

# ACROGUÍA

## Guía práctica en acromegalia

2020



SEEN



Sociedad Española de  
Endocrinología y Nutrición



Asociación Española de pacientes con  
acromegalia

# ACROGUÍA

## Guía práctica en acromegalia

2020



# ÍNDICE



Comité científico .....	VII
Relación de autores .....	VII
Presentación .....	IX
Abreviaturas .....	X
Contenido	
<b>1 Epidemiología e historia natural de la acromegalia .....</b>	<b>08</b>
Epidemiología de la acromegalia .....	08
Historia natural de la acromegalia .....	09
Bibliografía .....	13
<b>2 Manifestaciones clínicas y comorbilidades de la acromegalia.....</b>	<b>14</b>
Introducción .....	14
Efectos locales del tumor .....	14
Efectos sistémicos de la hipersecreción de GH/IGF-1 .....	15
Efectos sistémicos de la elevación de GH/IGF-1 .....	21
Bibliografía .....	25
<b>3 Diagnóstico precoz/sospecha clínica (para el endocrino y para cualquier especialidad que pueda detectarla).....</b>	<b>26</b>
Bibliografía .....	32
<b>4.1 Diagnóstico: criterios y algoritmo .....</b>	<b>33</b>
Síntomas clínicos .....	33
Diagnóstico bioquímico .....	35
Determinación de IGF-1 .....	35
Determinación de la GH .....	35
Situaciones fisiopatológicas que pueden afectar los niveles de GH y de IGF-1 .....	36
Determinación de la prolactina .....	36
Evaluación hormonal de la función hipofisaria .....	36
Pruebas de imagen .....	37
Gammagrafía de receptores de la somatostatina .....	38
Estudios para el diagnóstico de las comorbilidades al diagnóstico .....	38
Pruebas para el diagnóstico en el caso de sospecha de ACM de secreción ectópica .....	39
Diagnóstico diferencial .....	39
Bibliografía .....	41



<b>4.2 Estudio genético: síndromes genéticos asociados a la acromegalia</b> .....	42
Adenoma hipofisario familiar aislado (FIPA) .....	44
AIP .....	44
Acrogigantismo ligado al X (XLAG) .....	45
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 4 (MEN1 y MEN4) .....	45
Complejo de Carney (CNC) .....	46
Síndrome de acromegalia y paraganglioma/feocromocitoma (3PAs) ...	46
Síndrome de McCune-Albright .....	46
Exceso de GH en la neurofibromatosis de tipo 1 .....	47
Bibliografía .....	47
<b>5 Tratamiento quirúrgico</b> .....	48
Cirugía transesfenoidal en acromegalia .....	48
Antes de la cirugía .....	49
Tratamiento con análogos de la somatostatina antes de la cirugía .....	50
Tratamiento con análogos de la somatostatina antes de la cirugía: en la práctica clínica .....	51
Resultados de la cirugía transesfenoidal en el tratamiento de la acromegalia .....	51
Complicaciones de la cirugía transesfenoidal en el tratamiento de la acromegalia .....	52
Manejo perioperatorio .....	53
Evaluación postquirúrgica .....	53
Evaluación postquirúrgica del eje somatotropo .....	54
Reintervención quirúrgica en acromegalia .....	56
Bibliografía .....	58
<b>6 Predictores de respuesta al tratamiento médico</b> .....	59
Introducción .....	59
Factores predictores de respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina clásicos (octreotida y lanreotida) .....	59
Factores predictores de respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina de última generación (pasireotida) .....	61
Factores predictores de respuesta al tratamiento con antagonistas del receptor GH (pegvisomant) .....	61
Factores predictores de respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos (cabergolina).....	61
Bibliografía .....	62
<b>7 Tratamiento médico de la acromegalia</b> .....	63
Análogos de la somatostatina de 1.ª generación (octreotida y lanreotida) .....	64
Análogo de la somatostatina de 2.ª generación: pasireotida .....	69
Agonistas dopaminérgicos: cabergolina .....	73
Pegvisomant. Antagonista de la GH .....	75
Combinaciones farmacológicas en acromegalia .....	76



Nuevos fármacos: el futuro .....	78
Recomendaciones de tratamiento médico en pacientes con enfermedad persistente después de la cirugía .....	79
Bibliografía .....	82
<b>8 Tratamiento radioterápico de la acromegalia.....</b>	<b>84</b>
Indicaciones .....	85
Principales técnicas de tratamiento .....	85
Resultados .....	89
Complicaciones .....	90
Control y seguimiento .....	91
Bibliografía .....	91
<b>9 Seguimiento de la acromegalia más allá del control bioquímico: control clínico y de las comorbilidades.....</b>	<b>92</b>
Control bioquímico .....	92
Control de imagen .....	93
Control clínico y herramientas .....	94
Mortalidad y comorbilidades .....	94
Frecuencia y seguimiento de las comorbilidades.	
Impacto del tratamiento .....	96
Bibliografía .....	99
<b>10 Esfera psicosocial del paciente con acromegalia.....</b>	<b>100</b>
Calidad de vida .....	100
Estado de ánimo .....	102
Adaptación a la enfermedad .....	102
Autoestima y autoimagen .....	103
Esfera social .....	103
Sexualidad .....	103
Dolor .....	104
Cómo se sienten los pacientes con acromegalia, perspectivas desde la Asociación Española de Afectados por Acromegalia .....	105
Agradecimientos .....	108
Bibliografía .....	109
<b>11.1 Acromegalia durante la gestación.....</b>	<b>110</b>
Mecanismos de infertilidad que se deben considerar en mujeres acromegálicas .....	110
GH E IGF-1 durante la gestación normal y durante la gestación en la mujer con acromegalia .....	111
Diagnóstico de acromegalia durante la gestación .....	112
Planear la gestación .....	112
Una vez confirmado el embarazo .....	113
Efectos del embarazo sobre la hipófisis y el tumor hipofisario .....	113
Manejo del crecimiento sintomático hipofisario/tumoral .....	114
Comorbilidades maternas y consecuencias sobre el feto .....	116



Parto, posparto y lactancia .....	116
Bibliografía .....	117
<b>11.2 Gigantismo hipofisario. Acromegalia con silla turca vacía.</b>	
<b>Acromegalia ectópica .....</b>	<b>118</b>
Gigantismo hipofisario .....	118
Acromegalia con silla turca vacía .....	122
Acromegalia ectópica .....	123
Bibliografía .....	126



## Comité científico

### Álvarez Escolá, Cristina

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

### Bernabeu Morón, Ignacio

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
de Compostela.

### Blanco Carrera, Concepción

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.  
Madrid

### De Miguel Novoa, M<sup>a</sup> Paz

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

### De Pablos Velasco, Pedro

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Dr. Negrín. Las Palmas

### Díez Gómez, Juan José

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda.  
Madrid

### Fajardo Montañana, Carmen

Servicio de Endocrinología.  
Hospital Universitario de La Ribera. Alzira.  
Valencia

### Fernández Catalina, Pablo

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Montecelo. Pontevedra

### Marazuela Azpíroz, Mónica

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario de La Princesa.  
Madrid

### Resmini, Eugenia

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Centro de Investigación Biomédica en  
Red de Enfermedades Raras (CIBERER).  
Barcelona

## Relación de autores que han participado en esta guía

### Alexandra Hanzu, Felicia

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona

### Álvarez San Martín, Rosa María

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de León

### Biagetti Biagetti, Betina

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

### Calatayud Gutiérrez, María

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

### Cámara Gómez, Rosa

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

### Ciriza Rapún, Raquel

Presidenta de la Asociación Española de Afectados por Acromegalia. Paciente con acromegalia

### Cordido Carballido, Fernando

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario A Coruña. Universidad de A Coruña.

### Fernández Martínez, Alberto

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid



**García García-Doncel, Lourdes**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Jerez. Cádiz

**García Centeno, Rogelio**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**García Fernández, Honorato**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca

**Gómez Gómez, Luis Alberto**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

**Hernández Cascales, Ana Belén**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Magallón Sebastián, Rosa**

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

**Paja Fano, Miguel**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Basurto. Bizkaia

**Pavón de Paz, Isabel**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

**Santos Vives, Alicia**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Barcelona

**Tenorio Jiménez, Carmen**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Trincado Aznar, Pablo**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Venegas Moreno, Eva María**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla



## Presentación

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, pero a la que los especialistas en Endocrinología y Nutrición siempre hemos prestado especial atención, quizás por los cambios físicos tan llamativos a los que da lugar, pero sin olvidar las comorbilidades que origina y cuanto afecta a la salud y a la calidad de vida de quien la padece.

