valores normales son cada vez menores; por esto, diferentes autores y consensos enfatizan que hacen falta estudios poblacionales para definir un nuevo valor diagnóstico, el cual en algunos reportes ha llegado a ser propuesto tan bajo como de 0,3 ng/mL, con base en estudios de individuos normales [13, 33, 38, 40, 44, 48, 49].

La prueba de tolerancia oral a la glucosa requiere rangos de referencia para el valor de supresión de la GH sérica, según la edad, el género y la masa corporal, ya que se ha demostrado que estos dos factores modifican los resultados [48, 50, 51]; sin embargo, a la fecha no se disponen datos para realizar estas estandarizaciones. De estos factores, uno que es muy importante en el estudio del paciente con sospecha de gigantismo, es el género; no obstante, a pesar de haber una mayor concentración sérica basal de la GH en mujeres y una variación de ésta a través del ciclo menstrual, no se ha demostrado que en la prueba de tolerancia oral a la glucosa para freno de la GH sérica, se requieran ajustes según el género [48].

En cuanto a la estandarización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa como prueba de freno de la GH sérica, el problema real es la estandarización de la medición de la GH sérica, y aunque hace más de dos décadas existe el concepto de IS (*International Standard*) [52], el cual busca unificar los métodos de medición haciendo reproducibles las pruebas entre los diferentes laboratorios, este estándar ha variado a través de los años desde su implementación y aún no se ha logrado que sea completamente exacto [45, 48].

Así, uno de los problemas mayores en la estandarización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa para freno de la GH sérica, es el rendimiento de los ensayos comerciales para la medición sérica de la GH, lo que hace que existan problemas en la aplicación de criterios de consenso internacional en la práctica clínica. Entre los factores que influyen en el rendimiento de los ensayos para la GH sérica, se incluyen [33]:

- La heterogeneidad de las isoformas de la GH humana circulantes en el suero.
- El tipo de anticuerpos policlonales dirigidos contra diferentes epítopes en los diferentes ensayos.
- La posibilidad de que existan interferencias entre proteínas endógenas fijadoras de la GH, con los anticuerpos de los ensayos.
- Los errores en la conversión de unidades entre los diferentes ensayos (mU/L y µg/L o ng/mL).

Existe otro problema en la estandarización de la medición de la GH sérica y es el uso de diferentes estándares en los diversos ensayos bioquímicos, lo que hace que los resultados de los laboratorios que utilizan diferentes ensayos bioquímicos no sean comparables, porque utilizan estándares internacionales. Por ejemplo, el *Immulate 2000* utiliza el *OMS 2nd International Standard (IS)* de 87/518, el *Nichols Advantage* utiliza la norma *National Institute for Biological Standards and Control 2nd IS* de 98/574 y el ensayo de *Diagnostic Systems Laboratories* usa la preparación de referencia 88/624 de GH de la OMS [33]. En estudios comparativos entre estos métodos, se han encontrado diferencias en los resultados que van entre el 2,3 a 6 veces [51, 53]. Por esto, la recomendación actual es el uso de métodos de medición de primera y segunda generación de GH recombinante (IS 88/624 y 98/574), que se basen en una GH de 24 kiloDaltons con una pureza superior al 95%, en lugar de la GH de origen pituitario (IS 80/505), que contiene una mezcla de isoformas [52]. Finalmente, se ha sugerido que se utilice mejor la medición en unidades de masa ($\mu\text{g/L}$ o ng/mL) que en unidades internacionales (mU/L) [54].

A pesar de todas estas anotaciones, se puede concluir que en general las concentraciones séricas de la GH y del IGF-1 se correlacionan estrechamente entre sí en los pacientes con acromegalia [55, 56]. Sin embargo, pueden haber hallazgos divergentes hasta en un 30% de los pacientes [49, 57, 58]. La discrepancia más común es el aumento del IGF-1 sérico, con una concentración sérica normal de la GH, lo que es frecuente al comienzo de la acromegalia y del gigantismo. Con menor frecuencia se encuentra una concentración sérica aumentada de la GH durante el desarrollo de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, en presencia de una concentración sérica normal del IGF-1. Este tipo de discrepancia puede ser debido a [57, 58]:

- A la falta de estandarización de los ensayos bioquímicos de estas hormonas.
- A los efectos de la edad y del estadio de desarrollo gonadal en la tasa de secreción de la GH y del IGF-1.
- A las diferencias genéticas en las proteínas de unión de la GH y del IGF-1.
- Al estrés en el momento de la toma de las muestras.

