

## ACROMEGALIA: epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

Dr. Gustavo Sánchez

Clinica de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

**Resumen:** La acromegalia es una enfermedad crónica multisistémica, de baja prevalencia, cuyo diagnóstico y tratamiento deben adecuarse a las realidades actuales y de cada país. No obstante, continúa siendo una enfermedad subdiagnosticada, que evoluciona con una elevada tasa de morbi-mortalidad, generalmente por causas cardiovasculares y cerebrovasculares, lo cual reduce la expectativa de vida de la persona que la padece. En el presente artículo se describe la epidemiología local, regional y mundial, formas de presentación, métodos de diagnóstico y las herramientas terapéuticas disponibles en la actualidad.

**Palabras clave:** Acromegalia, Comorbilidades, Diagnóstico, Remisión, Cirugía transesfenoidal, Tratamiento médico, Radioterapia.

**Abstract:** Acromegaly is a low-prevalence, multisystemic chronic disease, whose diagnosis and therapy must fit to current reality of each country. Nevertheless, it still remains as an underdiagnosed disease, which evolves with a high morbimortality rate usually due to cardiovascular and cerebrovascular causes, something that decreases life expectancy of persons afflicted with it. The present paper describes the local, regional and world epidemiology, its clinical presentation forms, the diagnostic methods and the currently available therapeutic tools.

**Key words:** Acromegaly, comorbidities, diagnosis, remission, trans-sphenoidal surgery, medical therapy, radiotherapy

### Introducción

Los niveles elevados de hormona de crecimiento (GH) en forma crónica, y con la pérdida del ritmo circadiano, establece un cuadro clínico característico denominado hipersomatotropismo, con manifestaciones clínicas bien definidas que dependen del momento en que se inicie la hiperfunción según la edad del afectado. Si dicha elevación ocurre en la niñez o adolescencia temprana, cuando aún existe cartílago de crecimiento funcionalmente activo, se conoce como

gigantismo; pero si la hiperfunción de GH se presenta en la edad adulta, cuando ya está cerrado el cartílago de crecimiento, ocasiona el cuadro conocido por acromegalia (1).

La acromegalia se define como la hipersecreción de GH, con hipercrecimiento somático, partes blandas, esquelético y órganos internos, siendo este progresivo, crónico y en el período postpuberal, provocando importantes repercusiones sistémicas y

aumento de la morbi-mortalidad, sobretodo cardiovascular.

## **Epidemiología**

Es considerada una enfermedad poco frecuente, con una incidencia estimada entre 3 a 5 casos por millón habitantes año, y una prevalencia de 40 a 60 casos por millón habitantes.

Sin embargo, los estudios poblacionales han reportado una prevalencia de hasta 1.000 por millón habitantes, más alta de lo previamente reportado. Asimismo, algunos autores reportan una incidencia más alta, de hasta 13 casos cada 100.000 habitantes año (2,3,4). Esto puede deberse a que existe un infradiagnóstico de esta entidad.

En Latinoamérica, así como en el resto del mundo, los datos epidemiológicos en cuanto a incidencia y prevalencia de acromegalia son bastante escasos. El desarrollo de registros nacionales sobre la enfermedad están aportando datos no solo de prevalencia sino de tendencias en cuanto a diagnóstico y tratamiento.

En el segundo consenso mexicano sobre acromegalia, se reporta que se asisten entre 1500 y 2000 casos en las principales instituciones de salud (5). EpiAcro en México estima una prevalencia global de 13 casos por millón de habitantes y la prevalencia por región se estimó entre 7 y 49 casos por millón de habitantes (6). En este trabajo participaron 18 centros y se valoraron pacientes entre los años 1990 y 2010 con un registro de 1328 pacientes.

En Brasil estiman que alrededor de 650 casos nuevos son diagnosticados anualmente (7), y en

Uruguay, no se cuenta con datos sobre esta enfermedad.

La acromegalia ocupan el tercer lugar en frecuencia dentro de los tumores primarios de la hipófisis, precedido por los prolactinomas y adenomas no funcionantes.

Su distribución según el sexo se da en forma similar, y la edad de presentación más frecuente es entre los 30 y 50 años de edad.

## **Etiopatogenia**

La mayoría de los casos de acromegalia son secundarios a un adenoma hipofisario benigno secretor de GH (95%), que deriva de las células somatotropas de la hipófisis. Desde el punto de vista histológico, pueden clasificarse en adenomas densamente granulados, que crecen lentamente y suelen presentarse en pacientes mayores de 50 años, y adenomas escasamente granulados, que crecen más rápido y son más frecuentes en pacientes más jóvenes.