De la colaboración entre el Área de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) e Ipsen Pharma S.A. nace esta ACROGUÍA, una guía práctica sobre el manejo de la acromegalia, con la vocación de resultar útil para todos aquellos especialistas involucrados en su manejo, ya que actualiza los conocimientos sobre genética, patogenia, epidemiología e historia natural, pero sobre todo aborda los aspectos prácticos del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento a largo plazo. Y lo hace de una forma muy didáctica, presentando la información de forma gráfica y esquemática siempre que ha sido posible. Proporciona también ideas para el diagnóstico precoz desde otras especialidades médicas, con el ánimo de reducir el retraso diagnóstico que todavía vemos en numerosas ocasiones, y atención a las distintas comorbilidades, incluyendo la esfera psicosocial.

Pretende, pues, ser una guía de consulta dirigida a especialistas que tratan habitualmente pacientes con acromegalia, pero también una guía de aprendizaje para endocrinólogos en formación, u otras especialidades, que quieran saber más de la patología.

Cuenta entre sus autores y coordinadores con una amplia representación de los especialistas con mayor experiencia en el manejo de la enfermedad, procedentes de hospitales de todo el país, pero también recoge la visión de las personas que padecen la enfermedad, gracias a la colaboración de la Asociación Española de Afectados por Acromegalia.

El proyecto no habría sido posible sin la iniciativa del Área de Neuroendocrinología de la SEEN y la participación activa de muchos de sus miembros, al apoyo de la Junta Directiva de la SEEN, la colaboración de la Asociación Española de Afectados por Acromegalia, la profesionalidad del trabajo editorial del personal de EdikaMed y el estímulo continuo y apoyo económico por parte del Departamento Médico de Ipsen Pharma. A todos ellos agradezco su esfuerzo y entusiasmo para conseguir que este proyecto vea hoy la luz.

**Cristina Lamas Oliveira**

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

SERVICIO DE SALUD DE CASTILLA-LA MANCHA (SESCAM). Albacete



## Abreviaturas

<b>3PAs:</b>	Paranglioma, feocromocitoma y adenoma hipofisario (del inglés, «the three P Association», pituitary adenoma with pheochromocytoma/paranglioma)
<b>ACM:</b>	Acromegalia
<b>ACRODAT:</b>	Herramienta de actividad de la enfermedad en acromegalia (ACROmegaly Disease Activity Tool)
<b>AcroQoL:</b>	Cuestionario de calidad de vida en acromegalia (Acromegaly Quality of Life Questionnaire)
<b>ACTH:</b>	Hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina (adrenocorticotrophic hormone)
<b>AEAA:</b>	Asociación Española de Afectados por Acromegalia
<b>AIP:</b>	Proteína que interactúa en el receptor de aril-hidrocarburo (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein)
<b>ARA II:</b>	Antagonista de los receptores de angiotensina II
<b>ASDG:</b>	Adenomas somatotropos densamente granulados
<b>ASEG:</b>	Adenomas somatotropos escasamente granulados
<b>ASS:</b>	Análogos de la somatostatina
<b>CAB:</b>	Cabergolina
<b>CCR:</b>	Cáncer colorrectal
<b>CDKN1B:</b>	Gen inhibidor 1B de la quinasa dependiente de ciclina
<b>CNC:</b>	Complejo de Carney
<b>CPAP:</b>	Presión positiva continua (en las vías respiratorias) (continuous positive airway pressure)
<b>CV:</b>	Cardiovascular
<b>DAI:</b>	Desfibrilador automático implantable
<b>DM:</b>	Diabetes mellitus
<b>DMO:</b>	Densidad mineral ósea
<b>DPP-4:</b>	Dipeptidil peptidasa-4
<b>DR2:</b>	Receptor de dopamina subtipo 2
<b>dx:</b>	Diagnóstico
<b>ECG:</b>	Electrocardiograma
<b>EELI:</b>	Extremidades inferiores
<b>FIPA:</b>	Adenoma hipofisario familiar aislado (familial isolated pituitary adenoma)
<b>FT:</b>	Ficha técnica



<b>GH:</b>	Hormona del crecimiento (growth hormone)
<b>GHRH:</b>	Hormona liberadora de hormona del crecimiento (growth hormone-releasing hormone)
<b>GLP-1:</b>	Péptido similar al glucagón tipo 1 (glucagon-like peptide-1)
<b>GOT:</b>	Aspartato transaminasa (glutamic oxalacetic transaminase)
<b>GPR101:</b>	Receptor 101 acoplado a la proteína G
<b>GPT:</b>	Alanina aminotransferasa (glutamic pyruvic transaminase)
<b>HDL:</b>	Lipoproteínas de alta densidad (high density lipoprotein)
<b>HTA:</b>	Hipertensión arterial
<b>HTG:</b>	Hipertrigliceridemia
<b>HVI:</b>	Hipertrofia ventricular izquierda
<b>IECA:</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
<b>IGF-1:</b>	Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (insulin-like growth factor-1)
<b>IGRT:</b>	Radioterapia guiada por imágenes (image-guided radiation therapy)
<b>IMC:</b>	Índice de masa corporal
<b>IMRT:</b>	Radioterapia de intensidad modulada (Intensity Modulated Radiation Therapy)
<b>LAN:</b>	Lanreotida
<b>LCR:</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LDL:</b>	Lipoproteína de baja densidad (low density lipoprotein)
<b>MAS:</b>	Métodos altamente sensibles
<b>MEN1:</b>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (multiple endocrine neoplasia type 1)
<b>MEN4:</b>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (multiple endocrine neoplasia type 4)
<b>OCT:</b>	Octreotida
<b>OR:</b>	Odds ratio
<b>PASQ:</b>	Cuestionario de síntomas de acromegalia evaluados por el paciente (Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire)
<b>PEG:</b>	Pegvisomant
<b>PPNAD:</b>	Enfermedad nodular pigmentada adrenocortical primaria (primary pigmented nodular adrenocortical disease)
<b>PRL:</b>	Prolactina
<b>QoL:</b>	Calidad de vida
<b>RC:</b>	Radiocirugía estereotáxica



<b>RM:</b>	Resonancia magnética
<b>RT:</b>	Radioterapia
<b>RTEF:</b>	RT estereotáctica fraccionada
<b>SAHS:</b>	Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño
<b>SDH:</b>	Succinato deshidrogenasas
<b>SGLT2:</b>	Proteínas de transporte sodio-glucosa 2
<b>SMR:</b>	Ratios de mortalidad estandarizada (standardized mortality ratio)
<b>SOG:</b>	Sobrecarga oral de glucosa
<b>SSTR:</b>	Receptor de la somatostatina (somatostatin receptor)
<b>STV:</b>	Silla turca vacía
<b>TBS:</b>	Puntuación trabecular ósea (Trabecular Bone Score)
<b>TC/TAC:</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TNE:</b>	Tumores neuroendocrinos
<b>XLAG:</b>	Acrogigantismo ligado al X
<b>ZAC1:</b>	Proteína dedo de zinc reguladora de la apoptosis y la detención del ciclo celular (zinc finger regulator of apoptosis and cell cycle arrest)



# 1 Epidemiología e historia natural de la acromegalia

**Honorato García Fernández<sup>1</sup> y Luis Alberto Gómez Gómez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

## Epidemiología de la acromegalia

La acromegalia es una enfermedad rara que con frecuencia pasa desapercibida por consultas de diversos especialistas y tarda mucho en diagnosticarse.

El estudio epidemiológico puede tomar varias formas, desde simples registros unicéntricos de un «hospital de referencia para una enfermedad», hasta complejas bases de datos nacionales que son usadas para obtener la incidencia, prevalencia y mortalidad de diferentes enfermedades, pasando por aplicar un test diagnóstico de cribado (*screening*) uniformemente a toda una población. Todos estos métodos, con distinto rigor metodológico, se han utilizado en el estudio de la acromegalia.

- En general, los estudios publicados entre 1980 y 2000 muestran una prevalencia entre 38 y 69 casos/millón de habitantes y una incidencia entre 2,8 y 4 casos/millón de habitantes/año. La acromegalia tiene igual incidencia en hombres que en mujeres y la edad media de diagnóstico es entre 40 y 50 años.
- Lavrentaki et al. revisa en 2017 las publicaciones basadas en estudios de población de distintas regiones geográficas posteriores al año 2000, y encuentra una prevalencia e incidencia de 28-133 casos por millón de habitantes y 2-11 casos/millón de habitantes/año, respectivamente.

