

MANEJO DE PACIENTES CON ACROMEGALIA.

Guías Clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes.

Marcos M. Lima-Martínez^{1,2}, José Zerpa¹, Yorly Guerrero¹, Jenny Rivera¹, Roald Gómez-Pérez¹, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

¹Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida. ²Departamento de Ciencias Fisiológicas. Sección de Fisiología Médica. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1):39-47

RESUMEN

La acromegalia es una enfermedad caracterizada por un exceso de secreción de hormona de crecimiento (GH) y concentraciones circulantes elevadas del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1). Esta enfermedad presenta una elevada morbilidad y mortalidad asociada a complicaciones cardiovasculares, respiratorias y metabólicas. El aspecto facial es característico e incluye ensanchamiento y engrosamiento de la nariz, pómulos prominentes, abultamiento frontal y prognatismo. El diagnóstico clínico es confirmado por un incremento en los niveles séricos de GH e IGF-1. El objetivo terapéutico es disminuir dichos niveles y aminorar los síntomas del paciente. Las opciones terapéuticas incluyen cirugía, tratamiento médico y radioterapia. En el presente artículo, basados en niveles de evidencia científica y en la experiencia clínica de la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se presenta el protocolo para el manejo de la acromegalia, el cual consta de los criterios diagnósticos, el manejo clínico, el tratamiento y seguimiento de esta condición.

Palabras clave: Acromegalia. GH, IGF-1. Hipófisis.

ABSTRACT

Acromegaly is a disease characterized by excess secretion of growth hormone (GH) and increased circulating insulin-like growth factor 1 (IGF-1) concentrations. This disease has an increased morbidity and mortality associated with cardiovascular, respiratory, and metabolic complications. The facial aspect is characteristic and includes a widened and thickened nose, prominent cheekbones, forehead bulges, and prognathism. The clinical diagnosis is confirmed by an increased serum GH and IGF-1 concentration. Therapy for acromegaly is targeted at decreasing GH and IGF-1 levels and ameliorating patient's symptoms. The therapeutic options include surgery, medical therapies, and radiotherapy. In this paper, based on levels of scientific evidence and clinical experience in the Unit of Endocrinology, IAHULA, we present the protocol for the management of acromegaly, which includes: diagnostic criteria, clinical management, treatment and surveillance of this condition.

Key Words: Acromegaly. GH, IGF-1. Pituitary.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una patología que se caracteriza por un exceso de hormona de crecimiento (GH), que se inicia posterior al cierre de las placas epifisarias de los huesos largos; se observa crecimiento progresivo de tejidos blandos, principalmente de la cara y las extremidades, además, afectación de múltiples órganos como el corazón, glándula tiroides, hígado, entre otros, por tanto, se asocia con múltiples manifestaciones sistémicas¹.

La incidencia de acromegalia es aproximadamente de 3 casos por millón de habitantes, y la prevalencia es de 60 casos por millón de personas, afectando en igual proporción a ambos sexos². La enfermedad muchas veces puede pasar desapercibida, siendo diagnosticada 7 ó 10 años después del inicio de los síntomas, a una edad promedio de 40 años³.

Estudios multivariados de estimación de sobrevida a largo plazo indican que niveles de GH superiores a 2,5 µg/L, mayor duración de la enfermedad y la presencia de hipertensión

Artículo recibido en: Diciembre 2012 . Aceptado para publicación en: Febrero 2013

Dirigir correspondencia a: Dr. Marcos M. Lima-Martínez; Email: marcoslimamedical@hotmail.com

arterial constituyen factores de mal pronóstico en la sobrevida de los pacientes con acromegalia^{4,5}. Debido precisamente al impacto negativo que genera ésta patología en la morbi-mortalidad de los sujetos que la padecen, y por ser nuestro servicio de Endocrinología un importante centro de referencia en la región occidental del país, surgió la iniciativa de analizar consensos de sociedades científicas internacionales, ensayos clínicos, metanálisis, así como revisiones sistemáticas y generales, sin restricción de idioma, correspondientes a acromegalia, con el fin de unificar criterios en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta condición clínica, manteniéndonos cónsonos con la realidad de nuestro centro asistencial y de nuestra población.