Los adenomas somatotropos son de origen monoclonal y se desarrollan a partir de cambios genéticos (8). La hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y la somatostatina hipotalámicas con acción paracrina, al igual que factores de crecimiento, facilitan la expansión de las células somatotropas tumorales produciendo una hipersecreción de GH que lleva a la pérdida del ritmo circadiano (9,10).

La enfermedad es lenta, insidiosa y progresiva, llevando a un diagnóstico generalmente tardío, momento en el cual ya existen manifestaciones de enfermedad sistémica. La demora del diagnóstico de

la enfermedad desde el inicio de la enfermedad es 9 años aproximadamente (2), momento en el cual se encuentra macroadenomas (adenomas  $\geq 10$  mm) en la mayoría de los casos (75%).

La demora diagnóstica se asocia con mala calidad de vida y peores resultados en la resolución de las morbilidades. Esto se debe a la existencia de complicaciones más severas y a una enfermedad más difícil de tratar al momento del diagnóstico (1,11).

La acromegalia puede presentarse en forma aislada o asociarse a síndromes genéticos, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), los síndromes de Carney y McCune-Albright o la acromegalia familiar.

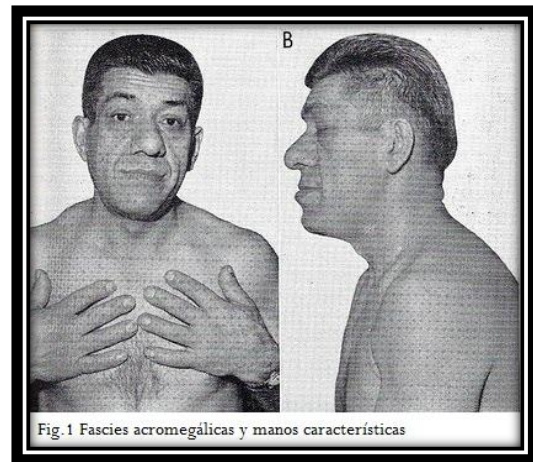
### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de los niveles de GH e IGF-1, la edad del paciente, el tamaño tumoral y la demora diagnóstica.

El factor de crecimiento similar insulina (IGF-1) y la propia GH en exceso son las responsables de la mayoría de las manifestaciones clínicas, y ambas presentan efectos somáticos y metabólicos.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes debidas al exceso de GH son el crecimiento de partes acras, con la característica facies acromegálica (fig.1). En el fenotipo de esta patología se puede evidenciar, aumento de las arcadas superciliares, nariz ensanchada, macroglosia, lóbulos abultados, prognatismo con inversión de la oclusión dentaria, aumento del grosor y tamaño de manos y pies (1,4,8,12).

Las manifestaciones descriptas a nivel de piel son: su engrosamiento con aumento de los pliegues cutáneos, acantosis nigricans y como elementos de



actividad de la enfermedad: aparición o aumento del número de acrocordomas e hiperhidrosis.

Las manifestaciones osteoarticulares son frecuentes (70%), lo más común las artralgiás; las cuales llevan a limitación de los movimientos articulares, síntomas de cansancio y dolores osteomioarticulares difusos (13).

En las manifestaciones neuromiopáticas, se puede presentar el síndrome de túnel carpiano y miopatía proximal (13).

Los síntomas estructurales más frecuentemente encontrados en estos pacientes son cefaleas y afectación de la vía óptica (por compresión del quiasma) con cuadrantopsia o hemianopsia bitemporal (12,13). En una serie de 310 pacientes con acromegalia, demostró cefalea en el 8% de los casos y síntomas visuales en el 3% (11). En la evolución, alrededor de 60% de los pacientes van a tener cefaleas y 10% síntomas visuales. Sin embargo, las cefaleas

pueden no ser únicamente debidas a efecto de masa, sino también resultante de la GH elevada (14).

Otra manifestación estructural por compresión de tejido hipofisario normal es el hipopituitarismo, que aparece en aproximadamente 40% de los pacientes (15).

El crecimiento lateral del tumor puede invadir los senos cavernosos con afectación de los pares craneanos III, IV y VI. Con menor frecuencia, la expansión hacia abajo produce rinorrea.

En un 40% de los casos se detecta hiperprolactinemia, solo una minoría de los pacientes con este padecimiento presentan galactorrea (1). La elevación de la prolactina en la acromegalia puede ser resultado de la interrupción de la vía dopaminérgica descendente o bien estar causada por co-secreción tumoral, como es el caso de los adenomas mamosomatotropos. En este último caso la prolactina en general es  $>200$  ng/ml.

Entre el 30 y el 60% de los pacientes con acromegalia presenta datos clínicos y bioquímicos de hipogonadismo. Esto se puede explicar tanto por el efecto masa del tumor sobre la función de los gonadotropos, por la hiperprolactinemia o como efectos propios de la GH sobre la función gonadal. Se manifiesta con disminución de la libido, alteraciones menstruales en la mujer e impotencia en el hombre.