La mayor prevalencia detectada en los estudios más recientes puede ser atribuida a la diferente metodología empleada (base de datos de la población frente a centros de referencia), al aumento de sensibilización a la patología hipofisaria, a la mejoría de las herramientas diagnósticas, a la influencia de factores ambientales contaminantes, al hecho de que los pacientes buscan atención médica antes y sobreviven más años, o a que realmente esté aumentando su prevalencia.



## Prevalencia de la acromegalia en el cribado (*screening*)

- El **cribado de acromegalia en la población general** indica una prevalencia de 1034 casos cada millón de habitantes, lo que refuerza el infradiagnóstico y la importancia de la atención primaria en reconocer precozmente la enfermedad.
- En los últimos años se tiende a realizar estudios de cribado de acromegalia en «**poblaciones diana**» con patologías que son comorbilidades asociadas con la enfermedad, como por ejemplo alteraciones fenotípicas en pacientes con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa, síndrome de apnea del sueño, síndrome del túnel carpiano, artrosis o hipertensión con miocardiopatía hipertrófica (**tabla 1**).
- Estos **estudios de cribado dirigidos**, con cifras de prevalencia superiores a las descritas en los estudios epidemiológicos, deberían sensibilizar a los distintos especialistas para que efectúen cribados de la acromegalia lo más precozmente posible.

**Tabla 1.** Principales estudios de cribaje dirigido de la acromegalia.

Autor	Año	Población	Casos detectados	Características
Rosario	2011	Brasil	3/2270	Diabetes o intolerancia a la glucosa
Rosario	2012	Brasil	4/178	Aumento de partes acras
Galerieau LM, et al.	2016	Francia	2/817	Apnea del sueño
Sesnilo G, et al.	2017	España	2/530	Apnea del sueño

## Historia natural de la acromegalia

- La acromegalia es una enfermedad de inicio insidioso, con un retraso aproximado en el diagnóstico de 5-12 años desde el principio de los síntomas.
- Las manifestaciones clínicas de la acromegalia dependen de varios factores: niveles de GH e IGF-1, sensibilidad de los diferentes tejidos y órganos a dichos niveles, edad, tamaño tumoral y tiempo de retraso en el diagnóstico.



## Historia de las comorbilidades

- La hipersecreción crónica de GH e IGF-1 es el origen de múltiples comorbilidades, muchas de ellas presentes en el momento del diagnóstico, que condicionan una disminución significativa de la calidad de vida y de la supervivencia en acromegalia.
- La prevalencia de comorbilidades al diagnóstico no ha cambiado significativamente en las últimas décadas, lo que denota el retraso en el diagnóstico e infradiagnóstico de la acromegalia. En el capítulo 2 se expondrán con detalle todas las comorbilidades, pero en datos epidemiológicos se pueden destacar algunas de ellas:
  - 1 **Enfermedad cardiovascular:** es la comorbilidad más frecuente (60-80 % de los pacientes) y causa cerca del 50 % de las muertes.
  - 2 **Enfermedad respiratoria:** está presente hasta en el 80 % de los pacientes y contribuye al 25 % de las muertes. La mortalidad por causa respiratoria en los pacientes con acromegalia es el triple que en la población normal.
  - 3 **Enfermedad metabólica:** el exceso de GH causa insulinoresistencia e hiperinsulinemia. La acromegalia se asocia a alteraciones del metabolismo de la glucosa (19-56 %) y de los lípidos (33-47 %).
  - 4 **Pólipos de colon y cáncer colorrectal (CCR):** son numerosos los estudios que describen un aumento de la incidencia de pólipos y CCR en acromegalia. La prevalencia publicada de pólipos de colon (7-76 %) presenta gran variabilidad.

## Mortalidad

- En los estudios publicados antes de 1995, la acromegalia se asociaba a una tasa de mortalidad 2-3 veces superior a la de la población general.
- Inicialmente, los pacientes eran tratados con radioterapia (RT). Tras la introducción de la cirugía transesfenoidal en la década de los 70; de los análogos de somatostatina (ASS) en los años 80, y la adopción de criterios más estrictos de remisión bioquímica, estudios más recientes revelan una mejoría en la supervivencia de los pacientes, con ratios de mortalidad estandarizada (SMR, *standardized mortality ratio*) entre 0,72 y 1,9 (**tabla 2**) y que además se reducen de forma significativa a lo largo del tiempo.



› En 2008 dos metanálisis concluyeron un aumento de la mortalidad global en acromegalia no controlada con una SMR entre 1,7-2,5 y que la obtención de unos niveles de GH aislada <2,5 mcg/l e IGF-1 normal normaliza dicho riesgo.

- Las causas de muerte en los pacientes acromegálicos más frecuentemente descritas han sido las cardiovasculares, las neoplásicas y las respiratorias. En algunas series más recientes (**tabla 2**) se observa una reducción de las muertes de causa cardiovascular y un incremento de las muertes de causa oncológica. La reducción de la mortalidad cardiovascular con respecto a la neoplásica también puede ser un reflejo de lo que ocurre en la población general.

Son varios los factores que podrían influir en el pronóstico global de los pacientes, como el grado de control bioquímico de la enfermedad o la demora entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico, el hipopituitarismo y la RT.

**Tabla 2. Mortalidad en la acromegalia.**

Autor, año	Tipo de estudio	Año de dx	N	SMR (IC95%)	Causa de muerte * (%)
Sherlock, 2009	Multicéntrico	1990-2006	501	1,7 (1,4-2,0)	CV (48) <sup>a</sup>
Mercado, 2014	Unicéntrico	1990-2010	442	0,72 (0,41-1,03)	Cáncer (27)
Ritvonen, 2016	Nacional	1980-1999	333	1,9 (1,53-2,34)	CV (34) <sup>b</sup>
Maione, 2017	Nacional	1997-2012	999	1,05 (0,70-1,42)	Cáncer (34)
Esposito, 2018	Nacional	1987-2013	1089	2,79 (2,43-3,15) <sup>#</sup>	Enfermedad vascular (40) <sup>c</sup>

\*Causa principal de fallecimiento; <sup>#</sup>Diferencias significativas entre el primer periodo (1987-1995: SMR 3,45) y el último periodo (2005-2013: SMR 1,86); <sup>a</sup>Causa principal: cardiopatía isquémica; <sup>b</sup>La causa principal de mortalidad cambió de CV en la 1.<sup>a</sup> década a muerte por cáncer (35 %) en las dos siguientes; <sup>c</sup>enfermedad combinada cerebrovascular y cardiopatía isquémica.

**CV:** cardiovascular; **dx:** diagnóstico; **SMR:** ratio de mortalidad estandarizada (*standardized mortality ratio*).

Adaptado de Gadelha, 2019.



## Registros nacionales de acromegalia

En 2019 Maione et al. revisaron los datos de 19 registros nacionales de acromegalia que incluyen datos de más de 16 000 pacientes.

- La edad media al diagnóstico fue de 45,2 años, y permanece estable en el tiempo.
- En el 75 % de los casos se trataba de macroadenomas.
- La proporción de pacientes operados (>80 %) no cambió a lo largo de los años.
- Ha disminuido el uso de RT (28,8 %) y ha aumentado el tratamiento médico (60 %).
- El control ha mejorado en los últimos años. Según los niveles de IGF-1, la acromegalia está controlada en el 61,3 % de los pacientes.

## Comentarios

La historia natural de la acromegalia se ha visto y se verá modificada por importantes avances:

- Desarrollo de sofisticadas técnicas de cirugía microendoscópica.
- Perfeccionamiento de las modalidades de RT estereotáxica.
- Avances en la capacidad de la resonancia magnética de hipófisis para identificar patrones predictivos de respuesta a diferentes terapias médicas.
- Disponibilidad de nuevos tratamientos médicos dirigidos a receptores específicos.
- Desarrollo de técnicas de detección hormonal ultrasensibles y precisas y de nuevos ensayos para receptores.
- Detección de nuevos biomarcadores moleculares con implicaciones pronósticas y terapéuticas.
- Desarrollo de guías específicas para el manejo de las comorbilidades.