DESARROLLO DE RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se formularon de acuerdo al sistema GRADE (del inglés, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia⁶. La calidad de la evidencia se clasificó en muy baja calidad (MBC), baja calidad (BC), mediana calidad (MC) y alta calidad (AC) de acuerdo a los parámetros descritos en la tabla I.

Tabla I. Sistema de clasificación de la evidencia.

Evidencia	Descripción
Muy Baja Calidad (MBC)	Opinión de expertos con un número pequeño de estudios no controlados que lo apoyan
Baja Calidad (BC)	Series grandes de estudios no controlados
Mediana Calidad (MC)	Uno o un número pequeño de estudios controlados o meta-análisis.
Alta Calidad (AC)	Estudios controlados o series grandes de estudios no controlados con suficiente tiempo de seguimiento

Fuente: Guyatt GH, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926 ⁽⁶⁾.

Por su parte, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas en el texto como “se

recomienda” si derivan de evidencia de mediana o alta calidad, y recomendaciones débiles expresadas en el texto como “se sugiere”, si están basadas en evidencia de muy baja o baja calidad.

CAUSAS

Más del 90% de las personas con acromegalia presentan un adenoma hipofisario de las células somatotropas, las cuales son las encargadas de secretar GH⁷. El 25% de los adenomas hipofisarios hipersecretantes de GH cosecretan prolactina, pudiendo haber también manifestaciones clínicas secundarias a la hiperprolactinemia⁸. Más del 70% de los tumores somatotropos son macroadenomas, sin embargo, la malignidad de los mismos es extremadamente rara y debe sospecharse solamente si se demuestran metástasis sistémicas⁹.

El exceso de GH provoca un aumento en los niveles circulantes del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), y por ende ambos constituyen biomarcadores claves en el estudio de los pacientes con acromegalia. En raras ocasiones, la secreción de GH puede derivar de tumores extrahipofisarios, como tumores de células de los islotes pancreáticos o linfomas^{10,11}. También se puede encontrar como causa de acromegalia tumores a nivel hipotalámico hipersecretantes de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), la cual posteriormente estimulará la hipófisis para secretar GH en cantidades excesivas^{12,13}. En raros casos, la acromegalia se relaciona con síndromes familiares, incluyendo neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1), síndrome de McCune-Albright, y el síndrome de Carney ^(14,15).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Además de las manifestaciones clínicas condicionadas por compresión del tumor como cefalea y defectos del campo visual, el paciente con acromegalia pudiera tener las siguientes complicaciones clínicas:

Cambios craneofaciales y acrales

Los pacientes con acromegalia debido a la

acción sinérgica de la GH y del IGF-1 presentan ensanchamiento y engrosamiento de la nariz, prognatismo, abultamiento frontal, pómulos prominentes y diátesis dental (figura 1). De igual forma, se observa aumento de tamaño de manos y pies (figura 2), evidenciándose en estudios radiológicos ensanchamiento de la base de las falanges con formación de osteofitos, entesopatía (mineralización de los ligamentos de inserción), ensanchamiento de diáfisis en el hueso cortical y ensanchamiento de los espacios articulares debido a hipertrofia del cartílago¹⁶.

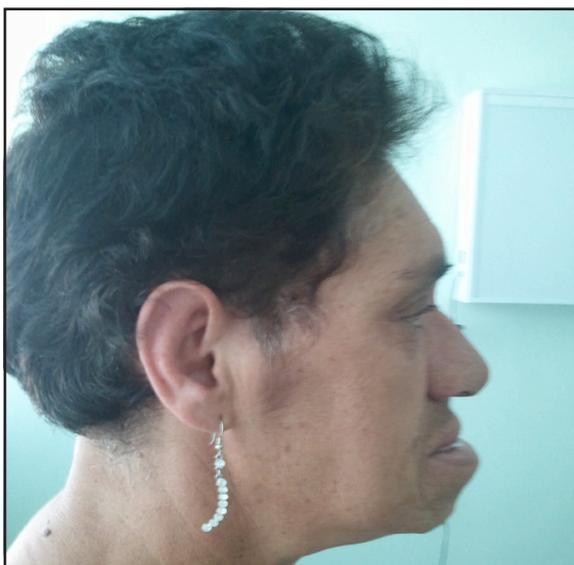


Figura 1. Cambios craneofaciales en una paciente con Acromegalia.