En cuanto a la masa ósea se ha reportado una densidad mineral ósea (DMO) normal o aumentada, ya que la GH e IGF-1 estimulan los osteoblastos en hueso cortical. Se encontró disminución de la DMO en el hueso trabecular de la columna lumbar, y un aumento de fracturas vertebrales independiente a ésta densidad. La disminución de la DMO predomina en aquellos

individuos que presentan hipogonadismo hipogonadotrópico.

Las manifestaciones metabólicas aparecen en aproximadamente 60% de los pacientes. Las morbilidades asociadas con mayor frecuencia son: intolerancia a los carbohidratos (50%), diabetes mellitus (10-50%) y dislipemia.

La secreción de GH por si misma induce un aumento de la insulinoresistencia con la subsecuente alteración del metabolismo hidrocarbonado y el desarrollo de diabetes mellitus en un 15-38% de los pacientes (2). La dislipemia observada se caracteriza por un aumento de los triglicéridos y de lipoproteína (a) con LDL pequeñas y densas.

La diabetes mellitus y la resistencia a la insulina tienen un papel importante en el inicio de la hipertensión arterial (HTA). También pueden contribuir el aumento del volumen plasmático, la disfunción endotelial y/o la alteración en la regulación del tono arterial y el aumento del tono vasoconstrictor en respuesta a estímulos simpáticos (13,14).

En las manifestaciones cardiovasculares la HTA se presenta hasta en un 40% de los casos, y se caracteriza por aumento de la presión diastólica (2). La etiología es incierta.

Estas manifestaciones metabólicas y cardiovasculares llevan a una disfunción endotelial.

En las alteraciones ecocardiográficas, con mayor frecuencia se observa hipertrofia ventricular izquierda. En casos extremos puede existir una cardiomiopatía acromegálica con disfunción diastólica y disminución en la fracción de eyección (15).

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en pacientes con acromegalia, y se destaca que sin tratamiento específico, lleva a la muerte en el 80% de los casos antes de los 60 años (13).

En los pacientes con acromegalia se reporta un aumento de riesgo de pólipos adenomatosos de colon (13,15,16). Estudios epidemiológicos han reportado datos conflictivos en relación al riesgo de cáncer y acromegalia. Un meta análisis publicado en el 2008 concluyó que estos pacientes tienen un aumento del riesgo de desarrollar pólipos colónicos de 2.5 veces y un aumento del riesgo de 4 veces de desarrollar cáncer de colon respecto a la población general (15).

La presencia de acrocordomas (más de 3) se ha relacionado con la existencia de pólipos colónicos (17,18).

Una gran proporción de estos pacientes padece depresión debido no solamente a su apariencia física sino también a la fatiga que limita considerablemente su desempeño. La presencia de apnea del sueño, contribuye también a la fatiga crónica y a la depresión (14).

Las alteraciones respiratorias son otras de las comorbilidades asociadas con esta patología siendo causa de mortalidad en el 25% de los casos. La etiología es multifactorial. Estos pacientes presentan modificaciones de la caja torácica con alteraciones a nivel de los cuerpos vertebrales, uniones costocondrales y alteraciones musculares que llevan a un tórax rígido con cambio de los volúmenes inspiratorios y espiratorios (19).

Brody y col. encontraron un aumento del volumen pulmonar 2 veces superior al valor normal en cinco de seis hombres con acromegalia y atribuyeron

este incremento a la hipertrofia del tejido intersticial. La capacidad pulmonar total en estos pacientes se vio incrementada en el 81% de los hombres y 56% de las mujeres. El 36% tenía un estrechamiento de la pequeña vía aérea y el 26% tenía un estrechamiento de la vía aérea superior (19).

La apnea obstructiva en pacientes con acromegalia se reportó por primera vez en 1896 (20). Grunstein y col. observaron que hasta un tercio de los pacientes con acromegalia desarrollaron apnea central en asociación con el tipo obstructivo (21).

Entre el 20 y 80% de los pacientes acromegálicos pueden sufrir apnea del sueño. Weiss y col. documentó apnea del sueño en el 75% de los pacientes (22).

En la población general, la apnea del sueño predispone a enfermedad isquémica cardiovascular, arritmias, hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares. Esta predisposición aumenta en pacientes con acromegalia (23,24).

Dekkers y col. en un meta-análisis reportaron una mortalidad aumentada (2-4 veces) en todo los pacientes con acromegalia en comparación con la población general. La muerte se debe a causa cardiovascular en el 60% de los casos, de enfermedades respiratorias en el 25% y de neoplasias en el 15% (15). Con un estricto control bioquímico, este aumento de la mortalidad se equipara al de la población general (25).

