

# Cura bioquímica en pacientes con adenomas de la hipófisis productores de hormona de crecimiento con tratamiento quirúrgico y radioterapéutico. Experiencia de 7 años.

## *Biochemical cure in patients with Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma treated with surgery and Radiotherapy. 7 years experience.*

Antonio Zarate Méndez 1, Vicente Ramírez Castañeda 1, Manuel Hernández Salazar 1, Lázaro Moreira Mieles, Evangelina Valdés Guerrero 2, Antonio Kassab Aguilar 1, Juan Carlos Lujan Guerra 1, Bertin Martínez Silva 1, Juan Lucino-Castillo 1.

1 Departamento de Neurocirugía. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

2 Departamento de Endocrinología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

Rev. Chil. Neurocirugía 33: 17-25, 2009

### Resumen

**Introducción:** Los adenomas de la hipófisis representan el 10 al 25% de las neoplasias intracraneales. La acromegalia es definida como el crecimiento anormal y exagerado de las extremidades, producido por la sobresecreción de hormona de crecimiento. Es una enfermedad rara con una prevalencia de 60 por millón y una incidencia de 3-4 nuevos casos por millón por año.

**Métodos:** Se incluyeron 59 pacientes con diagnóstico de acromegalia, en el periodo de 2000-2007. Evaluamos la respuesta endocrinológica al tratamiento, basado en el análisis clínico, de imagen y bioquímica de GH e IGF-1. **Resultados:** Los resultados revelaron reducción de GH y de IGF-1, 67% con niveles por debajo de 2.5ng/ml de GH, 58% con niveles de IGF-1 por debajo de 250 ng/ml. 15 pacientes (25%) presentaron criterios clínicos y bioquímicos de cura, 7 (46%) posterior al procedimiento quirúrgico, 4 (27%) posterior a cirugía y radioterapia, 3 (20%) cirugía mas radiocirugía, y un paciente (7%) requirió los tres procedimientos. 23 pacientes (39%), no presentaron niveles significativos de reducción y fueron considerados no curados.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que la acromegalia continua siendo una enfermedad que requiere un tratamiento multimodal, sospecha clínica y búsqueda acuciosa para un diagnóstico temprano, a fin de obtener mejores resultados en estos pacientes. La cirugía continúa siendo el tratamiento primario de la acromegalia secundaria a adenomas de la hipófisis productores de GH. En pacientes con lesiones extensas o invasión se cuenta con nuevas terapias como la radiocirugía y continúan desarrollándose tratamientos médicos con excelentes resultados adyuvantes en el tratamiento.

**Palabras clave:** Hormona de crecimiento, Adenomas de la hipófisis, Radiocirugía. Criterios de cura, remisión hormonal.

### Abstract

**Introduction:** Pituitary adenomas account for the 10-25% of intracranial tumors. Acromegaly is defined as abnormal and excessive growth of the extremities, caused by growth hormone oversecretion. It is a rare disease with a prevalence of 60 per million and an incidence of 3-4 new cases per million per year. **Methods:** We included 59 patients diagnosed with acromegaly, in the period 2000-2007. Endocrinology assess, response to treatment based on clinical analysis, imaging and biochemical GH and IGF-1. **Results:** The results showed reduction of GH and IGF-1, 67% with levels below 2.5ng/ml of GH, 58% with IGF-1 levels below 250 ng/ml. 15 patients (25%) had clinical and biochemical criteria for cure, 7 (46%) after the surgical procedure, 4 (27%) after surgery and radiotherapy, 3 (20%) surgery over radiosurgery, and one patient (7%) required three procedures. 23 patients (39%) showed no significant levels of reduction and were considered not cured. **Conclusions:** These results suggest that the acromegaly remains a disease that requires a multimodal treatment, clinical suspicion and thorough search for an early diagnosis in order to obtain better results in these patients. Surgery remains the primary treatment of acromegaly secondary to pituitary adenomas producing GH. In patients with extensive lesions or invasion we have new therapies such as radiosurgery and continue to develop medical treatments with excellent results in the adjuvant treatment.

**Key words:** pituitary adenoma, growth hormone, biochemical cure, Hormonal remission.

**Abreviaturas:** Hormona de crecimiento (GH), Hardy-Vezina (HV), Radiocirugía estereotáctica (SRS), radioterapia esterotáctica conformacional (SCRT), neoplasias endocrinas múltiples (MEN1), hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH).

**Introducción**

Los adenomas de la hipófisis representan el 10 al 25% de todas las neoplasias intracraneales. Estos pueden ser clasificados de acuerdo a su tamaño como microadenomas <10mm o macroadenomas >10mm<sup>1</sup>, a la estirpe histológica, y/o por su comportamiento funcional.