Figura 2. Aumento de tamaño de los pies característico de los sujetos con Acromegalia.

Piel

La piel de los pacientes con acromegalia es gruesa debido al depósito de glucosaminoglicanos y al incremento en la producción de colágeno por parte del tejido conectivo. Además se evidencia hiperhidrosis y textura oleosa en cerca del 70% de estos pacientes^{16,17}.

Columna vertebral y Tórax

Los cambios óseos también afectan a la columna, evidenciándose cifosis dorsal superior con hiperlordosis lumbar compensatoria. A menudo pueden encontrarse radiculopatías como consecuencia de la formación de osteofitos en los espacios intervertebrales^{16,17}. El tórax sufre cambios como la prominencia de la porción inferior del esternón y la elongación y divergencia de las costillas debido al sobrecrecimiento de las articulaciones condrocostales. Estos cambios de la pared torácica, sumados a la debilidad de los músculos intercostales favorecen la afectación de la función respiratoria¹⁶.

Artropatía periférica

La artropatía acromegálica puede afectar todas las articulaciones, pero principalmente las rodillas, hombros, manos, muñecas y caderas. La artralgia es principalmente mecánica, degenerativa y no inflamatoria, y en etapas avanzadas de la enfermedad pudiera llegar a limitar la movilidad de la articulación¹⁸.

Neuropatía periférica

El síndrome del túnel carpiano es frecuente en este grupo de pacientes, y parece ser debido más a edema del nervio mediano que a la compresión extrínseca del mismo causada por un exceso de tejido conectivo o hipertrofia ósea. El edema del nervio mediano mejora cuando los niveles de GH y de IGF-1 descienden, lo cual sugiere que el control hormonal es clave en esta complicación^{16,17}.

Hipertensión arterial y Cardiomiopatía

Algunos estudios han demostrado una mayor incidencia de hipertensión arterial en pacientes con acromegalia, en quienes los niveles elevados

de GH y de IGF-1 contribuyen a la alta mortalidad cardiovascular. En un estudio realizado por Vitale y cols.¹⁹ se compararon 200 pacientes con acromegalia y 200 individuos control de la misma área geográfica, comparables en sexo, edad, índice de masa corporal (IMC) y hábito tabáquico. La incidencia de hipertensión arterial en pacientes con acromegalia fue casi el doble en comparación con el grupo control (46% vs 25%). Aunque la incidencia de hipertensión en ambos grupos se incrementó con la edad, la hipertensión arterial se desarrolló una década más temprano en el grupo de pacientes con acromegalia y se asoció con menor presión sistólica, pero mayor presión diastólica que en pacientes hipertensos del grupo control. El aumento de la presión diastólica se asoció al efecto estimulador de la GH y del IGF-1 sobre la proliferación del músculo liso vascular. Además, los pacientes con acromegalia presentan hipertrofia del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, lo cual puede ocurrir incluso en ausencia de hipertensión arterial, lo cual refleja la acción de la GH sobre el miocardio^{16,20}.