Otras pruebas diagnósticas

Existen otras pruebas dinámicas como los estímulos con las hormonas liberadoras de tirotropina (TRH), de gonadotropina (GnRH), de la GH (GHRH), de la corticotropina (CRH) y con el péptido intestinal vasoactivo (VIP), las cuales paradójicamente aumentan las concentraciones séricas de la GH en los pacientes con acromegalia [33, 38]; además, también se dispone de la prueba de supresión con levodopa, con bromocriptina y con octreotide, que como se espera, suprimen la secreción y las concentraciones séricas de la GH. Las pruebas más usadas son el estímulo con TRH, en el cual se administra un bolo intravenoso de 200 a 500 μg de TRH, y se considera positiva si entre los 20 a 30 minutos siguientes a este bolo, ocurre un aumento de más del 50% en las concentraciones séricas de la GH, comparado con la concentración basal [48, 59]. Esto se ha documentado entre el 45% y el 80% de los pacientes con acromegalia, y no se presenta en personas normales [48, 59]. En la prueba de supresión con levodopa se administran 500 mg por vía oral, y se considera positiva si ocurre una disminución de más del 50% de las concentraciones séricas de la GH, también en comparación con las concentraciones basales [60]. Este hecho se ha encontrado hasta en el 50% de los pacientes con acromegalia y es una respuesta paradójica, porque en las personas normales, la levodopa aumenta las concentraciones séricas de la GH [60]. Sin embargo, estas pruebas no están adecuadamente estandarizadas y sus características operativas las hacen

menos adecuadas para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con acromegalia [33, 38, 40, 48, 61]. Se debe mencionar que con una de estas pruebas, el estímulo con TRH, hay un reporte de desarrollo de apoplejía pituitaria [62].

Por último, se ha propuesto como prueba diagnóstica la medición de la proteína fijadora del IGF-1, la IGFBP-3; sin embargo, no es claro el rango de valores considerados normales en los adultos y hay entrecruzamiento de éstos, con los hallados en pacientes con acromegalia [33, 38, 40].

Finalmente, todos los pacientes con acromegalia, al igual que con gigantismo, deben tener una evaluación completa de la función hipofisaria [38]. Esto busca detectar otros estados de hipersecreción como los adenomas polihormonales, principalmente cosecretores de prolactina (PRL) [33, 38, 63], y la presencia de insuficiencia de las otras líneas celulares de la hipófisis (lactotrofos, gonadotrofos, tirotrofos y corticotrofos), lo que puede ocurrir más frecuentemente en pacientes con macroadenomas de gran tamaño [38]. Un hallazgo que debe tenerse en cuenta es que el cortisol sérico puede estar bajo, imitando un estado de hipoadrenalismo central, a pesar de existir una función hipotálamo-hipófisis-adrenal normal, debido al efecto inhibitorio de la hipersecreción de GH en la 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 1, que cataliza la conversión de cortisona a cortisol [64].

Imaginología

Como se enunció en la sección sobre el diagnóstico de acromegalia, solo una vez se ha confirmado el aumento de la secreción autónoma de la GH, es necesario aclarar la fuente de este estado hipersomatotrofo autónomo, mediante pruebas de imaginología. Se presenta una breve mención de ellas, puesto que una revisión extensa sobre este tema escapa a los objetivos de este artículo.