La acromegalia fue descrita por primera vez en 1886 por Pierre Marie<sup>2</sup>, es definida como el crecimiento anormal y exagerado de las extremidades<sup>3</sup>, producido por la sobresecreción de hormona de crecimiento (GH).

Es una enfermedad rara con una prevalencia de 60 por millón y una incidencia de 3 a 4 nuevos casos por millón por año.<sup>4,5</sup>

En mas de 95% la acromegalia es debida a tumores de la porción anterior de la glándula hipofisiaria y en una mínima proporción proviene de la secreción periférica de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) debida a tumores neuroendocrinos periféricos, v.gr. pulmón, páncreas, <sup>6</sup> también se ha encontrado asociada a las neoplasias endocrinas múltiples (MEN1), a acromegalia familiar y síndrome de McCune Albright.

Las metas en el tratamiento de pacientes con adenomas de la hipófisis productores de hormona de crecimiento es el control de la GH, el control tumoral, conservación de la función hormonal y durante los tratamientos la preservación de las estructuras adyacentes como el quiasma óptico, seno cavernoso, lóbulos temporales. <sup>8</sup>

El tratamiento medico y la resección quirúrgica son los métodos de elección y primarios en el manejo. Es importante alcanzar niveles de GH normales ya que estos pacientes tienen un riesgo de muerte por complicaciones 1.5 a 3 veces de la población general.<sup>9, 10</sup>

Algunos pacientes no responden o no toleran la terapéutica médica y en ciertos casos no es posible la resección total de los tumores; en estos casos la radiación es una opción de tratamiento para detener el crecimiento de la lesión o alcanzar la normalización bioquímica. <sup>11,12</sup>

**Los principales signos y síntomas de los adenomas productores de crecimiento son<sup>7</sup>:**

Cefalea	Crecimiento mandibular y prognatismo
Alteración en los campos visuales	Osteoartritis
Crecimiento de manos y pies	Sudoración excesiva
Deformidad facial	Artralgias
Síndrome de túnel del carpo	Cardiopatías, insuficiencia cardiaca
Ronquido o apnea obstructiva del sueño	Diabetes mellitus

Análogos de somatostatina son actualmente usados como primera opción o terapia adyuvante en estos casos, los cuales han demostrado resultados adecuados en el control tumoral reportando hasta un 60% de remisión endocrinológica<sup>13</sup>. Y mas recientemente el antagonista del receptor de GH (pegvisomant) es una de las mas importantes alternativas terapéuticas con resultados de mejoría hasta del 97%.<sup>14,15</sup>

El tratamiento de esta enfermedad incluye: cirugía, radioterapia y medicamentos; siendo el abordaje quirúrgico para la resección de los adenomas de la hipófisis productores de GH, el tratamiento de elección y la primera opción terapéutica<sup>9,16</sup>. En un importante numero de casos hasta el 40%<sup>9</sup> requerirán tratamiento complementario a la cirugía de tipo radioterapéutico o médico.<sup>7</sup>

Debemos tener siempre en consideración que esta es una enfermedad que debe ser tratada por un equipo multidisciplinario para su adecuado manejo así como el diagnóstico y tratamiento oportuno de las morbilidades asociadas.

La intención de este estudio es reportar la experiencia en el tratamiento multimodal y resultado de estos pacientes con adenomas de la hipófisis productores de hormona de crecimiento bajo criterios de cura (Tabla 1)

Dos modalidades de tratamiento destacan por su efectividad la Radiocirugía estereotáctica, (SRS), y la radioterapia estereotáctica fraccionada, (SCRT), con ventajas de acuerdo al volumen de la lesión, las menores de 3 cm de diámetro con distancia al borde quiasmático de mas de 3mm son elegibles para SRS. El intervalo de dosis usualmente utilizadas en la radiocirugía es de 15-20 Gy, y de 48-50 Gy para la

radioterapia estereotáctica fraccionada. Este tratamiento esta reservado para aquellos pacientes con enfermedad residual o recurrente, o en aquellos que se contraindica o rechazan la cirugía.

**Material y métodos**

Se realizó la revisión retrospectiva de los archivos clínicos de 70 pacientes con diagnóstico confirmado de acromegalia secundaria a adenoma de la hipófisis secretor de hormona de crecimiento en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, en el periodo de Enero 2000 a Mayo 2007.

Se incluyeron los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, radioterapéutico y/o médico en el mismo periodo en nuestro centro.

Se evaluó la respuesta endocrinológica al tratamiento instituido, basado en el análisis clínico, de imagen y bioquímica de GH e IGF-1.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico confirmado en el periodo de enero 2000 a mayo 2007, excluyendo los pacientes con seguimiento insuficiente o que continuaran tratamiento en otra institución.