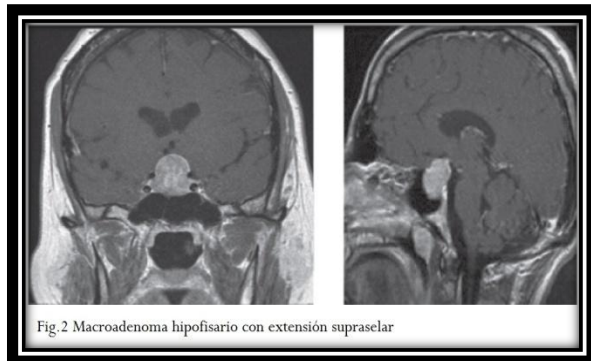
Sin embargo, un meta-análisis reportó que aún en el paciente curado persistía un 32% de aumento de todas las causas de mortalidad. Los autores concluyen que incluso una tasa de curación bioquímica de 100% no da lugar a la normalización completa de la

mortalidad, si bien hay una reducción importante de la misma (15). La duración de los síntomas se asocia directamente con la mortalidad por la enfermedad (26).

## Diagnóstico

El diagnóstico de acromegalia se establece por la demostración de una secreción aumentada y autónoma de GH. El diagnóstico bioquímico se realiza con IGF-I alta en ayuno, para edad y sexo y se confirma con un nadir de GH en la sobrecarga oral de glucosa (SOG) con  $75g > 1 \mu g/L$ .

El diagnóstico etiológico en el 95% de los casos, se trata de un adenoma hipofisario secretor de GH, por tal motivo, una vez realizado el diagnóstico bioquímico, se solicita la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) con enfoque selar. Los resultados de la misma, muestran en más de un 75% de los casos un macroadenoma (fig. 2) (27).



Para el diagnóstico de repercusiones se debe realizar una correcta historia clínica y solicitud de paraclínica acorde al paciente para el despistaje de: depresión, bocio multinodular, síndrome de apnea obstructiva del sueño, miocardiopatía, alteraciones metabólicas, artropatía y pólipos intestinales.

## Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la acromegalia son:

1. Control del crecimiento tumoral, mediante la extirpación del mismo, tratando de preservar el resto de la función hipofisaria.
2. Lograr la remisión de la enfermedad: normalizar las concentraciones elevadas de IGF-I (según edad y sexo), GH sérica ( $<1 \text{ ng/ml}$  durante la SOG) y GH basal ( $<2,5 \text{ ng/ml}$ ).
3. Control de los síntomas, mejora de la calidad de vida y control de las comorbilidades cardiovasculares, respiratorias y metabólicas.
4. Prevención de la mortalidad prematura.

Las opciones terapéuticas son:

1. Tratamiento quirúrgico.
2. Tratamiento médico.
3. Radioterapia (RT).

### 1) Tratamiento quirúrgico

En los tumores somatotropos el tratamiento de primera elección es la cirugía (20), en el 90-94% de los microadenomas y 92-94% de los macroadenomas (25).

Con cirujanos experimentados la tasa de remisión es mayor a 85-90% para los microadenomas y 40-50% para los macroadenomas no invasivos (14,25). En los macroadenomas invasores el porcentaje de curación es menor (14).

Si bien en pacientes con enfermedad paraselar la resección quirúrgica total es poco probable, éste tratamiento se sugiere para disminuir el tamaño tumoral y así lograr una mejor respuesta al tratamiento médico (28,29).

Existen varios trabajos que reportan la existencia de mejores resultados de la cirugía transfenoidal en manos de cirujanos experimentados, que se define como aquel que realiza más de 50 cirugías pituitarias al año. Un trabajo realizado en Estados Unidos durante los años 1996-2000 encontró menor número de complicaciones intra y post operatorias en aquellos centros que concentran pacientes con patología hipofisaria. Además, el período de internación desciende de 5.4% a 2.6% en centros especializados en patología hipofisaria (30).

En cuanto a la técnica, la cirugía transfenoidal es el método de elección para el tratamiento quirúrgico de los adenomas pituitarios. La misma ha avanzado de manera significativa por el uso de técnicas endoscópicas. Estas permiten una excelente visualización de la anatomía regional y una extensa resección del tumor (31).

El abordaje transfenoidal puede ser sublabial o endonasal utilizando endoscopia o microscopia (32). Actualmente el abordaje endonasal transfenoidal endoscópico es el más utilizado dado que minimiza las complicaciones y permite mejor visualización del área a abordar. Hace algún tiempo se utilizaba el abordaje microscópico, pero estudios recientes demuestran que durante el abordaje endoscópico hay menor sangrado, se necesita menos analgesia, el período de internación disminuye, y hay menor número de complicaciones intraoperatorias (33).