Imagen por resonancia magnética de cráneo

Se debe solicitar una imagen por resonancia magnética de cráneo, con y sin contraste, con protocolo para la región selar (hipófisis e hipotálamo) [38]. Este ha demostrado ser el método más sensible y específico para examinar la anatomía de la silla turca, y descartar o confirmar la presencia de enfermedad en la hipófisis, que es el sitio más frecuente de producción anormal de GH, y explica aproximadamente el 95% a 99% de la hipersecreción, siendo en un 75% macroadenomas (adenomas mayores de 1 cm) que son fácilmente detectados con esta técnica. Adicionalmente, valora el hipotálamo en el cual se puede encontrar la causa de menos de un 1% de los casos de acromegalia [1, 65]. En los pacientes con agrandamiento hipofisario, pero sin una evidencia clara de la presencia de un adenoma hipofisario, se debe sospechar una secreción de la GHRH ectópica y ésta debe ser ubicada mediante estudios imaginológicos y radiológicos del tórax, un ultrasonido de abdomen o un estudio gammagráfico con octeotride marcado (Octreoscan) [38]. En estos casos, la mayor dificultad es que el ensayo bioquímico para la medición de la GHRH sérica, no está ampliamente disponible [38].

Mediante la resonancia magnética de cráneo con protocolo de la región selar, se puede definir la separación entre el adenoma y el tejido hipofisario normal, y la invasión macroscópica de los tejidos circundantes (senos petrosos y quiasma óptico), pero no permite definir la microinvación de los adenomas [38].

La imagen por tomografía axial computarizada de cráneo, es un método imaginológico temporalmente anterior a la resonancia magnética de cráneo, que debe ser reservado para dos situaciones [38]:

- Imposibilidad para la realización de una resonancia magnética de cráneo, en pacientes con marcapasos y con prótesis metálicas.
- Para planear el abordaje quirúrgico, en cuanto la valoración del tejido óseo de la región selar.

Imagen por tomografía axial computarizada toraco-abdominal

La producción exógena de GH y de GHRH representa menos del 3% de las causas de la acromegalia, y usualmente la mayoría de las causas están localizadas en la zona toraco-abdominal. Dentro de las posibles causas se encuentra el carcinóide bronquial y el cáncer de células pequeñas del pulmón, el tumor de islotes pancreáticos, el adenoma adrenal, el carcinoma medular de tiroides, el feocromocitoma y los linfomas, casi todas ellas valorables con esta técnica [13, 33, 38]. Si la valoración inicial por resonancia magnética de la región selar es normal, y se ha descartado la administración exógena de GH y GHRH, algunos autores recomiendan como método diagnóstico y terapéutico la exploración empírica transesfenoidal [22].

La **figura 5** resume el proceso diagnóstico en un paciente con clínica compatible con acromegalia.

Hormonas y seguimiento

El control de la acromegalia, y más aún su curación, son difíciles. Anteriormente para el control y seguimiento de la acromegalia se consideraba aceptable una concentración sérica de la GH posterior a una prueba de tolerancia oral a la glucosa <10 ng/mL, y luego <5 ng/mL; con el avance de las técnicas de diagnóstico bioquímico, ahora se acepta que se debe ser más estrictos, y es así como en las guías de los años 2000, 2002 y 2004 se considera que hay control de la acromegalia si hay una concentración sérica del IGF-1 normal y una concentración sérica de la GH posterior a una prueba de tolerancia oral a la glucosa <1 ng/mL entre el segundo y el cuarto mes del tratamiento. [61, 65, 66]. Las guías de 2009 continúan con la misma definición de control de la enfermedad y consideran que podría hablarse de curación si hay una concentración sérica de la GH $<0,4$ ng/mL [13], pero las guías de 2010 aclaran que se considera enfermedad controlada si se obtiene una GH basal <1 ng/mL o una GH posterior a una prueba de tolerancia oral a la glucosa $<0,4$ ng/mL y una concentración sérica del IGF-1 normal, utilizando métodos bioquímicos ultrasensibles [67]. Adicionalmente, aún no es claro cuál es la implicación real de buscar niveles cada vez más bajos de la concentración sérica de la GH posterior a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, en cuanto al pronóstico de morbilidad y mortalidad, más aún considerando las tasas de éxito, sobre todo en casos de macroprolactinomas invasores. Sin embargo, las guías de 2011 recomiendan bajar el nadir de la concentración de la GH sérica posterior a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, a un valor $<0,4$ ng/dL, con el fin de aumentar la sensibilidad de la prueba [33]. Lo que sí es cierto, es que hoy en día se acepta que una concentración sérica basal de la GH $>2,5$ ng/mL es importante como marcador de mortalidad [13, 49, 68-70].