Los tumores fueron clasificados basados en la neuroimagen. Según la clasificación de Hardy-Vezina (HV) y modificada por Wilson.

Se realizaron metodos de analisis de: estadística descriptiva, media, mediana y moda, desviación estándar, rango, chi-cuadrada, prueba exacta de Fisher Se realizó análisis estadístico con EPI-INFO6.0 y STATISTIC 6.0.

**Tabla 1.**  
Definición aceptada de cura bioquímica para acromegalia.  
Resultado de Consenso internacional de Cortina d'Ampezzo.<sup>17</sup>

Normalización del nivel basal de GH, abajo de 2.5 µg/l
Supresión de GH <1 ng/ml durante la prueba de supresión de glucosa
IGF-1 Normal para la edad y género.

El tratamiento radioterapéutico fue realizado en conjunto por neurocirujanos y radioncólogos. Estos fueron radiocirugía (SRS) y radioterapia esterotáctica (SCRT). Se utilizó el sistema de marco estereotáctico tipo Zamorano-Dujovny (ZD) de Leibinger-Fischer para la SRS, y para SCRT máscara de inmovilización estereotáctica. Los sistemas de planeación de SRS y SCRT fueron con software STP de alta precisión.

Se obtuvieron las imágenes para planeación con tomografía computada 3D General Electric de 1mm e imágenes de resonancia magnética de 3mm en equipo de Philips Gyroscan de 1.5 teslas. Para el tratamiento radioterapéutico se utilizó un Acelerador Lineal Modificado Phillips SL75, con energías de electrones 10 MV y fotones 10 Mevs.

La planeación para SRS mediante seis arcos y una dosis de 15-20Gy y para los pacientes de SCRT cuatro campos con un rango de dosis 48-50Gy.

## Resultados

Se trataron un total de 70 pacientes acromegálicos portadores de adenoma pituitario productor de GH, de enero del 2000 a mayo del 2007, se excluyeron de 11 pacientes; 3 recibieron tratamiento en otra institución, 7 pacientes no tuvieron un seguimiento adecuado y 1 paciente que falleció por Cáncer de páncreas antes de cumplir criterios de cura. De los 59 pacientes incluidos en este estudio, la mayor incidencia fue en mujeres 37 (63%). Mayor pico de presentación por edad de los 35 a 65 años 74%.

Todos los pacientes presentaron crecimiento acral, deformidad facial, y crecimiento de tejidos blandos, el 41 % de

ellos presento déficit visual, cefalea en un 51%, y en menor medida presentaron un síndrome de galactorrea amenorrea relacionados a tumores de secreción mixta (7%) (tabla 2), con una media de duración de los síntomas hasta la realización del tratamiento de 10 años (rango 1-20 años), se encontró la presencia de enfermedad asociada a acromegalia en un gran porcentaje 80%, lo que incrementa de forma importante la morbimortalidad de estos pacientes, siendo las más importantes: la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, obesidad, enfermedad cardíaca, respiratoria, síndrome de apnea del sueño, y síndrome del túnel del carpo. **Tabla 2.**

37 (63%) pacientes tuvieron tumores grado III-IV Hardy-Vezina y en estadio C,D,E 49 (83%) pacientes. Predominando los macroadenomas mayores a 1cm 43 (73%). Se encontró posterior al tratamiento un 53% con tumor residual o recurrencia tumoral. **Tabla 3.**

Se realizaron un total de 90 procedimientos en los 59 pacientes incluidos en este estudio, siendo la cirugía transeptoesfenoidal el tratamiento de elección 52%. En un 21% se realizó reintervención por tumor residual o recurrente.

De los pacientes con enfermedad activa o en los que se contraindicó otro procedimiento quirúrgico. 9% recibieron radiocirugía, 13% radioterapia y 2% una combinación de los 3 tratamientos. Se encontró que 46 pacientes (78%) presentaron algún tipo de complicación; predominando el déficit hormonal permanente, hipogonadismo en 10 (17%) pacientes y panhipopituitarismo en 8(14%) pacientes. No hubo ninguna muerte y las complicaciones fueron corregidas con el tratamiento adecuado para cada una de ellas.

En las tablas 4 y 5 se demuestran los niveles de GH y de IGF-1 pre y postratamiento. 29 pacientes presentaron niveles de GH por arriba de 15ng/ml, 7 pacientes con cifras entre 10 y 15 ng/ml y de IGF-1 el 76% de los pacientes presentó cifras superiores a los 500 ng/ml. Se observa un número significativo de pacientes con niveles de GH por debajo de 5 ng/ml (15), y 8 pacientes con niveles entre 2.5ng/ml y 5ng/ml, esto se encontró en pacientes que presentaban enfermedad activa persistente con o sin tumor residual y sin criterios clínicos o bioquímicos de cura y que fueron sometidos a un segundo o tercer tratamiento buscando la regresión y cura de la enfermedad.