Las complicaciones graves en la cirugía hipofisaria son poco frecuentes, en particular en manos de cirujanos experimentados. La frecuencia y el tipo de complicaciones no solo dependen de la extensión del abordaje endoscópico sino también del tamaño tumoral, la extensión supraselar, la complejidad de la patología, la presencia de alteraciones anatómicas y de la edad del paciente (34).

Las complicaciones en el postoperatorio inmediato se pueden clasificar en: a) quirúrgicas y b) endócrinas.

a) Complicaciones quirúrgicas: se pueden catalogar como tempranas cuando aparecen en las primeras 24-48 horas, en general son más graves e incluyen hematoma selar (con pérdida visual asociada, diplopía y/o cefalea) y rinorraquia. Entre la primera y tercera semana posterior a la cirugía puede verse hidrocefalia, meningitis, sinusitis y epistaxis.

b) Complicaciones endócrinas: las más importantes en el postoperatorio inmediato incluyen diabetes insípida, cuando se presenta un déficit en la secreción de hormona antidiurética (ADH) o síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH), cuando existe un exceso de la hormona. La insuficiencia suprarrenal aguda es una urgencia endocrinológica que interesa despistar ya que se traduce en riesgo vital para el paciente (34,35).

El abordaje transcraneal, actualmente es menos utilizado, implica generalmente una craneotomía frontotemporal. Los senos frontales son en general grandes en éstos pacientes, y el abordaje de este seno con una craneotomía puede dar lugar a complicaciones tales como fuga de líquido cefalorraquídeo e infección. Pese a esto, las tasas de



complicaciones entre los dos abordajes son relativamente similares (36).

En los pacientes acromegálicos en los que no se consigue la curación tras la primera cirugía, puede plantearse la re-intervención quirúrgica cuando el tumor es accesible (2). Wilson y col. lograron control bioquímico luego de repetir la cirugía en 57% de 14 pacientes que habían fracasado con la cirugía inicial (37). Yamada y col. estudiaron retrospectivamente 53 pacientes acromegálicos que se re-operaron y encontraron que 58,5% lograron la curación luego de la segunda cirugía (38). La remisión de la enfermedad se alcanzó en pacientes mayores a 40 años que no presentaban invasión del seno cavernoso y segmentación del tumor (37).

## **2) Tratamiento médico**

Está indicado ante el fracaso de la cirugía, contraindicación de la misma o rechazo por el paciente al tratamiento quirúrgico. También se puede evaluar como primera opción terapéutica, ante la ausencia de neurocirujanos experimentados, y antes de la intervención operatoria cuando no hay compromiso quiasmático.

En el momento actual se dispone de 3 grupos farmacológicos para el tratamiento:

- a. Análogos de somatostatina (Octreotide y Lanreotide)
- b. Agonistas dopaminérgicos (Cabergolina)
- c. Antagonistas periféricos de la GH (Pegvisomant)

### *a) Análogos de la somatostatina (AS)*

Actúan como neuromoduladores y neurotransmisores en el cerebro. La somatostatina posee efecto parácrino y autócrino (39).

La acción se ejerce a través de un receptor acoplado a proteína G, de los cuales existen 5 subtipos (40). Después de la unión de la somatostatina a su receptor, se inhiben las vías de la adenil ciclasa y de los canales de calcio, estimulándose las funciones de la fosfatasa, fosfotirosina y proteína activada por quinasas.

Los dos primeros procesos están implicados en la inhibición de la secreción, y los dos últimos pueden desempeñar un papel en la proliferación celular. Se sabe que la activación del receptor SST3 puede inducir apoptosis celular (39).

Los AS difieren en la unión a los diferentes subtipos de receptores. Muchos tumores benignos y malignos expresan uno o más receptores de somatostatina. La distribución del receptor, su densidad y homogeneidad en la expresión, determina si un análogo en particular puede ser utilizado con eficacia terapéutica (40,41,42).

Actualmente los AS disponibles, octreotide y lanreotide, actúan a nivel del receptor 2 (SSR-2) y en menor nivel sobre el 5 (SSR-5) (43).

La vida media plasmática de los análogos es aproximadamente 20 veces mayor que la de la somatostatina nativa, que es menos de 3 minutos (39).

El octreotide LAR (Sandostatin® 10, 20 y 30mg) y lanreotide autogel (Somatulina autogel® 60, 90 y 120mg), tienen una frecuencia de administración cada 28 días. Las dosis deben ser individualizadas



según la respuesta terapéutica (9,42). El lanreotide en casos de respuesta eficaz puede espaciarse hasta los 42 o 56 días (44,45).