Complicaciones metabólicas

La GH es una hormona contrarreguladora a la insulina, por lo cual aumenta los niveles de glucemia en sangre, disminuyendo la captación periférica de glucosa y estimulando la producción hepática de la misma, lo cual permite explicar la elevada prevalencia de intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus en pacientes con acromegalia¹⁶. De igual forma, se han observado niveles elevados de lipoproteína a (Lp-a), los cuales disminuyen con el tratamiento médico, lo que sugiere que los niveles de Lp-a en plasma pudieran ser regulados por el sistema GH-IGF-1²¹.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Conforme a lo propuesto en el Consenso de Cortina²² y ratificado recientemente por el Panel de Expertos en Manejo de Acromegalia en Latinoamérica²³, en nuestro servicio se recomienda determinar GH basal e IGF-1, donde una GH menor de 0,4 µg/L y un valor de IGF-1 dentro del rango normal para edad y

sexo excluyen el diagnóstico de acromegalia (Evidencia AC). De igual forma, una GH basal superior a 5 µg/L es diagnóstica de acromegalia (Evidencia MBC). En caso de sospecha clínica con una GH entre 0,4 y 4,9 µg/L, se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa (PTOG), con determinaciones séricas de GH e IGF-1 a las 2 horas. Una disminución de GH por debajo de 1 µg/L a las dos horas con valores normales de IGF-1 excluyen el diagnóstico de acromegalia (Evidencia AC). En caso de resultados diagnósticos de acromegalia o de discrepancias entre los niveles de GH y de IGF-1, se debe indicar una Resonancia Magnética Nuclear contrastada (RMC) con énfasis en área sellar para excluir la presencia de un adenoma de hipófisis (figura 3).

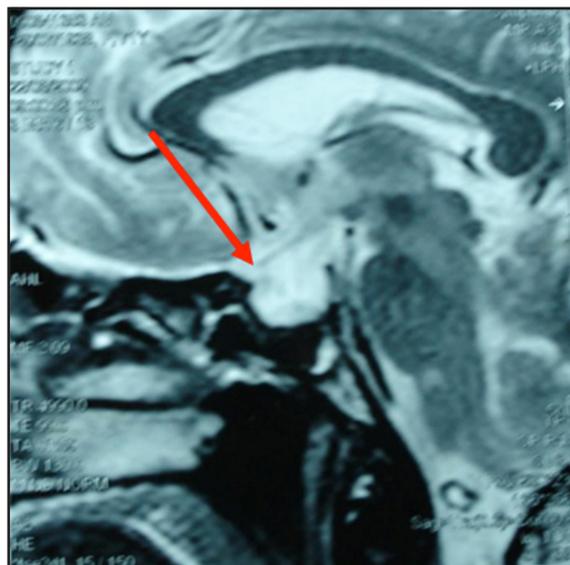


Figura 3. Resonancia magnética contrastada con énfasis en área sellar donde se evidencia macroadenoma de hipófisis en un paciente con Acromegalia.

Fuente: Lima MM, et al. Acromegalia: actualización clínica, diagnóstica y terapéutica. Infor Med 2011; 13: 409-417¹.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON ACROMEGALIA

A pesar de los avances en los ensayos bioquímicos y la definición de puntos de corte de GH e IGF-1, todavía existen limitaciones importantes para el diagnóstico de acromegalia. Varios factores pueden influir, entre ellos el patrón de secreción pulsátil de GH, la sensibilidad de la secreción

de GH al dormir y cambios en la secreción de la hormona de acuerdo a la edad y el estado nutricional del paciente. También dificulta el diagnóstico la ausencia de uniformidad en los estándares de referencia y análisis de GH y de IGF-1, lo cual provoca una baja reproducibilidad y una amplia variabilidad en particular con IGF-1²³.

Existen tres opciones terapéuticas para los pacientes con acromegalia, quirúrgico, médico y radioterapia, cada una con sus ventajas, desventajas, indicaciones y diferentes sitios de acción (figura 4).