Se evaluó en éste estudio la respuesta a los diferentes tratamientos considerando el último nivel plasmático de GH y de IGF-1 posterior al tratamiento con un rango de 2 meses hasta 6 años en los casos de pacientes que no tuvieron criterios de cura. (**Tablas 4 y 5.**)

Los resultados revelaron una importante reducción de los niveles de GH y de IGF-1, sobre el 67% en relación a la GH; con niveles por debajo de 2.5ng/ml. Y de IGF-1 el 58% con niveles por debajo de 250 ng/ml. Concentraciones que son consideradas como criterios de remisión de la enfermedad pero no de cura la misma que debe confirmarse con la prueba de supresión de GH con glucosa, además es de consideración el alto número de pacientes (53%) que posterior al tratamiento y que presentan enfermedad activa o niveles elevados de GH y de IGF-1 que reciben tratamiento con análogos de somatostatina lo que modifica los niveles plasmáticos de estas sustancias y mejoran la condición clínica de los pacientes. (p = 0.026).

Nuestro estudio reveló que 15 pacientes (25%) del total de pacientes presentaron criterios clínicos y bioquímicos de cura, 7 de estos pacientes (46%) fue posterior al procedimiento quirúrgico, 4 (27%) posterior a cirugía y radioterapia, 3 (20%) con cirugía mas radiocirugía, y solo un paciente (7%) requirió los tres procedimientos.

**Tabla 2.**  
Síntomas presentados y enfermedad asociada.

SINTOMA TOLOGIA	CRECIMIENTO ACRAL	ANOSMIA	GALACTORREA-AMENORREA	DEFICIT VISUAL	CEFALEA	ACROMEGALIA	NINGUNA	ENF. ASOCIADA
NUMERO DE CASOS	59	1	4	24	30	59	12	47

**Tabla 3.**  
Extensión tumoral

EXT. TUMOR	ARACNOIDOCELE	TUMOR RESIDUAL	MICROADENOMA	MACROADENOMA	HV 0-I-II	HV A-B	HV III-IV	HV C-D-E
Nº casos	12	31	16	43	22	10	37	49
%	20	53	27	73	37	17	63	83

**Tabla 4.**  
Niveles de GH pre y postratamiento

	2.5-5 ng-ml	5.01-10 ng-ml	10.01-15 ng-ml	> 15 ng-ml
GH PRETRATAMIENTO n=	8	15	7	29
GH POSTRATAMIENTO n=	21	18	8	12

**Tabla 5.**  
Niveles de IGF-1 pretratamiento y Postratamiento

	200-300 ng-ml	301-400 ng-ml	401-500 ng-ml	> 500 ng-ml
IGF-1 PRETRATAMIENTO	2	3	9	45
IGF-1 POSTRATAMIENTO	50-150 ng-ml 17	151-250 ng-ml 17	251-358 ng-ml 8	> 358 ng-ml 17

**Tabla 6. Resultados de tratamiento.**

TRATAMIENTO	CCC	C+RT	CQX	C+RQX	CQX+RT+RQX	SCC	CQX	CQX+RQX	CQX+RT	NO C.
NUMERO	15	4	7	3	1	21	16	2	3	23
%	25	27	46	20	7	36	76	10	14	39

CCC; con criterio de cura, SCC; sin criterio de cura; CQX; cirugía, RQX; radiocirugía, RT; Radioterapia, NO C; no curado.

Es importante destacar que 21 pacientes (36%) del total de los pacientes presentaron niveles basales de GH por debajo de 1 ng/ml pero que no presentaron criterio bioquímico de cura con la prueba de supresión de GH con la glucosa, pero que sin embargo presentaron una respuesta clínica favorable. Solo 23 pacientes (39%), que no presentaron niveles significativos de reducción y que fueron considerados no curados, tuvieron o no enfermedad activa.

Finalmente consideramos el estado actual de los pacientes en relación a la sintomatología que presentaron en su inicio, 26 (44%) pacientes presentaron regresión de los síntomas y de la acromegalia, 25 pacientes 42 % se encuentran asintomático sin regresión de rasgos acrales, ( $p = 0.75$ ) y solo 8 pacientes 14 % presentan enfermedad activa. El déficit visual que se presentó en 24 pacientes mejoró en 13 de ellos (54%). La cefalea persiste en 14 pacientes 24%. (Tabla7)

## Discusión

En este estudio 25% (15 pacientes) presentaron criterios de cura, tasa inferior a la publicada en la literatura mundial, pero debemos considerar que en el reporte de Nomikos, et al.<sup>32</sup> y otras series comparadas (Tabla 8), usando criterios similares y aislados, los resultados son muy similares. Cuando consideramos los niveles de GH con los criterios de cura bioquímica presentados (tabla 1), el índice de cura es significativamente menor, lo cual puede ser consecuencia a la mayor presentación en esta serie de macroadenomas y adenomas invasores 73%, en donde la tasa de cura puede ser tan baja 21.6% en adenomas invasores.