Como tratamiento primario, los AS permiten un control bioquímico en un 70% de los pacientes con una buena tolerancia. También se ha observado una mayor respuesta de los AS cuando se combinan con el tratamiento quirúrgico reductor de masa, lo que podría plantearse para pacientes con enfermedad avanzada (9,41).

Un meta análisis con 44 estudios demostró que los AS de acción prolongada normalizan IGF-I en 67% y GH en 57% de los pacientes acromegálicos (43). Como monoterapia los AS inducen reducción del tamaño tumoral de 20% a 50%, en el 30% de los pacientes. En una revisión sistemática de pacientes en los cuales se utilizó AS previo a la cirugía, como alternativa a ésta o en lugar de RT, se objetivó una reducción significativa del tamaño tumoral en el 37% de los pacientes (45).

Los efectos adversos más frecuentes de los AS son el dolor en la zona de inyección, menos frecuentes dolor abdominal, diarrea, mala absorción (que suele mejorar tras las primeras inyecciones) y litiasis biliar, que tiende a aparecer en tratamientos más prolongados.

El pasireotide, nuevo AS, en fase de estudio, actúa sobre el receptor 5 (SSR-5) (46) con una afinidad de unión al receptor >40 veces en comparación al octreotide, también presenta un espectro de mayor actividad sobre los receptores 1 (SSR-1) y 3 (SSR-3) (> al 30 y 5 veces respectivamente).

Se ha visto que el pasireotide normaliza la IGF-I en el 35% de los pacientes. Si bien los efectos adversos son similares a los del octreotide y lanreotide,

está asociado con hiperglucemia en 57% de los sujetos (47).

#### *b) Agonistas dopaminérgicos*

Los agonistas dopaminérgicos fueron los primeros fármacos utilizados en el tratamiento de la acromegalia. Actúan a través de los receptores D2 induciendo una disminución de la secreción de GH.

La bromocriptina reduce en un pequeño número de casos la secreción de GH. En algunos estudios se observó mejoría solo en un 10% de los pacientes, por lo que su uso actualmente no se recomienda (48).

En cambio, la cabergolina es un agonista dopaminérgico más potente con una duración de acción más prolongada que normaliza la GH en un 35% e IGF-1 en el 44% de los casos, cuando se administra a una dosis de 2 mg/semana. En general, ésta es la dosis utilizada, pero puede requerir dosis mayores, incluso hasta 7 mg/semana (9,12).

Un meta-análisis sobre el uso de cabergolina como único fármaco en el tratamiento de la acromegalia, demostró que ésta normaliza IGF-1 en un tercio de los pacientes independientemente de que exista hipersecreción de prolactina. Además, en pacientes en los que no se logra el control de la enfermedad con AS, el agregado de cabergolina lo consigue en el 50% de los casos (49).

La cabergolina en general es bien tolerada. Los efectos adversos leves incluyen, intolerancia digestiva (náuseas, vómitos y malestar epigástrico), hipotensión ortostática, congestión nasal, disnea y cefalea. Estos síntomas se ven en aproximadamente 10% de los pacientes (49,50).

Con el uso prolongado de cabergolina y en dosis elevadas (por encima de 3 mg/semana) puede producirse disfunción de las válvulas cardíacas. Este efecto adverso, que no se ha demostrado en la acromegalia, se ve por ejemplo en la enfermedad de Parkinson, donde las dosis que se utilizan son mucho más altas (51).

El estudio Monográfico de la Dra. Arrestia realizado en la Clínica de Endocrinología de la Universidad de la República Oriental del Uruguay (UdelaR), analizó pacientes con prolactinomas tratados con cabergolina y reportó una frecuencia similar de alteraciones valvulares en pacientes tratados con cabergolina comparado con controles sanos.

### *c) Antagonistas del receptor de GH*

El pegvisomant impide la unión de GH endógena a su receptor y la señalización subsiguiente. En estudios a corto plazo, la dosis más baja (10 mg/día) normaliza IGF-I en el 38% de los pacientes y la dosis de 20 mg en un 82% de los pacientes (52).

Si bien la literatura reporta la posibilidad de aumento de tamaño tumoral con pegvisomant, no existe hasta el momento, por lo que se sugiere control estricto del tamaño tumoral (53).

Un pequeño número de pacientes (2 de 167 casos) desarrollaron alteraciones de las transaminasas hepáticas, lo que exige la suspensión del fármaco. El aumento en los niveles de enzimas hepáticas 3 veces por encima de lo normal, se observó en el 5,5% de 229 pacientes. Las enzimas hepáticas vuelven a la normalidad una vez que se suspende el fármaco (52,53). En Uruguay no contamos aún con esta opción terapéutica debido a su alto costo.

### **3) Radioterapia**

La radioterapia es considerada un tratamiento coadyuvante en aquellos pacientes que no responden al tratamiento quirúrgico ni médico. Se ha demostrado en pacientes seguidos por 15 años, una tasa de remisión entre 10% a 60% (54,55).