En definitiva, estos avances y otros adicionales nos conducen hacia un futuro cercano en el cual el tratamiento de la acromegalia será cada vez más multidisciplinar, predictivo y personalizado.



## Bibliografía

1. Sesmilo G, Resmini E, Sambo M, Blanco C, Calvo F, Pazos F, et al. Prevalence of acromegaly in patients with symptoms of sleep apnea. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183539.
2. Galerneau LM, Pepin JL, Borel AL, Chabre O, Sapene M, Stach B, et al. Acromegaly in sleep apnoea patients: a large observational study of 755 patients. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1489–92.
3. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20:4-9.
4. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):459–69.
5. Gadelha, MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocrine Reviews*. 2019;40:268 – 332.
6. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 6:pii: S1521-690X(19)30007-7.
7. Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary*. 2011 Sep;14(3):217-21. doi:10.1007/s11102-010-0281-0.
8. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov;94(11):4216-23. doi: 10.1210/jc.2009-1097.
9. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4438-46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
10. Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Jun;23(6):469-80. doi: 10.1530/ERC-16-0106.



## 2 Manifestaciones clínicas y comorbilidades de la acromegalia

Lourdes García García-Doncel<sup>1</sup> y Ana Belén Hernández Cascales<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Jerez. Cádiz; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

### Introducción

- Las manifestaciones clínicas pueden ser secundarias a los efectos locales del tumor hipofisario y a los efectos sistémicos de la hipersecreción de GH.
- La edad media al diagnóstico se sitúa entre los 40-50 años, y no existen diferencias por sexo.
- Suele existir un retraso medio de 8 años entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico.
- Las manifestaciones clínicas más frecuentes al diagnóstico son: cambios en la apariencia, síndrome de apnea del sueño y astenia. El prognatismo y el síndrome de apnea del sueño son más frecuentes en los varones. La cefalea, el síndrome del túnel del carpo y los nódulos tiroideos son más frecuentes en las mujeres.
- Las enfermedades cardiovasculares y respiratorias son la principal causa de morbimortalidad.
- Se recomienda la valoración y el tratamiento intensivo de las comorbilidades asociadas: HTA, hipertrofia cardíaca, DM o prediabetes, apnea del sueño y osteopatía.

### Efectos locales del tumor

#### Cefalea (55 %)

- Suele ser de localización retroorbitaria o frontal.
- Ocasionada por la distensión de la duramadre, la invasión del seno cavernoso con afectación del nervio trigémino o secundaria a la propia elevación de GH. Menos frecuentemente, puede ser debida a una apoplejía hipofisaria.
- Es más frecuente que en otros adenomas hipofisarios.



### Alteraciones en el campo visual (18-25 %)

- El crecimiento supraselar del tumor puede causar compresión quiasmática y defectos en el campo visual. Inicialmente en la periferia de los campos temporales superiores, evolucionando a hemianopsia bitemporal e, incluso, a una amaurosis si la compresión es prolongada.

### Hipopituitarismo (40 %)

- Ocasionado por la compresión del adenoma sobre el tejido hipofisario normal.
- El déficit de gonadotropinas es el más frecuente (53 %).

### Hiperprolactinemia (30 %)

- Ocasionada por la compresión del tallo hipofisario, con niveles de PRL generalmente  $<200$  ng/ml, o por cosecreción de PRL por el tumor (menos frecuente), con niveles de PRL generalmente  $>200$  ng/ml.

### Otros

- En el caso de tumores gigantes, hidrocefalia (por extensión al tercer ventrículo), exoftalmos unilateral (por invasión de la órbita) o epilepsia focal (por extensión al lóbulo temporal).
- Fístula de LCR, en caso de invasión del seno esfenoidal.
- Parálisis de nervios craneales (III, IV, V, VI), en caso de invasión del seno cavernoso.

## Efectos sistémicos de la hipersecreción de GH/IGF-1

### Cambios en la apariencia física

#### CRECIMIENTO DE PARTES ACRAS Y TEJIDOS BLANDOS (100 %)

- Solo el 10-15 % consultan por síntomas derivados de cambios en la apariencia física.
- Aumento del tamaño y grosor de manos y pies (aumento del tamaño de anillos, guantes y zapatos).



- Frente prominente, surcos frontales, arrugas faciales, pliegues nasolabiales marcados.
- Aumento de nariz y orejas, engrosamiento de los labios.
- Macroglosia.
- Prognatismo, malaoclusión dental, aumento del espacio interdental (diastema).
- Voz profunda, por el aumento de los tejidos blandos de la laringe y la faringe.

### CAMBIOS EN LA PIEL

- Aumento del grosor de la piel.
- Hiperhidrosis y textura oleosa de la piel con olor desagradable (70-80 % de los pacientes). Se debe a un aumento del tamaño de las glándulas sebáceas y de los depósitos de glucosaminoglicanos.
- Acantosis nigricans.
- Hirsutismo, hipertrichosis.
- Fenómeno de Raynaud (33 % de los casos).
- Manchas pigmentadas en el tronco.

### Visceromegalia

- Bocio.
- Aumento de tamaño del hígado, bazo, riñón, próstata y glándulas salivares.

### Manifestaciones digestivas

#### PÓLIPOS ADENOMATOSOS DE COLON

- Aumento de riesgo relacionado con la duración de la enfermedad no controlada.

#### DIVERTÍCULOS EN EL COLON

- Aumento de la prevalencia (37 %), especialmente en aquellos con acromegalia activa prolongada (>11 años).
- Se correlaciona con los niveles de GH/IGF-1 al diagnóstico.

#### CÁNCER DE COLON (VÉASE EL APARTADO NEOPLASIAS)

#### OTROS



- Aumento de la prevalencia de lesiones pancreáticas quísticas, asociada a una duración prolongada de la enfermedad.
- Dolicolon (aumento de la longitud intestinal).
- Megacolon.

## Manifestaciones endocrinas

### GALACTORREA

- Secundaria a cosecreción de PRL por el tumor o a la compresión del tallo hipofisario.

### OLIGOMENORREA (87 %) Y DISMINUCIÓN DE LA LÍBIDO E IMPOTENCIA

- Por aumento de GH y/o PRL, o debido a hipogonadismo hipogonadotropo.

### HIPERCALCEMIA (8 %), HIPERFOSFATEMIA, HIPERCALCIURIA (6-77 %)

- La hipercalcemia suele ser secundaria a hiperparatiroidismo.
- La hipercalciuria se debe al aumento de la absorción intestinal de calcio, aumento de la hidroxilación de 25-OH vitamina D y al aumento del recambio óseo.
- La hiperfosfatemia está causada por un aumento de la absorción intestinal de fósforo, un aumento de la hidroxilación de 25-OH vitamina D y al efecto antifosfatúrico de IGF-1 en el túbulo proximal renal.

### PATOLOGÍA TIROIDEA

- Bocio (87-92 %): relacionado con la duración de la enfermedad.
- Hipertiroidismo (5-14 %, incluso puede alcanzar el 20 % si existe patología nodular).
- Mayor prevalencia de nódulos tiroideos (NT) que la población general o los pacientes con otros tumores hipofisarios (54 %).
- Similar prevalencia en ambos sexos.
- Los NT y el crecimiento nodular es más frecuente en los pacientes con acromegalia activa.
- Cáncer de tiroides (Véase el apartado Neoplasias)



### OSTEOPATÍA ACROMEGÁLICA

- Caracterizada por el alto recambio óseo, la alteración de la microarquitectura del hueso trabecular, el aumento de la densidad del hueso cortical por osificación periosteal y el aumento del riesgo de fracturas vertebrales.

### Artralgias. Artrosis. Artritis

---

- Crecimiento del cartílago articular y del tejido sinovial (70 % de los casos).
- Remodelado óseo: osteofitos, quistes subcondrales y estrechamiento del espacio articular.
- Laxitud ligamentosa periarticular.

### Fracturas vertebrales (>60 %)

---

- Frecuentemente asintomáticas.
- Densidad mineral ósea (DMO):
  - Puede ser normal o incluso elevada.
  - No predice el riesgo de fractura.
  - Disminuida en caso de hipogonadismo.
- Riesgo de fractura relacionado con la duración de la enfermedad activa.

### Artropatía axial (50 %)

---

- Afecta principalmente a la zona lumbar, causando restricción, inestabilidad y deformidad articular.

### CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

- Aumento del díploe con hiperostosis frontal interna.
- Hiperneumatización del hueso frontal con aumento de los senos paranasales y prominencia de los arcos supraciliares y prognatismo.
- Engrosamiento de los extremos de las falanges distales en penacho o cabeza de flecha. Suele existir aumento del número de huesos sesamoideos.
- Engrosamiento de la almohadilla plantar en el pie.
- Cifosis dorsal.



## NEUROPATÍA PERIFÉRICA

### Síndrome del túnel carpiano (65 %)

- Predomina el edema del nervio mediano, en lugar de la compresión extrínseca del mismo por el aumento del volumen de los contenidos del túnel carpiano.
- El aumento de diámetro de los nervios está relacionado con los niveles de IGF-1 y con la duración de la enfermedad.
- Suele ser bilateral.

### Síndrome del túnel cubital

- Es una complicación precoz de la acromegalia y mejora con el control de la enfermedad.

## MIOPATÍA PROXIMAL (50 %)

- Mialgias.

## Manifestaciones cardiovasculares (60 %)

Son las comorbilidades más prevalentes en la acromegalia. Son una de las principales causas del exceso de mortalidad.

### HTA (35 %)

Se caracteriza por HTA diastólica y mayor prevalencia del patrón no-dipper.

Sin relación con el sexo ni los antecedentes familiares.

No parece existir correlación entre los niveles de GH/IGF-1 en el momento del diagnóstico y la presencia de HTA.

Mecanismos fisiopatológicos de la HTA relacionada con la acromegalia:

- Expansión del volumen plasmático.
- Retención de sodio y agua.
- Estímulo del crecimiento de las células musculares lisas.
- Aumento de la respuesta vascular a la angiotensina II.
- Aumento del gasto cardíaco.
- Aumento de las resistencias periféricas.



## HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA (HVI)

Prevalencia de hasta el 60 % mediante ecocardiografía, aunque significativamente más baja con RM cardíaca.

## MIOCARDIOPATÍA ACROMEGÁLICA

- Se caracteriza inicialmente por hipertrofia cardíaca, seguida de disfunción diastólica y, en última instancia, de fallo de la función sistólica.
- Debida al efecto directo de GH e IGF-1 en el corazón.
- Fisiopatología: depósito aumentado de colágeno y células linfomononucleares, que conduce a modificaciones de la arquitectura (hipertrofia, degeneración y fibrosis), y alteraciones en el balance hídrico, con hipertrofia cardíaca subsiguiente (concéntrica y que afecta predominantemente al ventrículo izquierdo), lo que provoca disfunción diastólica y deterioro sistólico progresivo, lo que eventualmente conduce a una insuficiencia cardíaca.
- Posibles factores de riesgo para el desarrollo de HVI en pacientes acromegálicos: edad, HTA, actividad y duración de la enfermedad.
- El papel de la HTA en la miocardiopatía acromegálica ha sido cuestionado, ya que algunos autores no encontraron diferencias en la prevalencia de la HVI entre pacientes con y sin HTA.

## ARTERIOSCLEROSIS Y ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Parece que la acromegalia no implica intrínsecamente un riesgo adicional, además de los factores de riesgo conocidos de enfermedad coronaria.

## OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

- Aumento de triglicéridos, lipoproteína A, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno y partículas pequeñas y densas de LDL colesterol.
- La prevalencia de enfermedad arterial coronaria no está claramente aumentada en pacientes acromegálicos.

## DISFUNCIÓN VALVULAR

- Las valvulopatías, especialmente la regurgitación aórtica o mitral, también son frecuentes (hasta en el 75 % de acromegálicos al diagnóstico).



- Está relacionado con el grado de hipertrofia.
- Resultado de un desequilibrio en la regulación de la matriz extracelular y la deposición de colágeno y mucopolisacáridos en las valvas, que conduce a la desorganización de la valva, la fragilidad del anillo valvular y la regurgitación valvular.
- Puede desarrollarse dilatación de la raíz aórtica a medida que progresa la HVI.
- La duración de la enfermedad se asocia a la gravedad de la enfermedad valvular.

### ALTERACIONES DEL RITMO CARDÍACO Y TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN (48 %)

- Incluyen: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, enfermedad del seno, extrasístoles ventriculares aisladas o pareadas, taquicardias ventriculares y desincronización del ventrículo izquierdo.

## Efectos sistémicos de la elevación de GH/IGF-1

### Complicaciones metabólicas

#### RESISTENCIA INSULÍNICA

A nivel hepático y periférico, por aumento de la gluconeogénesis y la lipólisis, y disminución de la captación periférica de glucosa.

#### PREDIABETES

- Glucemia basal alterada (7-22 %)
- Intolerancia a la glucosa (6-45 %)

#### DIABETES MELLITUS (16-56 %)

- Existe correlación entre los niveles de IGF-1 y de glucosa plasmática.

#### DISLIPEMIA (30-40 %)

Hipertrigliceridemia con disminución de HDL colesterol, lipoproteína A elevada y un exceso de partículas pequeñas y densas de LDL colesterol.



## Complicaciones respiratorias

### DISFUNCIÓN RESPIRATORIA. OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

- Debido a macroglosia, prognatismo, labios gruesos e hipertrofia de laringe, mucosa y cartilago. Produce ronquidos, apnea del sueño e intubación difícil.

### SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO (60-80 %)

- Clínica: ronquidos, sueño nocturno perturbado y somnolencia diurna. Más frecuente en diabéticos e hipertensos. Se relaciona con la edad, sexo masculino, obesidad y nivel de GH.
- La mayoría es obstructiva (por crecimiento de tejidos blandos alrededor de las vías respiratorias superiores), menos frecuente es la apnea central pura o la apnea mixta.

### NARCOLEPSIA

### DISNEA (debido a disfunción ventilatoria)



## Neoplasias

- Debido al efecto estimulante del IGF-1 en la tumorigénesis.
- La mayor evidencia existente es en neoplasia colorrectal: riesgo incrementado en tumores benignos (adenomas, pólipos hiperplásicos) y cáncer de colon.
- La tasa de mortalidad estandarizada en cáncer de colon es más alta en la acromegalia activa en comparación con la población general.
- Se recomienda por ello la realización de una colonoscopia al diagnóstico en todos los pacientes con acromegalia.
- No se ha demostrado una clara asociación entre la frecuencia de las colonoscopias y la mortalidad por cáncer de colon en los pacientes con acromegalia sin factores de riesgo elevados para cáncer de colon.
- La extirpación de pólipos/adenomas reduce la incidencia de cáncer colorrectal.
- Riesgo aumentado de enfermedad nodular tiroidea y cáncer de tiroides.
- Prevalencia de 1,2-7,2% en cáncer de tiroides, en particular, carcinomas papilares.
- En los últimos años, el cáncer de tiroides ha sido uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados en la acromegalia. Sin embargo, no está claro si es debido al exceso de GH / IGF-1, o a la mayor disponibilidad y uso de técnicas diagnósticas.
- Otros cánceres:
  - Aumento de tumores malignos, incluidos adenocarcinomas de colon, estómago, esófago y melanoma.
  - Aumento de la frecuencia de leiomiomas uterinos en mujeres.
- Las complicaciones cardiovasculares se han considerado la principal causa de muerte en la acromegalia. Sin embargo, en dos estudios recientes, las causas más frecuentes fueron las neoplasias malignas.



### Complicaciones psicosociales

- Deterioro importante de la calidad de vida (QoL); consecuencia de las múltiples comorbilidades y los cambios físicos.
- Cambios emocionales y psicológicos: alteraciones en la autoestima, distorsión de la imagen corporal, trastornos en las relaciones interpersonales y aislamiento social, problemas cognitivos, ansiedad y depresión.

### Complicaciones neurológicas

- Aneurismas intracraneales.
- Herniación de amígdalas cerebelosas.
- Apoplejía hipofisaria.



## Bibliografía

1. Lucio Vilar, Clarice Freitas Vilar, Ruy Lyra, Raissa Lyra, Luciana A. Naves Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017; 20: 22–32.
2. Philippe Caron, Thierry Brue, Gérald Raverot, Antoine Tabarin. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine*. 2019; 63:120–129.
3. Gloria Lugo, Lara Pena, Fernando Cordido. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012. 540398, 10 pages.
4. Amit Tirosh, Ilan Shimon. Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary*. 2017; 20:70–75.
5. Sema Ciftci Dogansen, Artur Salmaslioglu, Gulsah Yenidunya Yalin. Evaluation of the natural course of thyroid nodules in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2019; 22:29–36.
6. G. Mazziotti, F. Maffezzoni, S. Frara, A. Giustina. Acromegalic osteopathy. *Pituitary*. 2017; 20:63–69.
7. Ramos-Leví AM and Marazuela M (2019) Bringing Cardiovascular Comorbidities in Acromegaly to an Update. How Should We Diagnose and Manage Them? *Front. Endocrinol*. 10:120.
8. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991; 68:1673.