Dados los inconvenientes mencionados para tener una prueba ideal, se recomienda realizar conjuntamente la medición de la concentración sérica del IGF-1 y de la GH basal y posterior a la prueba de tolerancia oral a la glucosa con mediciones cada 30 minutos, hasta los 120 minutos, teniendo en cuenta que luego de la realización de procedimientos terapéuticos, quirúrgicos y médicos, las concentraciones séricas del IGF-1 toman de 4 a 6 semanas en estar estables [21, 36]. Así, este es el tiempo mínimo que se debe esperar para definir la respuesta a una conducta terapéutica [21, 36].

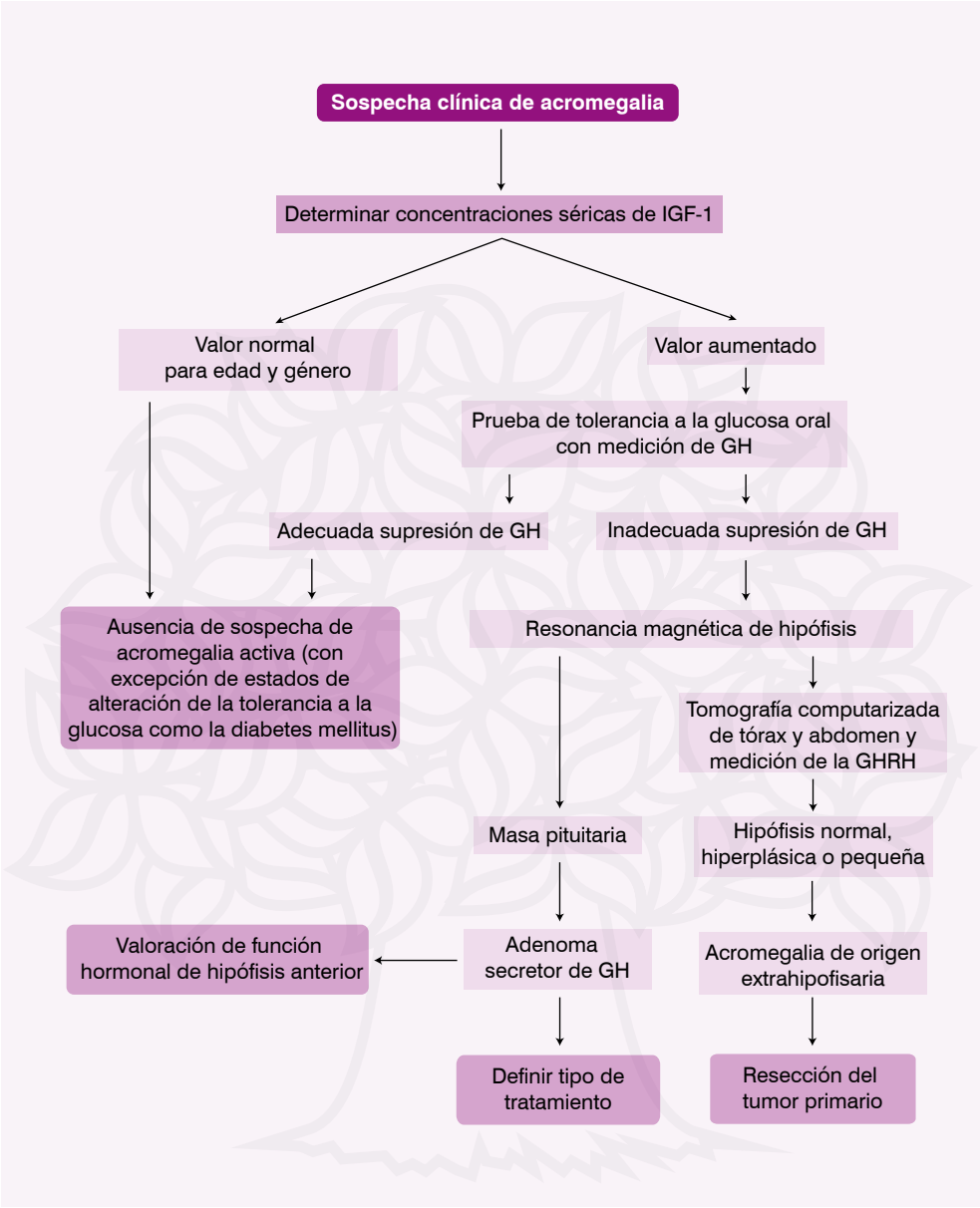


Figura 5. Diagrama de flujo para el diagnóstico de acromegalia. Tomado y modificado de **Melmed S.** Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355: 2558-2573 [4].

En los pacientes tratados con análogos de somatostatina, la medición de la concentración sérica de la GH posterior a una prueba de tolerancia oral a la glucosa puede ser poco confiable, encontrándose discordancia entre los resultados de esta prueba y las concentraciones séricas del IGF-1 [70], por lo que en estos pacientes se recomienda utilizar solo las concentraciones séricas del IGF-1 y de la GH basal, durante el tiempo que se utilice el tratamiento con el análogo de la somatostatina. Además, los pacientes que reciben antagonistas del receptor hepático de la GH, solo se pueden seguir con la concentración sérica del IGF-1, dado el mecanismo de acción de este medicamento.

Casos especiales

Embarazadas

El embarazo normal es un estado de hipersomatotropismo leve [71], donde existe una variante de la GH de origen placentario, el lactógeno placentario, también llamado somatotropina coriónica humana. Esta hormona a partir de la quinta semana de gestación, inhibe la secreción de la GH hipofisaria, pero aumenta la secreción y la concentración sérica materna del IGF-1; afortunadamente para el diagnóstico bioquímico del estado de acromegalia y gigantismo, esta variante no es detectada por los métodos habituales de medición de la GH por radioinmunoanálisis, inmunoradiometría e immunoquimioluminiscencia [72, 73]. Por otro lado, en pacientes acromegálicas, el embarazo es un hecho poco común, dado que hasta en el 40% de ellas, hay un descenso de la fertilidad por un estado de hipogonadismo [60].