Existen 2 modalidades de radioterapia: la radioterapia convencional (RTC) y la radioterapia estereotáxica (RE), que a su vez, incluye diferentes modalidades: Gama Knife, Cyber Knife y Acelerador lineal (2,55).

En la actualidad las técnicas de RE son de elección, ya que permiten una mejor planificación del campo a radiar, con un menor riesgo de radiación de estructuras adyacentes, efectos más precoces y posiblemente menor riesgo de segundos tumores (9,56). El porcentaje de curación a los 5-10 años es aproximadamente entre el 46-60%.

En pacientes con pequeños restos tumorales, alejados más de 5 mm de la vía óptica y con concentraciones no excesivamente elevadas de GH e IGF-I, debe recomendarse tratamiento con RE (Gamma-knife, acelerador lineal, protones).

La RTC consigue habitualmente un control bioquímico más precoz. Se han reportado rangos de remisión del 17% a 50% en un período de seguimiento de 2 a 5 años (57).

Pacientes con restos tumorales grandes, con invasión de estructuras vecinas y concentraciones elevadas de GH e IGF-I, que no responden adecuadamente a tratamiento médico, también podrían beneficiarse de RE (58).

Los pacientes sometidos a RT deben tener seguimiento anual en busca de hipopituitarismo ya que se ha demostrado una prevalencia del 50% en un período de 5-10 años, la cual aumenta con el correr del tiempo (58,59). La prevalencia de hipopituitarismo es similar en pacientes tratados con RTC y RE.

## Referencias bibliográficas

1. **Dra.C. Olga Lidia Pereira** Despaigne, Acromegaly: diagnosis and treatment. *Medisan* (2015).
2. **Katznelson, L.** et al. Acromegaly : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 99, 3933–3951 (2015).
3. **P.reed Larsen**, Henry M. Kroneberg, Shlomo Melmed, D. L. K. Tratado Endocrinología Williams. (2010).
4. **Laurence Katznelson**, et al. AACE Acromegaly Guidel. 17, 32 (2011).
5. **Sara Arellano et al.** Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.
6. **Karina Acevedo** et al Primer reporte del registro nacional de acromegalia; Programa EPIACRO (2010).
7. **Donangelo I et al.** Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003
8. **Melmed.S.** Causes and clinical manifestations of acromegaly. Causes Clin. manifestations acromegaly (2014).
9. **Cordido, F.**, García Arnés, J. A., Marazuela Aspiroz, M. & Torres Vela, E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinol. y Nutr.* 60, 457.e1–457.e15 (2013).
10. **Fernández-Rodríguez, E.**, Bernabeu, I. & Casanueva, F. F. Adenomas hipofisarios funcionantes. *Med.* 11, 764–772 (2012).
11. **Annamaria Colao**, Bartolomeo Merola, Diego Ferone, and G. L. Acromegaly.
12. **Sata, A.** & Ho, K. K. Y. Growth hormone measurements in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* 10, 165–172 (2007).
13. **Rúa, C.**, Latorre, G. & Campuzano, G. Diagnóstico de acromegalia. *Programa Educ. Médica Continua Certificada Univ. Antioquia* 17, 511–531 (2011).
14. **Molitch, M. E.** Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 21, 597–614 (1992).
15. **Dekkers, O. M.**, Biermasz, N. R., Pereira, A. M., Romijn, J. A. & Vandenbroucke, J. P. Mortality in acromegaly: A metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 61–67 (2008).
16. **Terzolo M**, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, V. G. Colonoscopic Screening and Follow-Up in Patients with Acromegaly: A Multicenter Study in Italy.
17. **Rokkas, T. et al.** Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis (2008).
18. **Klein, I.** Colonie Polyps in Patients with Acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 97, 27 (1982).
19. **Brody, J. S.**, Fisher, A. B., Gocmen, A. & DuBois, A. B. Acromegalic pneumomegaly: lung growth in the adult. *J. Clin. Invest.* 49, 1051–1060 (1970).
20. **Roxburgh, R.**, & Collis, A. J. (1896). Notes on a Case of Acromegaly. *British Medical Journal*, 2(1854), 63–65.
21. **Grunstein, R. R.**, Ho, K. Y. & Sullivan, C. E. Sleep apnea in acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 115, 527–532 (1991).
22. **Weiss, V. et al.** Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J. Endocrinol. Invest.* 23, 515–519 (2000).
23. **Guilleminault, C.**, van den Hoed, J. & Mitler, M. Clinical overview of the sleep apnea syndrome. 1–12 (1978).