La meta terapéutica en la acromegalia secundaria a adenomas de la hipófisis productores de hormona de crecimiento, es eliminar la morbilidad y reducir la mortalidad hacia la misma proporción. Las metas bioquímicas de la terapéutica son reducir el nivel circulante de IGF-1 a niveles normales para la edad y sexo, y los niveles plasmáticos de GH por debajo de 1ng/ml posterior a la carga de tolerancia oral de gluocosa de GH, la igualdad en el porcentaje de mortalidad

**Tabla 7.**  
**Estado actual.**

Regresión de síntomas	Asintomático	Enfermedad activa	Déficit visual	Cefalea
44%	42%	14%	46%	24%
26	25	8	13	14

con la población general se produce cuando los niveles sanguíneos de GH son inferiores a 2.5 ng/ml.

En la actualidad la piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad es la resección microquirúrgica del tumor, diferentes resultados han sido publicados (Tabla 8), con diversos hallazgos en el porcentaje de cura de esta enfermedad y tomando en cuenta el criterio de "cura" es el resultado encontrado.

Hasta la fecha la piedra angular del tratamiento, de esta enfermedad, continúa siendo la resección microquirúrgica<sup>19</sup> del tumor con lo que se logra la mayor parte de los objetivos planteados, resultados que van desde el 42% hasta el 82 % según la serie analizada, esta variación depende generalmente de los criterios de cura considerados durante el periodo en que se llevo a cabo cada estudio, (Tabla 8) ya que la definición de criterio bioquímico de cura fue objeto de controversia por muchos años hasta que en 1999 se normaron dichos criterios. Es necesario indicar que el porcentaje de cura depende del porcentaje de resección del tumor lo que depende en parte al estadio y grado tumoral, es así que apreciamos mejores resultados en micro o macroadenomas intraselares que no invaden o no lesionan las estructuras vecinas y también depende mucho de la experiencia del neurocirujano en realizar la resección del tumor.

Nuestro estudio comparado con las series analizadas muestra un índice menor de casos tratados por año, y con un porcentaje de cura del (25%), qué es menor en relación a las otras series, esto es consecuencia muy probablemente a la alta incidencia de tumores en estadio III, IV y grado C; D y E que hay en nuestro estudio, lo que dificulta una resección completa de la lesión y ocasiona el alto porcentaje de tumor residual, provocando que la reducción de los niveles de

GH y de IGF-1 no sea la optima y que se traduzca en enfermedad activa, lo que hace que se adopten nuevas medidas terapéuticas coadyuvantes a la cirugía como; la reintervención quirúrgica, el manejo radioterapéutico (SRC) y SCRT, y el manejo médico en especial con los análogos de la somatostatina los mismos que mostraron variabilidad en su eficacia.

El tratamiento radioterapéutico esta indicado en aquellos pacientes con enfermedad activa sin criterios de cura que cumplan los criterios para éste tratamiento, en los que el manejo quirúrgico esté contraindicado o éste sea rechazado por el paciente, la respuesta a éste tratamiento es lenta provocando una reducción paulatina en los niveles de GH, el tiempo necesario para alcanzar niveles óptimos de cura depende de los niveles de GH previos al tratamiento, con la radioterapia la mayoría de los reportes han mostrado consistentemente que dentro de los primeros 2 años posteriores al tratamiento se observa aproximadamente un 50 % de disminución en los niveles de GH basal, y un 75 % a los 5 años. La disminución de los niveles continúa de manera exponencial por más de 20 años, las concentraciones de GH y de IGF-1 disminuyen en promedio 20% por año. Los niveles normales de IGF-1 se alcanzan en un 60% de los pacientes a 10 años posterior a la radioterapia. El tiempo que se requiere para alcanzar niveles óptimos de GH y de IGFI-1 según las distintas series posterior al manejo con radiocirugía es de 1.6 a 1.8 años en el 70 % de los casos.