Por lo anterior, el diagnóstico de la acromegalia durante el embarazo es un reto clínico, ya que la medición de la GH sérica durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, que es el estándar de oro en mujeres no gestantes, puede estar alterada por la supresión fisiológica de la GH hipofisaria. No obstante, es la prueba que ha sido utilizada en algunos estudios [74, 75], sin que existan parámetros de referencia normales para este estado, por lo que no puede recomendarse como la prueba de diagnóstico ideal en las mujeres gestantes con acromegalia. Por otro lado, las concentraciones séricas del IGF-1, tampoco son apropiadas para el diagnóstico de acromegalia en mujeres gestantes, debido a que no existen parámetros de referencia para determinar cuáles son los rangos de normalidad en esta población.

De las otras pruebas disponibles, la GH placentaria no responde al estímulo con la TRH exógena, mientras que la GH hipofisaria sí [76, 77]; sin embargo, esto no es completamente cierto a lo largo de toda la gestación. Pero por no disponerse de otras pruebas diagnósticas, y aunque puede tener un bajo rendimiento diagnóstico, esta prueba puede tener algún papel en el diagnóstico de la acromegalia en la mujer gestante.

Diabetes mellitus

La presencia de acromegalia o de gigantismo sin el aumento del IGF-1 sérico, es extremadamente rara en la población general; sin embargo, debe tenerse en cuenta que la hiperglucemia causa un descenso en las concentraciones séricas del IGF-1. Por esto, como la diabetes mellitus es altamente prevalente, particularmente en los pacientes con estado acromegálico [25, 77], debe tenerse en cuenta que en estos pacientes cuando cursan con una diabetes mellitus descompensada, la hiperglucemia puede causar un descenso a concentraciones normales del IGF-1 sérico, a pesar de que el síndrome acromegálico esté activo. La hiperglucemia se asocia a una degradación de la IGFBP-3 y a glucosilación del IGF-1, lo que causa alteraciones en la medición de ellos, y así a falsos negativos en la evaluación de los pacientes con síndrome acromegálico activo y con diabetes mellitus descompensada [78- 80]. De otro lado, en los pacientes con acromegalia y diabetes mellitus con deficiencia de insulina, se ha encontrado una disminución del IGF-1 independiente de las concentraciones de glucemia [81], con descensos hasta del 50% de lo esperado [80].