### 3 Diagnóstico precoz/sospecha clínica (para el endocrino y para cualquier especialidad que pueda detectarla)

**Fernando Cordido Carballido**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario A Coruña.  
Universidad de A Coruña

El gigantismo y la acromegalia se deben a un exceso de producción de GH, generalmente a causa de un adenoma hipofisario. La acromegalia es una enfermedad de inicio insidioso, que a menudo se diagnostica de forma tardía (entre 4 y más de 10 años después de su inicio).

Las manifestaciones de la acromegalia son diversas, e incluyen el sobrecimiento de zonas acras y tejidos blandos, dolor articular, diabetes *mellitus*, hipertensión e insuficiencia cardiaca y respiratoria. La disminución de la tasa de supervivencia que se da de manera asociada a la acromegalia puede normalizarse con un tratamiento quirúrgico y adyuvante satisfactorio.

- No existe una clara asociación de síntomas y signos que permita un diagnóstico precoz de la acromegalia.
- Entre las manifestaciones más frecuentes al diagnóstico y antes del diagnóstico se encuentran los cambios morfológicos generales, la presencia de ronquidos y la astenia, también el crecimiento de manos y pies, la hipertensión y el síndrome del túnel carpiano o cubital.
- Las manifestaciones clínicas (**tabla 1**) que permiten sospechar acromegalia en cada paciente dependen de los niveles de GH e IGF-1, la edad, el tamaño tumoral y el tiempo que transcurre hasta el diagnóstico.

**Tabla 1.** Cuándo sospechar acromegalia en Atención Primaria.

Crecimiento de las manos, no le cabe el anillo
Crecimiento de los pies, aumento del nº de zapato
Cambios faciales, crecimiento de la nariz, mandíbula, lengua, labios
Maloclusión mandibular, diastema
SAOS (Síndrome de apnea obstructiva del sueño)
Cefalea persistente
Sudoración excesiva
Síndrome del túnel carpiano
Diabetes + fenotipo
Bocio + fenotipo
Defecto visual sugerente, afectación campos visuales
Irregularidades menstruales



Los **rasgos típicos** de la acromegalia se desarrollan lentamente a lo largo de los años, por lo que es necesaria la sospecha clínica por parte de cualquier facultativo (**tabla 2**). Alrededor de un 40 % de los pacientes con acromegalia son diagnosticados por internistas; oftalmólogos si presentan alteraciones visuales; dentistas a causa de la separación de los dientes maxilares, el prognatismo y la sobremordida; ginecólogos debido a irregularidades menstruales e infertilidad; reumatólogos si sufren problemas articulares, o neumólogos cuando hay una apnea obstructiva del sueño (tabla 2). La GH interviene también en otras acciones que no se producen a través del IGF-1, como los efectos antinsulina, lipolíticos y antinatriuréticos. El crecimiento del adenoma hipofisario puede comprimir estructuras locales y causar sintomatología neurológica y alteraciones visuales. Los adenomas somatotrofos crecen lentamente y los pacientes que presentan estos adenomas suelen tener más de 50 años de edad.

**Tabla 2.** Especialidades con mayor potencial diagnóstico de acromegalia.

Endocrinología	Neurología	Cardiología
Medicina de Familia	Oftalmología	Gastroenterología
Reumatología	Ginecología	Medicina Interna
Neumología	Dermatología	Odontología y Cirugía Maxilofacial

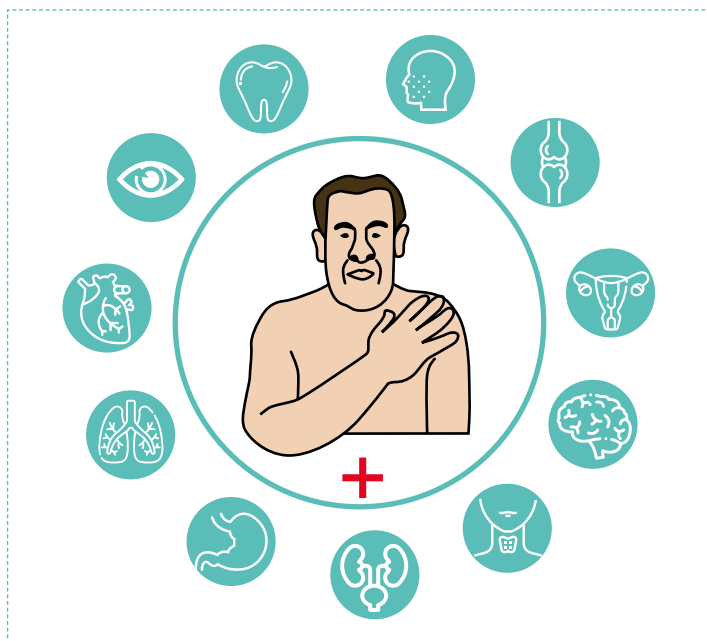
Los cambios del aspecto (fenotipo acromegálico) son consecuencia del crecimiento óseo y el agrandamiento de los tejidos blandos, que es sutil en la fase inicial de la enfermedad. Las visceromegalias son frecuentes, en especial en forma de bocio, hepatomegalia, esplenomegalia y macroglosia.



El **diagnóstico precoz** de la enfermedad es imprescindible, aunque ninguno de los síntomas es lo suficientemente sensible, sobre todo durante las fases iniciales de la enfermedad. Las alteraciones fisiognómicas y el crecimiento de las partes acras son las primeras manifestaciones de la enfermedad y motivan la visita médica en la mayor parte de los pacientes. El crecimiento de las partes acras es infrecuente en los adultos sin acromegalia y puede evaluarse de forma objetiva por el aumento del número de talla de los zapatos y/o los anillos. Así pues, el hecho de que los médicos estén familiarizados con el fenotipo de la enfermedad puede ser más eficaz para aumentar el diagnóstico y permitir una detección precoz. Las estrategias diagnósticas que abordan las comorbilidades son menos eficaces, ya que estas no siempre están presentes, suelen ser de aparición más tardía y rara vez se observan en esta enfermedad en ausencia del fenotipo de acromegalia. Otro método posible para el diagnóstico precoz de los pacientes con acromegalia es el uso de programas informáticos para detectar las características de este trastorno con el empleo de fotografías de la cara.

Las manifestaciones clínicas que además de los cambios en el aspecto físico pueden hacer sospechar acromegalia al médico de atención primaria o médico internista y agrupadas por las especialidades que podrían también sospecharla incluyen (**figuras 1 y 2**):

**Figura 1.** La «rueda» del diagnóstico: combinación de fenotipo y especialidades.



**Figura 2. Especialidades médicas/quirúrgicas y síntomas de acromegalia.**



**Maxilofacial/  
dentista**

- Cambios faciales: labios y nariz grandes, abombamiento frontal del cráneo y rebordes craneales.
- Sobrecrecimiento mandibular con prognatismo, ensanchamiento de la separación de los dientes, maloclusión mandibular y sobremordida.



**Dermatología**

- Alteraciones cutáneas como hiperhidrosis, piel oleosa y olor desagradable.
- Las lesiones engrosadas y pigmentadas de la piel del tronco son frecuentes en los pacientes con acromegalia.
- La acantosis nigricans se produce en pacientes con acromegalia grave.



**Reumatología/  
Trauma**

Las alteraciones articulares aparecen en el 70 % de pacientes en el momento del diagnóstico.

- Aumento de partes acras con aumento del número de talla de los zapatos y los anillos.
- Síndrome de túnel carpiano.
- Artralgias.
- Artropatía de las grandes articulaciones (consecuencia del engrosamiento del tejido fibroso cartilaginoso y periarticular, que causa hinchazón articular, dolor e hipomovilidad, seguido de un estrechamiento de los espacios articulares, osteofitosis y manifestaciones de artrosis con enfermedad crónica).
- Artropatía axial (50 % de los pacientes; ensanchamiento del espacio discal, agrandamiento vertebral y formación de osteofitos) que afecta principalmente al área lumbar. La afectación del área lumbar puede causar una limitación de la amplitud del movimiento, inestabilidad articular y deformidades de la articulación.