**Tabla 8. Resultados de cirugía.** Tomada y adaptada de Nomikos P, et al.32

Series	Nº casos	Indice de cura total (%)	Microadenomas	Macroadenomas	Definición de cura
Ross & Wilson 1988 18	153	56	n.r.	n.r.	GH <5µg/l
Losa et al. 1989 19	29	55	n.r.	n.r.	GH <1µg/l e IGF-I normal
Fahlbusch et al. 1992 20	222	57	72	49	GH <2µg/l PSG
Tindall et al. 1993 21	91	71 82	81 n.r.	65 n.r.	GH < 5µg/l GH <5 µg/l y/o IGF-I normal
Davis et al. 1993 22	174	52	n.r.	n.r.	GH ≤2µg/l (basal o PSG)
Sheaves et al. 1996 23	100	42	61	23	GH ≤ 2.5µg/l
Abosch et al. 1998 24	254	7	75	71	GH <5µg/l
Freda et al. 1998 25(23)	115	61	88	53	GH <2µg/l, CTOG o IGF-I nivel normal
Swearingen et al. 1998 26	162	57	91	48	GH <2.5µg/l
Gittoes et al. 1999 27	160	64	86	52	GH < 2.5µg/l o GH < 1 µg/l (CTOG)
Ahmed et al. 1999 28	139	67	91	45	GH <2.5mg/
Laws et al. 2000 29	117	67	87	50.5	GH ≤ 2.5µg/l, GH ≤1µg/l, nivel normal IGF-I
Kreutzer et al. 2001 30	57	70	n.r.	n.r.	IGF-I Normal
Beauregard et al. 2003 31	103	52	82	60	GH Basal ≤ 2.5µg/l, GH ≤1µg/l (CTOG), normal IGF-I
Nomikos et al 32	506	57	75	50	GH basal ≤2.5mg/l, GH ≤ 1mg/l (CTOG), IGF-I normal
Presente estudio	59	67	n.r.	n.r.	GH basal ≤ 2.5mg/l,
		58			IGF-I nivel normal
		25			GH basal ≤2.5mg/l, GH ≤ 1mg/l (CTOG), IGF-I normal

CTOG: carga de tolerancia de glucosa, n.r.: no reportado

Actualmente es una realidad las ventajas que tiene el manejo médico, en especial los análogos de la somatostatina en el tratamiento de la acromegalia, como tratamiento inicial, como coadyuvante después de la cirugía, de la radioterapia o de la radiocirugía ya que está demostrado que reduce la GH a menos de 2.5ng/ml en un 65 % de los pacientes y la IGF-1 a valores normales en un 70 % de los casos, mejorando la condición clínica de los pacientes, además se conoce su efecto sobre el tumor ya que lo reduce hasta en un 20-40% de su tamaño en especial los macroadenomas mejorando las posibilidades de una resección completa. Nuestra serie cuenta con el 53% de los pacientes que no tienen criterios de cura por curva de supresión de GH que reciben tratamiento con algún tipo de éstas drogas manteniendo niveles óptimos de GH y de IGF-1 en 21 pacientes (36%).

Lo que traduce un total de pacientes con remisión de la enfermedad de 36 (61%), y que actualmente se encuentran con regresión de los síntomas o asintomático.

La morbilidad y mortalidad asociada a la acromegalia comprende una continua asociación con enfermedad activa y esta directamente relacionada a los niveles elevados y al impacto de la GH y de la IGF-1 y a la asociación con enfermedades sistémicas y metabólicas, como la hipertensión, enfermedad cardiaca, respiratoria, diabetes mellitus, y a la relación que se le hace a la acromegalia con lesiones malignas, por lo que es indispensable reducir los niveles de GH por debajo de 2.5ng/ml ya que está demostrado que al alcanzar estas cifras el índice de mortalidad se iguala al de la población en general.

Nuestro estudio revela un porcentaje significativo de pacientes con una o más de estas afecciones (80%). Se descarta como factor predictor de enfermedad activa persistente a la edad o al sexo, pero si se lo relaciona directamente con el estadio y grado del tumor y a los niveles elevados de GH, y de IGF-1.

Nuestro estudio revelo un porcentaje muy bajo de complicaciones graves con 0 % de mortalidad durante la realización de los procedimientos.

**Tabla 9.**  
**Resultados de radiocirugía.** Tomada de Pollock et al. 8

Serie (ref)	No pacientes	Meses de seguimiento	Dosis Gy	Cura	Criterios de cura
Landolt and Lomax, 2000 33	31	19.2	24.6	45%	4GH <5 µg/L y nl IGF-I
Ikeda et al. 34, 2001	17	59.1	25.0	82%	NI IGF-I
Attanasio et al. 35, 2003	30	46	20.0	23%	GH -2.5 µg/L
Gutt et al. 36, 2005	44	22.8	18.0	41%	NI IGF-I
Castinetti et al. 37, 2005	82	49.5	26.1	17%	GH -2 µg/L y nl IGF-I
Pollock et al. 38, 2007	46	63	20.0	50%	GH -2 µg/L y nl IGF-I