Otro factor que dificulta el diagnóstico bioquímico de la acromegalia y del gigantismo, es que las concentraciones séricas de la GH aumentan en los pacientes con diabetes mellitus no controlada, principalmente por una alteración de los receptores hepáticos para la GH, causando un estado de resistencia hepática a la GH, hecho que también contribuye al descenso del IGF-1 sérico. Así, el aumento sérico de la GH y la disminución del IGF-1, se ha encontrado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 mal controladas, en ausencia de acromegalia o gigantismo, con normalización al mejorar el control de la diabetes mellitus [80-84].

Por todo lo anterior, en un paciente con diabetes mellitus, para lograr un adecuado diagnóstico bioquímico de un estado hipersomatotrofo por acromegalia o gigantismo, primero debe obtenerse un control de la glucemia, para evitar falsos negativos. Respecto a la prueba de freno de la GH mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, en general no es útil y puede ser de riesgo para un paciente con diabetes mellitus descompensada.

Finalmente, la opción que queda en estos pacientes es la prueba de estímulo con TRH venoso, como se recomendó anteriormente, ya que en los pacientes con acromegalia o gigantismo que tienen diabetes mellitus, como en las embarazadas con acromegalia, puede haber un aumento paradójico de la GH luego del estímulo con la TRH [80, 83].

Conclusión

La acromegalia, al igual que el gigantismo, es una entidad clínica con morbilidad y mortalidad importantes, y con signos y síntomas típicos que deben hacer sospechar su presencia. El diagnóstico clínico y bioquímico generalmente representa un reto, no solo por lo insidioso del desarrollo del cuadro clínico, sino porque aún no se tienen métodos de medición hormonal ideales. El conocimiento de los pros y contras, y de los factores que pueden modificar el resultado del IGF-1, la GH basal y posterior a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, además de tener presentes los casos especiales, como el embarazo o la diabetes mellitus, ayuda a evitar inadecuados abordajes y por tanto, retardos en el tratamiento que lleven a aumentar la morbilidad y mortalidad por esta causa.

Bibliografía

1. **Melmed S.** Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009; 119: 3189-3202.
2. **Epelbaum J.** Intrahypothalamic neurohormonal interactions in the control of growth hormone secretion. In: *Functional Anatomy of the Neuroendocrine Hypothalamus*. Wiley, Chichester; pp. 54-68, 1992.
3. **Balthasar N, Mery PF, Magoulas CB, Mathers KE, Martin A, Mollard P, et al.** Growth hormone-releasing Hormone (GHRH) neurons in GHRH-enhanced green fluorescent protein transgenic mice: a ventral hypothalamic network. *Endocrinology* 2003; 144: 2728-2740.
4. **Melmed S.** Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558-2573.
5. **Lopera-Cañaveral MV, Campuzano-Maya G, Balthazar-González V, Alfaro-Velásquez JM.** Estudio del paciente con talla baja. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 511-531.
6. **Walters TD, Griffiths AM.** Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 513-523.
7. **Ballerini MG, Ropelato MG.** El receptor de la hormona de crecimiento humana (hGH) y la proteína de transporte de alta afinidad de la hGH. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2008; 45: 28-46.
8. **Vance ML.** Acromegaly: a fascinating pituitary disorder. Introduction. *Neurosurg Focus* 2010; 29: Introduction.
9. **Holdaway IM, Rajasoorya C.** Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29-41.
10. **Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK.** High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 432-435.
11. **Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al.** AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2007; 157: 399-409.
12. **Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK.** Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 1994; 41: 95-102.
13. **Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al.** Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-1517.
14. **Scacchi M, Cavagnini F.** Acromegaly. *Pituitary* 2006; 9: 297-303.
15. **Schulte HM, Oldfield EH, Allolio B, Katz DA, Berkman RA, Ali IU.** Clonal composition of pituitary adenomas in patients with Cushing's disease: determination by X-chromosome inactivation analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1302-1308.
16. **Vallar L, Spada A, Giannattasio G.** Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987; 330: 566-568.
17. **Asa SL, Ezzat S.** The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 97-126.
18. **Melmed S.** Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603-1618.