**Ginecología**

- Alteraciones menstruales.
- Infertilidad.



**Oftalmólogo**

- Alteraciones campimétricas.



**Neumología**

- Apnea del sueño (causa frecuente de ronquidos y de somnolencia diurna).
- Deterioro de la función respiratoria: tiene su origen en múltiples alteraciones que afectan a la estructura del hueso y los músculos del tórax, así como de la elasticidad pulmonar.





### Cardiología

Las manifestaciones cardiovasculares se dan en un 60 % de los pacientes (miocardiopatía acromegálica).

- Se caracteriza inicialmente por una hipertrofia cardíaca seguida de disfunción diastólica y finalmente un fallo de la función sistólica.
- Esta situación se ve agravada por la presencia de otras complicaciones, como diabetes o hipertensión.
- Arritmias.
- Las valvulopatías suelen ser infravaloradas y están relacionadas con el grado de hipertrofia.



### Urología

- Hipertrofia prostática.
- Disfunción eréctil.



### Neurología/ Neurocirugía

- Sintomatología de efecto masa: cefalea.
- Incidentaloma hipofisario.



### Nefrología

- Hipercalciuria y nefrolitiasis (60-77 % de los pacientes con acromegalia).



### Medicina digestiva

- Carcinoma de colon.
- Pólipos adenomatosos.
- Dolicolon.
- Enfermedad diverticular del colon.
- Hepatomegalia.



### Endocrinología

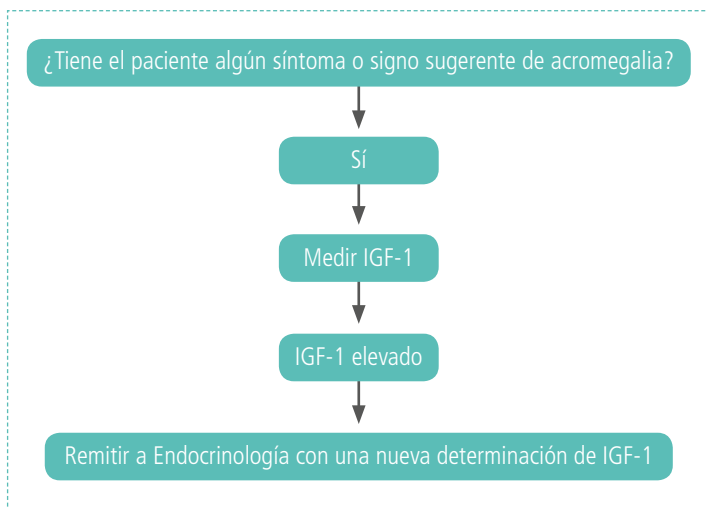
- Hiperprolactinemia (30 % de los pacientes) a causa de la compresión del tallo hipofisario o por la secreción tumoral mixta de GH y PRL.
- Hipopituitarismo.
- Bocio y alteraciones tiroideas. Incluso descrito un mayor riesgo de carcinoma diferenciado de tiroides.
- Hipercalcemia (8 % de pacientes, generalmente es secundaria a un hiperparatiroidismo coexistente).
- Diabetes.
- Antecedentes familiares de adenomas hipofisarios.



Cuando existe una sospecha clínica, es necesaria la confirmación bioquímica para establecer el diagnóstico.

- El diagnóstico de la acromegalia requiere demostrar la presencia de unos niveles elevados de GH e IGF-1 (**figura 3**).
- La determinación de IGF-1 es un método ideal como prueba de detección sistemática, puesto que tiene una semivida prolongada de 18-20 horas y los niveles se mantienen estables durante todo el día. Se ve influida por la edad y el sexo, y se reduce en aproximadamente un 14 % por década durante la vida adulta. Algunos trastornos como desnutrición, malabsorción, anorexia nerviosa, cirrosis hepática, insuficiencia renal, diabetes mellitus tipo 1 y situaciones como el embarazo normal y la adolescencia, se asocian a discrepancias entre la GH y el IGF-1.
- El método estándar de diagnóstico de la acromegalia ha sido la determinación del valor mínimo de GH durante una prueba de sobrecarga oral de glucosa, ya que en los pacientes con acromegalia no se produce una supresión de los niveles de GH.

**Figura 3.** Algoritmo clínico de sospecha de acromegalia.



#### PUNTO DESTACADO PARA RECORDAR

Qué hacer si se sospecha acromegalia

- Medir IGF-1



## Bibliografía

1. Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, Delemer B, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine*. 2019;63(1):120-129.
2. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E; grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. [Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly]. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(8):457.e451-457.e15.
3. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268-332.
4. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012: 540398.
5. Pita-Gutierrez F, Pertega-Díaz S, Pita-Fernández S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4): e61523.



## 4.1 Diagnóstico: criterios y algoritmo

Felicia Alexandra Hanzu<sup>1</sup> y Eva María Venegas Moreno<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

El **diagnóstico** de la acromegalia (ACM) se realiza a través de: síntomas clínicos, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, examen anatomopatológico y, en caso necesario, estudio genético. El diagnóstico precoz sigue siendo uno de los principales retos.

### Síntomas clínicos

El diagnóstico clínico de la ACM se realiza en base a los síntomas producidos por la hipersecreción crónica de GH, así como por el efecto masa del adenoma hipofisario.

El síntoma clínico específico de la hipersecreción de GH es el aumento de tamaño de las partes acras. La severidad está en función del nivel de secreción de GH, la edad del paciente y el tiempo hasta el diagnóstico. Los cambios en los tejidos blandos se valoran cuantitativamente midiendo el diámetro de los dedos, la almohadilla plantar y el aumento del pliegue cutáneo. Si la hipersecreción de GH se instaura cuando hay cartílago de crecimiento se produce gigantismo. El análisis retrospectivo de fotografías del paciente puede ayudar a establecer el inicio de la enfermedad.

Otros síntomas inespecíficos pero frecuentes son: cefalea, hiperhidrosis, acroparestesias, síndrome del túnel carpiano, fatiga, artralgias, disminución de la libido, impotencia, alteraciones menstruales y ocasionalmente galactorrea.

Además, la ACM se asocia a insulinorresistencia y diabetes mellitus; hipertrofia del ventrículo izquierdo; hipertensión; insuficiencia cardiaca; apnea del sueño; insuficiencia respiratoria; artrosis degenerativa en grandes articulaciones y en la columna con posibles fracturas o estenosis del canal lumbar, y visceromegalia con bocio, hepatomegalia y macroglosia, así como otras neoplasias digestivas (pólipos colónicos). Hay datos discordantes sobre su asociación con el cáncer colorrectal o de tiroides.

La **tabla 1** resume los principales síntomas y comorbilidades que deben evaluarse en todos los pacientes al realizar el diagnóstico de acromegalia.



**Tabla 1. Manifestaciones clínicas y analíticas de la acromegalia.**

<b>Efecto compresivo del adenoma hipofisario</b>
Cefalea
Defectos campimétricos
Hiperprolactinemia
Compresión del tallo hipofisario
Hipopituitarismo: hipogonadismo, hipotiroidismo, hipocortisolismo
<b>Efectos sistémicos del exceso de GH/IGF-1</b>
Visceromegalias (macroglosia, hepatoesplenomegalia)
Cambios cutáneos y de partes blandas
Engrosamiento de partes acras
Engrosamiento cutáneo e hipertrofia de tejidos blandos
Hiperhidrosis
Papiloma cutáneo y acantosis nigricans
<b>Manifestaciones cardiovasculares</b>
Hipertrofia biventricular o septal asimétrica
Insuficiencia cardíaca congestiva
Enfermedad coronaria
Arritmias
Hipertensión
Miocardopatía
<b>Manifestaciones metabólicas</b>
Intolerancia a la glucosa
Diabetes <i>mellitus</i>
Resistencia a la insulina
<b>Manifestaciones respiratorias</b>
Maloclusión de la mandíbula
Obstrucción de la vía aérea superior
Alteraciones del sueño
Apnea del sueño (central y obstructiva)
Alteración en la ventilación
<b>Manifestaciones óseas y articulares</b>
Aumento del grosor del cartílago articular
Artralgias, artritis y artrosis
Síndrome del túnel carpiano
Osteopenia
Fracturas vertebrales por presión
Estenosis del canal lumbar
<b>Otras manifestaciones endocrinológicas</b>
Bocio
Hipercalciuria
Galactorrea
Disminución de la libido, disfunción eréctil
Oligomenorrea menstruales

Modificada de Cordido F. et al., 2013.