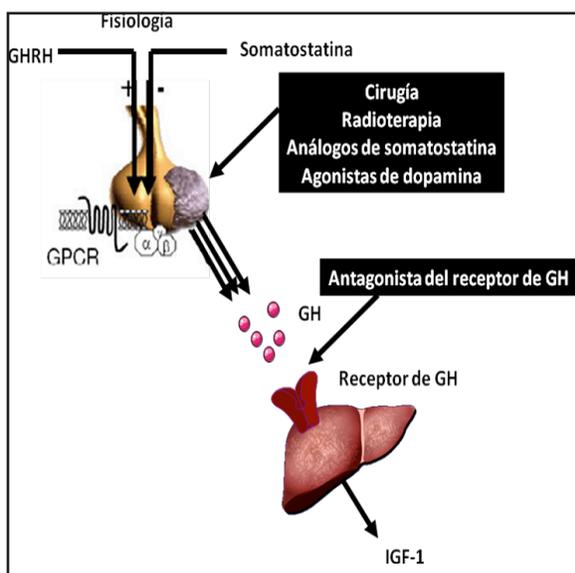


Figura 4. Opciones terapéuticas en Acromegalia.
Fuente: Lima MM, et al. Acromegalia: actualización clínica, diagnóstica y terapéutica. Infor Med 2011; 13: 409-417.

Cirugía

En acuerdo con la mayoría de los consensos, nuestro servicio recomienda la cirugía trans-esfenoidal como tratamiento de primera línea en microadenomas (adenomas menores de 10 mm) y macroadenomas no invasivos (adenomas mayores de 10 mm sin invasión a senos cavernosos) hipersecretantes de GH, siendo particularmente útil para descomprimir estructuras que pudieran verse afectadas por efecto de masa como el quiasma óptico (Evidencia AC)²⁴⁻²⁶. En nuestro medio, no se cuenta con los recursos para practicar con frecuencia la cirugía trans-esfenoidal sino la modalidad trans-craneal, la cual si bien es cierto

se asocia con una mayor tasa de eventos adversos, constituye una opción quirúrgica válida en estos pacientes.

Por su parte, en pacientes con macroadenoma de hipófisis invasivo se sugiere tratamiento médico por 4 a 6 meses previo a la cirugía con análogos de somatostatina a fin de alcanzar control bioquímico y disminución del volumen tumoral (Evidencia MBC)²⁷. En manos experimentadas la cirugía es habitualmente efectiva, sin embargo, más del 10% de los tumores recidiva y esto se debe a la persistencia de tejido tumoral residual no resecado^{24,25}.

Tratamiento Médico

El tratamiento médico tiene como meta reducir los niveles de GH y de IGF-1, aminorar los síntomas, y disminuir cualquier efecto compresivo del adenoma hipofisario²⁸. Para tal fin, en nuestro medio contamos con ligandos del receptor de somatostatina, agonistas de la dopamina y el antagonista del receptor de GH pegvisomant.

Ligandos del receptor de somatostatina: La somatostatina es una hormona peptídica con una vida media corta (2-3 minutos) y es sintetizada por muchos tejidos, incluyendo el hipotálamo, con la finalidad de inhibir la secreción de GH²⁹. Esta hormona media sus acciones a través de cinco subtipos de receptores (SSR), de los cuales el SSR2 y el SSR5 son los más expresados en los adenomas de hipófisis²⁹. En el mercado farmacéutico se cuenta con análogos de la somatostatina como el octreotide el cual debe ser administrado por vía subcutánea tres veces al día, en virtud de que su vida media es de 2 horas³⁰; este régimen de múltiples inyecciones al día cuenta con limitaciones como una baja adherencia al tratamiento, por lo cual se sintetizaron análogos de acción prolongada como el octreotide de liberación prolongada (LAR), el cual se basa en el uso de microesferas, que llevan a un incremento en los niveles séricos de la droga al día siguiente posterior a la inyección, seguido de una fase de meseta prolongada de 11 a 40 días post-administración, por lo cual suele administrarse mensualmente y es el más comúnmente usado en nuestra Unidad de Endocrinología³¹. En caso de

pacientes sin tratamiento previo, se debe iniciar con una impregnación de octreotide acuoso a dosis de 50 a 100 mcg vía subcutánea cada 8 horas por 2 semanas, y posteriormente se indica el octreotide LAR a dosis de 20 mg cada 4 semanas (28 días). De existir un control inadecuado de los parámetros bioquímicos (tabla 2) se debe aumentar la dosis a 30 mg cada 28 días.