19. **National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service.** Acromegaly. <http://endocrine.niddk.nih.gov/pubs/acro/acro.aspx>. Accesado el 10 de juni o de 2011.
20. **Melmed S.** Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322: 966-977.
21. **Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D.** A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. *Clinical endocrinology* 1997; 46: 531-537.
22. **Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, et al.** Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *The Ulster Medical Journal* 1990; 59: 55-62.
23. **Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O.** Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2003; 58: 86-91.
24. **Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marino V, Annecchino M, Ferone D, et al.** Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2121-2125.
25. **Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, et al.** Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors and evolution; data from the French acromegaly register. *European J Endocrinol / European Federation of Endocrine Societies* 2011.
26. **Delhogue B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al.** The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3223-3226.
27. **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: 84-90.
28. **Renehan AG, Shalet SM.** Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1909.
29. **Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP.** Mortality in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61-67.
30. **Orme S, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE.** Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-2734.
31. **Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B.** Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scandinavica Scandinavica* 1988; 223: 327-335.
32. **Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R.** Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clinical Endocrinology* 1980; 12: 71-79.
33. **Katznelson L, 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: 1-44.
34. **Iranmanesh A, Grisso B, Veldhuis JD.** Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 526-535.
35. **Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J.** Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract & Research Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 555-574.
36. **Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE.** Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med* 1979; 301: 1138-1142.
37. **Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP.** Plasma insulin-like growth factor-I/somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 69-73.
38. **Cozzi R, Baldelli R, Colao AM, Lasio G, Zini M, Attanasio R.** A Position Statement On Clinical Management Of Acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 2-25.
39. **Clemmons DR.** Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nature Clin Practice Endocrinol Metab* 2006; 2: 436-446.
40. **Guitelman M, Radczuk G, Basavilbaso NG, Oneto A, Basso A.** Serum insulin-like growth factor-1 measurement in the diagnosis and follow-up of patients with acromegaly: preliminary data. *Frontiers Horm Rev* 2010; 38: 145-151.
41. **Daughaday WH, Rotwein P.** Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocrine Rev* 1989; 10: 68-91.
42. **Jaffe CA, Pan W, Brown MB, DeMott-Friberg R, Barkan AL.** Regulation of GH secretion in acromegaly: reproducibility of daily GH profiles and attenuated negative feedback by IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4364-4370.
43. **Massart C, Poirier JY.** Determination of serum insulin-like growth factor-I reference values for the automated chemiluminescent Liaison(R) assay. Clinical utility in the follow-up of patients with treated acromegaly. *Clin Chim Acta: Internat J Clin Chem* 2011; 412: 398-399.
44. **Clemmons DR.** Clinical laboratory indices in the treatment of acromegaly. *Clin Chim Acta: Internat J Clin Chem* 2011; 412: 403-409.
45. **Tanaka S, Fukuda I, Hizuka N, Takano K.** Gender differences in serum GH and IGF-I levels and the GH response to dynamic tests in patients with acromegaly. *Endocrin Journal* 2010; 57: 477-483.
46. **Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA).** <https://www.cms.gov/clia/>. Accesado el 15 de septiembre de 2011.
47. **Grottoli S, Gasco V, Ragazzoni F, Ghigo E.** Hormonal diagnosis of GH hypersecretory states. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 27-35.
48. **Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, Trainer PJ.** Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 65-70.