24. **Douglas, N. J.** The obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Pract. Neurol.* 3, 22–28 (2003).
25. **Melmed S.** Causes and clinical manifestations of acromegaly. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Enero 25, 2016.)
26. **Holdaway et al.** Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(2), 667–674
27. **Soler, C. V. Y. J.** Acromegalia Diagnóstico bioquímico y morfológico: criterios y algoritmo diagnóstico. (2005).
28. **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).
29. **Laws, E. R.** Surgery for acromegaly: Evolution of the techniques and outcomes. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 9, 67–70 (2008).
30. **Torales, J. et al.** Cirugía endoscópica endonasal en tumores de hipófisis. Resultados en una serie de 121 casos operados en un mismo centro y por un mismo neurocirujano. *Endocrinol. y Nutr.* 61, 410–416 (2014).
31. **Guistina A. et al.** Current management practices for acromegaly: An international survey. *Pituitary* 14, 125–133 (2011).
32. **Trouillas, J.** In search of a prognostic classification of endocrine pituitary tumors. *Endocr. Pathol.* 25, 124–132 (2014).
33. **Swearingen, B.** Update on pituitary surgery (review). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 1073–81 (2012).
34. **De los Santos G,** Fragola C, del Castillo R, Rodríguez V, D'oleo C, R. P. Abordajes endoscópicos hipofisarios: dificultades y reto. (2013).
35. **Woodmansee, W. W.,** Carmichael, J., Kelly, D. & Katznelson, L. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Management Following Pituitary Surgery. *Endocr. Pract.* 21, 832–838 (2015).
36. **Ciric, I.,** Ragin, a, Baumgartner, C. & Pierce, D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 40, 225–236; discussion 236–237 (1997).
37. **Wilson, T. J.,** McKean, E. L., Barkan, A. L., Chandler, W. F. & Sullivan, S. E. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: Remission and complications. *Pituitary* 16, 459–464 (2013).
38. **Yamada, S.,** Fukuhara, N., Oyama, K., Takeshita, A. & Takeuchi, Y. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery* 67, 949–956 (2010).
39. **Bloom SR.** Somatostatin. (1983).
40. **Krantic, S. et al.** Novel modalities of somatostatin actions. *Eur. J. Endocrinol.* 151, 643–655 (2004).
41. **Steven W.J. Lamberts,** M.D., Ph.D., Aart-Jan van der Lely, M.D., Ph.D., Wouter W. de Herder, M.D., Ph.D., and Leo J. Hofland, P. D. Octrotide. (1996).
42. **Roelfsema, F.,** Biermasz, N. R., Pereira, A. M. & Romijn, J. A. Therapeutic options in the management of acromegaly: Focus on lanreotide Autogel®. *Biol. Targets Ther.* 2, 463–479 (2008).
43. **Danila, D. C. et al. Freda, P. U. et al.** Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: A meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4465–4473 (2005).
44. **Freda, P. U. et al.** Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: A meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4465–4473 (2005).
45. **Serri O. et al.** Octreotide inhibits insulin-like growth factor-I hepatic gene expression in the hypophysectomized rat: Evidence for a direct and indirect mechanism of action. *Endocrinology* 130, 1816–1821 (1992).
46. **Krantic, S. et al.** Novel modalities of somatostatin actions. *Eur. J. Endocrinol.* 151, 643–655 (2004).

47. **Colao, A. et al.** Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 791–799 (2014).
48. **Jaffe, C. A. & Barkan, A. L.** Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21, 713–735 (1992).
49. **Sandret, L., Maison, P. & Chanson, P.** Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1327–1335 (2011).
50. **Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., Haverkamp, W. & Garbe, E.** Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 356, 29–38 (2007).
51. **Lafeber, M. et al.** Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur. J. Endocrinol.* 162, 667–675 (2010).
52. **van der Lely, A. J. et al.** Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet (London, England)* 358, 1754–9 (2001).
53. **Trainer, P. J. et al.** Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N. Engl. J. Med.* 342, 1171–1177 (2000).
54. **Minniti, G. et al.** The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 62, 210–216 (2005).
55. **Castinetti, F. et al.** Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: Correlation with initial hypersecretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4483–4488 (2005).
56. **Landolt, a M. et al.** Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J. Neurosurg.* 88, 1002–8 (1998).
57. **Jezková J, Marek J, Hána V, et al.** Gamma knife radiosurgery for acromegaly—long-term experience Clin Endocrinol (Oxf). (2006).
58. **Jezková J, Marek J, Hána V, et al.** Gamma knife radiosurgery for acromegaly—long-term experience Clin Endocrinol (Oxf). (2006).
59. **Torales, J. et al.** Cirugía endoscópica endonasal en tumores de hipófisis. Resultados en una serie de 121 casos operados en un mismo centro y por un mismo neurocirujano. *Endocrinol. y Nutr.* 61, 410–416 (2014).