El segundo análogo de liberación prolongada sintetizado es el lanreotide, el cual está disponible en dos formulaciones: lanreotide de liberación sostenida y el autogel. El lanreotide de liberación sostenida incorpora el principio activo dentro de un micropolímero biodegradable, el cual lleva a una rápida liberación de la droga 1 – 2 horas posterior a la inyección; la vida media del lanreotide de liberación sostenida es de 5 días y por tanto debe ser administrado cada 10 – 14 días. El lanreotide autogel es una preparación de depósito en una solución acuosa supersaturada, con una vida media de 25 días²⁸. En nuestro servicio contamos con poca experiencia en el uso de este medicamento; sin embargo, la misma ha sido satisfactoria. La pauta de administración es de una inyección subcutánea profunda de lanreotide autogel de 90 mg cada 28 días, pudiendo ésta aumentar a 120 mg en caso de evidenciar criterios de actividad de la enfermedad.

Los criterios de uso de los análogos de somatostatina son:

- a) Recomendado en caso de fracaso de la cirugía para alcanzar control bioquímico y disminución del volumen tumoral²⁶.
- b) Se sugiere su uso como drogas de primera línea cuando hay baja probabilidad de cura quirúrgica, previo a la cirugía (ejemplo: macroadenomas hipofisarios con extensión supraselar)³².
- c) Recomendado para proveer control parcial o total de la enfermedad, entre el tiempo de administración de la radioterapia y el inicio del máximo beneficio derivado de ésta, ya que la mejoría asociada a esta opción terapéutica suele ser lenta²⁶.

Agonistas de la dopamina: Los agonistas de

la dopamina se unen al receptor de dopamina 2 (D2) en la glándula hipofisaria y suprimen la secreción de GH y prolactina en pacientes con acromegalia²⁸. Tres drogas pertenecen a este grupo: bromocriptina, cabergolina y quinagolida. La bromocriptina ha tenido una eficacia moderada al normalizar los niveles de IGF-1 y GH en el 10 y 20% de los pacientes respectivamente³³. Por otra parte el uso diario de esta droga se asoció con efectos adversos tales como náusea, vómito, diarrea, fatiga e hipotensión ortostática³³.

La cabergolina es un agonista de la dopamina de segunda generación que ha demostrado mayor efectividad que la bromocriptina en la normalización de los niveles de GH y de IGF-1, en el 46 y 39% de los casos respectivamente³⁴. Además, la cabergolina presenta una vida media más prolongada lo cual reduce sustancialmente sus efectos adversos y permite su uso dos veces a la semana, por lo cual es la más recomendada. La pauta de administración en el servicio de Endocrinología del IAHULA es de 0,5 mg lunes y jueves. En nuestro medio no tenemos experiencia con el uso de quinagolida y además no existe suficiente evidencia acerca del uso de este fármaco en pacientes con acromegalia, pero datos disponibles en un pequeño número de pacientes mostró una normalización de los niveles de IGF-1 del 41,6%³⁵.

Las situaciones en las cuales los agonistas de la dopamina pueden ser útiles en el tratamiento de la acromegalia son:

- a) Sugerido cuando los pacientes prefieren medicación por vía oral, ya que constituye el único fármaco disponible por esta vía de administración (Evidencia MBC)²⁶.
- b) Sugerido en pacientes seleccionados después de la cirugía, como aquellos con niveles significativamente elevados de prolactina y niveles modestamente elevados de GH y de IGF-1 (Evidencia MBC)²⁶.
- c) Sugerido como terapia combinada, particularmente en pacientes con respuesta parcial a los análogos de

somatostatina (Evidencia BC)³⁶.

Antagonista del receptor de GH: El representante de este grupo es el pegvisomant, el cual es un análogo inyectable de GH, obtenido por ingeniería genética que se une y bloquea la acción de la GH sobre su receptor. La sustitución de aminoácidos en la molécula de GH genera una serie de cambios estructurales que aumentan la afinidad del pegvisomant por el receptor de GH. Además, la pegilación de la molécula aumenta la vida media del fármaco reduciendo su depuración renal y también disminuye la inmunogenicidad de la misma²⁸.