### Conclusiones

Los resultados revelaron una importante reducción de los niveles de GH y de IGF-1, sobre el 67% en relación a la GH con niveles por debajo de 2.5ng/ml, y de IGF-1, el 58% con niveles por debajo de 250 ng/ml. Concentraciones que son consideradas como criterios de remisión de la enfermedad pero no de cura la misma que debe confirmarse con la prueba de supresión de GH con glucosa, además es de consideración el alto número de pacientes (53%) que posterior al tratamiento y que presentan enfermedad activa o niveles elevados de GH y de IGF-1 que reciben tratamiento con análogos de somatostatina lo que modifica los niveles plasmáticos de estas sustancias y mejoran la condición clínica de los pacientes. (p = 0.026).

Nuestro estudio revelo que 15 pacientes (25%) del total de pacientes presentaron criterios clínicos y bioquímicos de cura, 7 de estos pacientes (46%) fue posterior al procedimiento quirúrgico, 4 (27%) posterior a cirugía y radioterapia, 3 (20%) con cirugía mas radiocirugía, y solo un paciente (7%) requirió los tres procedimientos.

En algunas series internacionales (Tabla 9), se reportan experiencias de cura del 17% al 82%, resultados similares encontrados en nuestro estudio y similar a otro estudio realizado en nuestro centro39. Dando esto una importante

referencia y una guía en el manejo multimodal de estos pacientes en donde las terapéuticas en un futuro deberán ser tal vez reconsideradas como ¿cual es primero? o ¿cuál es la mejor opción?

La acromegalia tiene una manifestación insidiosa y paulatina que puede pasar por alto en el diagnóstico primario y esto retrasar el diagnóstico y tratamiento tal y como lo demuestra esta serie de casos que tardaron hasta 10 años para iniciar su manejo.

La acromegalia es una enfermedad con alta morbilidad y que es potencialmente mortal si no es tratada a tiempo.

El diagnóstico es clínico el cual se confirmó por la presencia de niveles elevados de GH, y de IGF-1 y por la presencia de un tumor pituitario en los estudios de imagen.

Nuestro estudio reveló una mayor incidencia en las mujeres y en pacientes de la cuarta y quinta décadas de la vida.

Predominó los macroadenomas estadio y grado III, IV, C, D, E. lo que produjo que el porcentaje de resección total del tumor y como consecuencia el índice de curación post-cirugía sea inferior al referido en otros estudios.

El tratamiento ideal y de primera elección fue la resección microquirúrgica transeptoefenoidal del tumor, debido

a su fácil realización y al bajo índice de complicaciones.

Nuestro estudio reveló una importante disminución de los niveles de GH por debajo de 2,5 ng/ml y de IGF-1 a niveles normales relacionados para la edad y el sexo disminuyendo la morbilidad de nuestros pacientes y por ende el porcentaje de mortalidad.

Se apreció en este estudio que los factores que predisponen a persistencia de la enfermedad son el estadio y grado del tumor y los niveles muy elevados de GH, y de IGF-1 previo al tratamiento.

Cualquiera fuera la estrategia utilizada en el tratamiento de nuestros pacientes, este tuvo un fin fundamental disminuir la morbilidad y reducir la mortalidad de estos pacientes tratando de causar poco daño, eligiendo el tratamiento mas seguro y conservando en lo posible la funcionalidad del mismo.

La mortalidad en los pacientes tratados con cirugía o con tratamiento radioterapéutico fue del 0 %.

Hay necesidad de estudios prospectivos y comparativos para definir entre las nuevas técnicas como la radiocirugía o

los nuevos tratamientos médicos como el Pegvisomant, para definir cual terapéutica puede ser mejor. En nuestra opinión consideramos que la microcirugía continua siendo la primera opción de tratamiento y por supuesto en caso necesario, las terapias adyuvantes son de gran utilidad debido a la complejidad de algunos casos.