49. **Cazabat L, Souberbielle JC, Chanson P.** Dynamic tests for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary* 2008; 11: 129-139.
50. **Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S.** 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.
51. **Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J, et al.** Growth hormone response during OGTT: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1254-62.
52. **Bangham DR, Gaines Das RE, Schulster D.** The International Standard for Human Growth Hormone for Bioassay: calibration and characterization by international collaborative study. *Mol Cell Endocrinol.* 1985; 42: 269-282.
53. **Markkanen H, Pekkarinen T, Välimäki MJ, Alfthan H, Kauppinen-Makelin R, Sane T, et al.** Effect of sex and assay method on serum concentrations of growth hormone in patients with acromegaly and in healthy controls. *Clin Chem* 2006; 52: 468-473.
54. **Trainer PJ, Barth J, Sturgeon C, Wieringaon G.** Consensus statement on the standardization of GH assays. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 1-2.
55. **Reutens AT, Hoffman DM, Leung KC, Ho KK.** Evaluation and application of a highly sensitive assay for serum growth hormone (GH) in the study of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 480-485.
56. **Ho KY, Weissberger AJ.** Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 75-83.
57. **Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL.** Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3537-3542.
58. **Hidden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G.** Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat* 2009; 215: 60-68.
59. **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: 3141-3148.
60. **Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R, Evers N, Brabant G.** GH/IGF-I regulation in obesity-mechanisms and practical consequences in children and adults. *Horm Res Paediatrics* 2010; 73: 153-160.
61. **Irie M, Tushima T.** Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin-releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 97-100.
62. **Dökmets HS, Selçuklu A, Colak R, Unluhizarci K, Bayram F, Kelestimur F.** Pituitary apoplexy probably due to TRH and GnRH stimulation tests in a patient with acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 698-700.
63. **De Marinis L, Zuppi P, Valle D, Mancini A, Bianchi A, Lauriola L, et al.** A retrospective hormonal and immunohistochemical evaluation of 47 acromegalic patients: prognostic value of preoperative plasma prolactin. *Horm Metab Res* 2002; 34: 137-143.
64. **Moore JS, Monson JP, Kaltsas G, Putignano P, Wood PJ, Sheppard MC, et al.** Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by growth hormone and insulin-like growth factor: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4172-4177.
65. **Freda PU.** Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Horm & IGF Research* 2003; 13: 171-184.
66. **Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al.** Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
67. **Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al.** Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4054-4058.
68. **Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER, Jr., Nippoldt TB, et al.** AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrine Practice* 2004; 10: 213-225.
69. **Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al.** A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4081-4086.
70. **Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD.** Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 667-674.
71. **Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD.** A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European J Endocrinol* 2008; 159: 89-95.
72. **Verhaeghe J.** Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus? *Gynecol Obst Invest* 2008; 66: 217-226.
73. **Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F.** Pregnancy and pituitary disorders. *European J Endocrinol* 2010; 162: 453-475.
74. **Igout A, Frankenne F, L'Hermite-Baleriaux M, Martin A, Hennen G.** Somatogenic and lactogenic activity of the recombinant 22 kDa isoform of human placental growth hormone. *Growth Regulation* 1995; 5: 60-65.
75. **Hisano M, Sakata M, Watanabe N, Kitagawa M, Murashima A, Yamaguchi K.** An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics* 2006; 274: 171-173.
75. **Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS.** Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nature Rev Endocrinol* 2011; 7: 301-310.
77. **Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G, Frankenne F.** Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 725-731.
78. **Chang-DeMoranville BM, Jackson IM.** Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 649-668.

79. **Costa AC, Rossi A, Martinelli CE, Jr., Machado HR, Moreira AC.** Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3142-3147.
80. **Lim DJ, Kwon HS, Cho JH, Kim SH, Choi YH, Yoon KH, et al.** Acromegaly associated with type 2 diabetes showing normal IGF-1 levels under poorly controlled glycemia. *Endocrine Journal* 2007; 54: 537-541.
81. **Clayton KL, Holly JM, Carlsson LM, Jones J, Cheetham TD, Taylor AM, et al.** Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 1994; 41: 517-524.
82. **Espinosa-de-Los-Monteros AL, Gonzalez B, Vargas G, Sosa E, Mercado M.** Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary* 2010.
83. **Herlihy OM, Perros P.** Elevated serum growth hormone in a patient with Type 1 diabetes: a diagnostic dilemma. *Diabetes/Metab Res Rev* 2000 2000; 16: 211-216.
84. **Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, Gertner JM, Press CM, Tamborlane WV.** Effect of diabetes and its control on insulin-like growth factors in the young subject with type I diabetes. *Diabetes* 1984; 33: 1175-1179.



Waikiki, Oahu
Hawái, Estados Unidos
Ana Isabel Toro Montoya