Publicaciones recientes sugieren que la terapia combinada de análogos de somatostatina con pegvisomant puede ser útil en pacientes resistentes a otras modalidades terapéuticas y que no han alcanzado control bioquímico a pesar de la cirugía^{37,38}; sin embargo, en nuestro servicio se tiene poca experiencia con el uso de este fármaco.

Se debe administrar una dosis inicial de 80 mg de pegvisomant por vía subcutánea y a continuación se administrarán 10 mg una vez al día. El lugar de inyección debe ser diferente cada día para prevenir la lipodistrofia. Los ajustes de dosis deben realizarse cada 4 – 6 semanas en base a las concentraciones séricas de IGF-1, con incrementos de 5mg/día sin exceder los 30 mg.

Las situaciones en las que está indicado el uso de pegvisomant son:

- a) Recomendado en pacientes con niveles de IGF-1 persistentemente elevados a pesar del uso de dosis máxima de otros agentes como análogos de somatostatina²⁶.
- b) Sugerido en terapia combinada con análogos de somatostatina, en pacientes con resistencia a la monoterapia²⁶.

Radioterapia

En el pasado, la radioterapia ha jugado un papel importante en el manejo de pacientes con acromegalia. De hecho, a pesar de algunas controversias acerca de su eficacia y seguridad, es todavía usada en algunos centros, particularmente

de Latinoamérica, debido a su bajo costo²³. Actualmente está recomendada para tumores que persisten después de la cirugía en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento médico²⁶. Los niveles de IGF-1 disminuyen muy lentamente después de la radioterapia y el seguimiento puede requerir más de 15 años, además hay eventos adversos asociados con la radioterapia que incluyen pérdida de la visión, necrosis cerebral y complicaciones vasculares, hipopituitarismo y daños neuropsicológicos, por lo cual no suele ser indicado en la Unidad de Endocrinología¹⁷.

Seguimiento

Se recomienda el seguimiento post-quirúrgico a los 3-6 meses, momento en el cual deben determinarse los niveles séricos de GH y de IGF-1, considerando enfermedad activa o controlada de acuerdo a los parámetros descritos en la tabla 2. En caso de discrepancia entre estos valores se debe solicitar GH post-PTOG (Evidencia AC)^{39,40}. Para pacientes que reciben tratamiento médico con análogos de somatostatina o agonistas de dopamina la determinación de GH e IGF-1 al azar son suficientes para el seguimiento. De hecho, la PTOG puede no ser útil para monitorear la respuesta al tratamiento médico (Evidencia MC)³⁹. En pacientes que reciben pegvisomant, solamente el valor de IGF-1 es útil para el seguimiento (Evidencia AC)⁴¹; el tratamiento con pegvisomant reduce significativamente los niveles de IGF-1, lo cual provoca una retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis, aumentando paradójicamente los niveles de GH. Por tanto, en pacientes tratados con este fármaco la determinación de GH no puede ser usada para monitorear la actividad de la enfermedad. Para tal fin, la clínica del paciente junto con los niveles de IGF-1 resultan la base del monitoreo (Evidencia AC)⁴⁰.

Se recomienda solicitar RMN cerebral entre 6 – 12 meses posteriores a la cirugía y repetir solamente cuando la evaluación clínica y bioquímica sugieran recurrencia. En caso de enfermedad controlada pudiera solicitarse cada 2 a 3 años⁴⁰. Además, es recomendable realizar evaluaciones periódicas de bioquímica sanguínea que incluyan glucemia en ayuna y lipidograma, así como

estudio ecocardiográfico por parte de personal capacitado. Si el paciente lo amerita, debido a las complicaciones de la enfermedad, debe indicarse el uso de antihipertensivos, siendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) las primeras opciones terapéuticas. En caso de presentarse diabetes mellitus secundaria al exceso de GH, es necesario el uso hipoglucemiantes orales e incluso insulino terapia.

Tabla II. Criterios de actividad y control de la Acromegalia.