**Recibido: 04.08.09**  
**Aceptado: 04.09.09**

## Referencias

- 1 Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al.: The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101 (3): 613-9.
- 2 Sur deux cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures et céphalique. *Revue Médicale Française*, 1886; 6, 297-333.
- 3 Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. © 2009, Elsevier.
- 4 Bengtsson, B.A., 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 Scand* 1988; 223(4), 327-335.
- 5 Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgraduate Medical Journal*. 2006;82:24-30.
- 6 U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health NIH Publication No. 08- 92 May 2008. [www.endocrine.niddk.nih.gov](http://www.endocrine.niddk.nih.gov).
- 7 Levy A: Pituitary disease: presentation, diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl 3): 47-52.
- 8 Bruce E. Pollock, M.D. Paul D. Brown, M.D. Todd B. Nippoldt, M.D. William F. Young, Jr., M.D. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery* 62:1271-1278, 2008 DOI: 10.1227/01.NEU.0000315281.83969.41
- 9 Arellano Sara, Patricia Aguilar, Benito Domínguez, Ana Laura Espinosa de Los Monteros, Baldomero, González Virla, Ernesto Sosa, Moisés Mercado, Gerardo Guinto, Ignacio Martínez, Enrique Hernández, Alfredo Reza, Lesly Portocarrero, Alma Vergara, Francisco Javier Velázquez, Estanislao Ramírez. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007;15(3 Supl-1):S7-S16
- 10 Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA & Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:2730-2734.
- 11 Asa SL, Ezzat S: The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998; 19 (6): 798-827.
- 12 Landman RE, Horwith M, Peterson RE, et al.: Long-term survival with ACTH-secreting carcinoma of the pituitary: a case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3084-9.
- 13 Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM & Sheppard MC. Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 4142-4146.
- 14 Paisley AN, Trainer PJ & Drake WM. The place of pegvisomant in the acromegaly treatment algorithm. *Growth Hormone and IGF Research* 2004; 14 (A) S101-S106.
- 15 Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, Van Der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF & Davis RJ. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. 2000; *NEJM* 342: 1171-1177.
- 16 Melmed S, Casanueva FF, Cavnagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, Werder KV, Wass J & Giustina A. Guidelines for acromegaly management. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:4054-4058.
- 17 Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavnagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K & Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85 526-529.
- 18 Ross DA & Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *Journal of Neurosurgery* 1988; 68 :854-867.
- 19 Losa M, Oeckler R, Schopohl J, Muller OA, Alba-Lopez J & Von Werder K. Evaluation of selective transsphenoidal adenomectomy by endocrinological testing and somatomedin-C measurement in acromegaly. *Journal of Neurosurgery* 1989; 70: 561-567.
- 20 Fahlbusch R, Honegger J & Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1992; 21: 669-692.
- 21 Tindall GT, Oyesiku NM, Watts NB, Clark RV, Christy JH & Adams DA. Transsphenoidal adenomectomy for growth hormone-secreting pituitary adenomas in acromegaly: outcome analysis and determinants of failure. *Journal of Neurosurgery* 1993; 78:205-215.

- 22 Davis DH, Laws ER Jr, Ilstrup DM, Speed JK, Caruso M, Shaw EG, Abboud CF, Scheithauer BW, Root LM & Schleck C. Results of surgical treatment for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Journal of Neurosurgery* 1993; 79:70–75.
- 23 Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, Grossman AB, Besser GM & Wass JA. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clinical Endocrinology* 1996; 45: 407–413.
- 24 Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB & Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and longterm results. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:3411–3418.
- 25 Freda PU, Wardlaw SL & Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *Journal of Neurosurgery* 1998; 89:353–358.
- 26 Swearingen B, Barker FG II, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM & Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:3419–3426.
- 27 Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP & Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly – the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM* 1999; 92:741–745.
- 28 Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB & Wass JA. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clinical Endocrinology* 1999; 50:561–567.
- 29 Laws ER, Vance ML & Thapar K. Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Hormone Research* 2000; 53(3):71–75.
- 30 Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB & Laws ER Jr. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:4072–4077.
- 31 Beauregard C, Truong U, Hardy J & Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2003; 58:86–91.
- 32 Panagiotis Nomikos, Michael Buchfelder, Rudolf Fahlbusch. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152:379–387.
- 33 Landolt AM, Lomax N: Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000; 93:14–18.
- 34 Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T: Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2001; 95:285–291.
- 35 Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M: Gamma knife radiosurgery in acromegaly: A 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3105–3112.
- 36 Gutt B, Wowra B, Alexandrov R, Uhl E, Schaaf L, Stalla GK, Schopohl J: Gamma knife surgery is effective in normalising plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113:219–224.
- 37 Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, Conte-Devolx B, Régis J, Dufour H, Brue T: Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: Correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4483–4488.
- 38 Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB: Radiosurgery of growth hormone producing pituitary adenomas: Factors associated with endocrine cure. *J Neurosurg* 2007; 106:833–838.
- 39 Maciel R, Ramírez V, González A, Valdez E, Lucino-Castillo J, Prajsnar A. Análisis clínico, endocrinológico y radiológico de los adenomas de hipófisis tratadas con radiocirugía y radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada: estudio preliminar. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7(6): 573-580.

**Correspondencia:****Dr. Manuel Hernández Salazar**

Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, Deleg. Benito Juárez, México D.F. CP: 03229

Tel. 52003463 / e-mail: neurocirugia.issste@gmail.com