Estado de la Enfermedad	Criterio	Manejo
Enfermedad Activa	GH al azar $\geq 1 \mu\text{g/L}$ y/o GH posterior a PTOG $\geq 0,4 \mu\text{g/L}$. IGF-1 elevada. Clínica de actividad.	RM periódica. Monitoreo y tratamiento de comorbilidades. Tratar activamente o cambiar el tratamiento.
Enfermedad Controlada	GH al azar $< 1 \mu\text{g/L}$ o GH posterior a PTOG $< 0,4 \mu\text{g/L}$. IGF-1 dentro del rango normal para sexo y edad.	No cambiar tratamiento actual.

Fuente: Giustina A, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3141-3148²².

PERSPECTIVAS A FUTURO

Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos con la capacidad de actuar sobre múltiples SSR, tal es el caso del pasireotide que se une con alta afinidad a los SSR1, SSR2, SSR3 y SSR5, pudiendo posiblemente tener un efecto terapéutico más potente que los análogos octreotide y lanreotide. De igual forma se han realizado estudios *in vitro* con moléculas quiméricas que tienen afinidad por múltiples SSR y receptores de dopamina; sin embargo será el tiempo y múltiples estudios clínicos los que determinen el uso de estas nuevas drogas en pacientes con acromegalia⁴¹.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Mariela Paoli, Yajaira Zerpa, Lilia Uzcátegui, Ely Velázquez, Yajaira Briceño, Mayela Guillen, Isabel Benítez, Marly Vielma, Miguel Sánchez, Jesús Osuna, Jueida Askoul, Yorgi Rincón, Víctor Gil, Magda Luna, Miguel Aguirre, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Gerardo Mora, Yubriangel Reyes, Marisol Meza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lima MM, Bustillos L, Mederico M, Uzcátegui L, Gómez-Pérez R. Acromegalia: actualización clínica, diagnóstica y terapéutica. Infor Med 2011; 13: 409-417.
- Holdaway IM, Rajasoorja C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999; 2: 29-41.
- Rajasoorja C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41: 95-102.
- Holdaway IM, Rajasoorja C, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 667-674.
- Ben-Shlomo A. Pituitary gland: predictors of acromegaly-associated mortality. Nat Rev Endocrinol 2010; 6: 67-69.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924-926.
- Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Pathology of pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am 2003; 14: 25-39.

8. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new?. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 111:1-7.
9. Scheithauer BW. Pituitary carcinoma: a clinicopathological review. *Neurosurgery* 2006; 58: E799.
10. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, Goodman RS, Frohman LA. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985; 312:9-17.
11. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1871-1876.
12. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112:1603-1618.
13. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 257-266.
14. Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4: 453-463.
15. Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:21.
16. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-152.
17. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558-2573.
18. Liote F, Orcel P. Osteoarticular disorders of endocrine origin. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 251-276.
19. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 470-476.
20. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003; 24: 272-277.
21. Maldonado Castro GF, Escobar-Morreale HF, Ortega H, Gomez-Coronado D, Balsa Barro JA, Varela C. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 313-319.
22. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
23. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, Garavito G, Guitelman M, Mangupli R, Mercado M, Portocarrero L, Sheppard M. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary* 2010; 13: 168-175.
24. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 379-387.
25. De P, Rees DA, Davics N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davics JS, Scanlon MF. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3567-3572.
26. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-1517.
27. Colao A, Ferone D, Cappabianca D, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, de Divitis E, Lombardi G. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3308-3314.
28. Sherlock M, Woods C, Sheppard MC. Medical therapy in acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 291-300.
29. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 123-133.
30. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2957-2968.
31. McKeage K, Cheer S, Wagstaff AJ. Octreotide-long acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs* 2003; 63: 2473-2499.
32. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4405-4410.

33. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 713-735.
34. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374-378.
35. Lombardi G, Colao A, Ferone D, Sarnacchiaro F, Marzullo P, Di Sarno A. CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 559-564.
36. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 209-215.
37. Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4598-4601.
38. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005; 365: 1644-1646.
39. 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.
40. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3141-3148.
41. Debono M, Newell-Price J. New formulations and approaches in the medical treatment of acromegaly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 350-355.