Por otra parte, es necesario evaluar el funcionamiento del resto de los ejes hipofisarios y los síntomas secundarios al efecto masa del macroadenoma hipofisario: cómo son la alteración del campo visual y la presencia de cefalea.

## Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico bioquímico se basa en demostrar la hipersecreción de GH por niveles de IGF-1 elevados ajustados a la edad y de la alteración dinámica de su secreción con un GH  $>0,4 \mu\text{g/l}$  tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG).

### Determinación de IGF-1

La determinación de IGF-1, que mantiene niveles estables plasmáticos circadianos, es la prueba inicial para el diagnóstico de ACM.

Se recomienda su medición en todos los pacientes con síntomas típicos y, con un bajo nivel de evidencia, en pacientes sin síntomas específicos pero que presentan: apnea del sueño, diabetes *mellitus* tipo 2, artritis invalidante, síndrome del túnel carpiano, hiperhidrosis, hipertensión arterial o una masa hipofisaria.

Se recomienda la utilización de ensayos de IGF-1 con valores de referencia estandarizados y ajustados por edad y sexo para el propio ensayo así como para los valores recomendados por la OMS y, por último, a aquellos determinados en la población de referencia.

En los pacientes con niveles séricos elevados de IGF-1 se recomienda la confirmación diagnóstica a través de la medición de la GH tras una SOG.

### Determinación de la GH

No se recomienda la determinación aleatoria de la GH.

La **prueba dinámica** específica para el diagnóstico es la **SOG con 75 g de glucosa valorando el valor mínimo de GH**. Valores mínimos de GH  $<1 \mu\text{g/l}$  excluyen la ACM con la mayoría de los métodos utilizados para determinar la GH. Sin embargo, con los métodos ultrasensibles de inmunanálisis por anticuerpo monoclonales el punto de corte es de  $\leq 0,4 \mu\text{g/l}$ .



## Situaciones fisiopatológicas que pueden afectar los niveles de GH y de IGF-1

- El estrés, el ejercicio físico intenso, la enfermedad aguda, así como el ayuno prolongado pueden causar incrementos agudos en la secreción de GH.
- En el embarazo la semejanza entre la GH y la GH placentaria dificulta la interpretación de los niveles de GH y el IGF-1, ya que pueden estar moderadamente elevados sin ser indicativos de hipersecreción autónoma.
- La insuficiencia renal crónica se asocia con niveles altos de GH y bajos de IGF-1.
- La diabetes tipo 2 y la insulinoresistencia se asocian con niveles altos de GH debido a la insuficiente supresión por glucosa.
- La diabetes mal controlada se asocia con valores bajos de GH e IGF-1.
- En situaciones de resistencia a GH como en estados de inflamación, enfermedad hepática crónica, cirrosis y anorexia nerviosa, se observan niveles altos de GH y niveles bajos de IGF-1.
- En la pubertad y pospubertad puede haber picos fisiológicos de secreción de IGF-1 y GH.

## Determinación de la prolactina

Hasta un 30 % de los pacientes con ACM pueden presentar hiperprolactinemia secundaria a la cosecreción de prolactina y GH. Más raramente la hiperprolactinemia puede ser secundaria a la compresión hipofisaria.

## Evaluación hormonal de la función hipofisaria

Se debe valorar el resto de hormonas de la adenohipófisis y corregir los déficits que necesitan tratamiento sustitutivo inmediato.

**Diagnóstico bioquímico de las comorbilidades asociadas a ACM:** se realiza conforme con los estándares de cada patología.

**Examen anatomopatológico:** los adenomas hipofisarios productores de GH presentan varios subtipos histológicos con morfología, comportamiento clínico y biológico distintos.



- Adenomas productores de GH
  - › adenomas somatotropos densamente granulados (ASDG)
  - › adenomas somatotropos escasamente granulados (ASEG)
- Adenomas mixtos productores de GH y prolactina (mamosomatotropos)
- Adenomas de célula acidófila madre
- Adenomas plurihormonales
- Adenomas somatotropos silentes

El 40 % de los pacientes con ACM presentan ASDG y el 30 % ASEG.

El patrón escasamente granular (ASEG) se asocia con adenomas de un tamaño más grande al diagnóstico que los ASDG, una expresión más baja del subtipo 2 del receptor de somatostatina (50 % frente al 100 %) y un índice de proliferación Ki-67 más alto (>3 % en 67 % de ASEG frente a <3 % en 89 % en ASDG), así como con hiperintensidad del adenoma en la resonancia magnética con contraste en T2.

Los ASEG son generalmente más resistentes al tratamiento y requieren varias intervenciones quirúrgicas, radioterapia y un abordaje farmacológico con tratamientos combinados.

Los adenomas de células acidófilas madre y los adenomas plurihormonales se han asociado con un comportamiento agresivo, mientras que el comportamiento clínico de los adenomas somatotropos silentes es variable, aun cuando persiste la tendencia a formas más agresivas.

En línea con las directrices de la nueva clasificación de la OMS de los tumores neuroendocrinos hipofisarios, el pronóstico y la evaluación de la agresividad se realiza por criterios morfológicos, de proliferación y de invasión. Así mismo se ha abandonado el diagnóstico de adenoma atípico.

Debido a su importancia en el pronóstico clínico a corto y largo plazo, la caracterización histológica del tipo de adenoma hipofisario es esencial en todos los pacientes sometidos a cirugía.

## Pruebas de imagen

**Resonancia magnética (RM) hipofisaria:** se realiza después del diagnóstico bioquímico. En caso de contraindicación se puede realizar un TAC.



La RM permite evaluar el tamaño tumoral. Los microadenomas presentan imágenes homogéneas, bien delimitadas, y en general hipointensas en T1 y después de la administración de gadolinio; mientras que los macroadenomas, que son más frecuentes, son isointensos en T1 e hiperintensos después de la administración de gadolinio. Los tumores hipointensos en T2, generalmente de un menor tamaño y con menor invasión periselar, se han asociado con niveles más altos de secreción de GH pero con mejor respuesta al tratamiento farmacológico pre y posoperatorio a nivel de secreción y tamaño tumoral.

Se debe valorar la extensión extraselar y especialmente el contacto con el quiasma óptico y la extensión a los senos cavernosos.

En las RM hipofisarias sin adenoma, una hipófisis con aspecto asimétrico o hiperplásico debe hacer sospechar una acromegalia por secreción ectópica de GHRH.

## Gammagrafía de receptores de la somatostatina

El octreoscan con  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe-octreotida,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-D-Phe1-octreotida permite evaluar los receptores de la somatostatina del tumor y está indicado en los casos de ACM ectópica.

**Evaluación oftalmológica:** en los pacientes con macroadenoma, especialmente en los pacientes con extensión supraselar, se necesita realizar una valoración de los campos visuales para identificar la afectación del nervio óptico, situación que condicionaría la indicación de cirugía urgente.

## Estudios para el diagnóstico de las comorbilidades al diagnóstico

Se recomienda determinar la glucemia, la HbA1C y el perfil lipídico.

Para el cribado de la neoplasia de colon se recomienda realizar una colonoscopia y si en la palpación tiroidea hay sospecha de nódulos ecografía tiroidea.

Se recomienda realizar una evaluación cardiovascular con medición de la presión arterial, electrocardiograma y ecocardiograma, si es posible.

Si el paciente presenta síntomas secundarios a artrosis o clínica de fracturas vertebrales se recomienda realizar un estudio de radiología de columna/torácica/ lumbar al diagnóstico y en segunda línea una densitometría (con TBS).

Se recomienda utilizar la escala de Epworth y/o realizar un estudio del sueño para valorar la presencia de apnea del sueño. El diagnóstico y el tratamiento



de la apnea del sueño son obligatorios antes de la realización del tratamiento quirúrgico para reducir las complicaciones operatorias secundarias.

## Pruebas para el diagnóstico en el caso de sospecha de ACM de secreción ectópica

En el caso de sospecha de una ACM por secreción ectópica de GHRH o GH en un síndrome paraneoplásico, se debe ampliar el estudio con: RM, tomografía computarizada toracoabdominal, octreoscan, estudio digestivo con ecoendoscopia, tomografía por emisión de positrones para la localización del tumor primario y valoración de la enfermedad metastásica.

### Diagnóstico diferencial

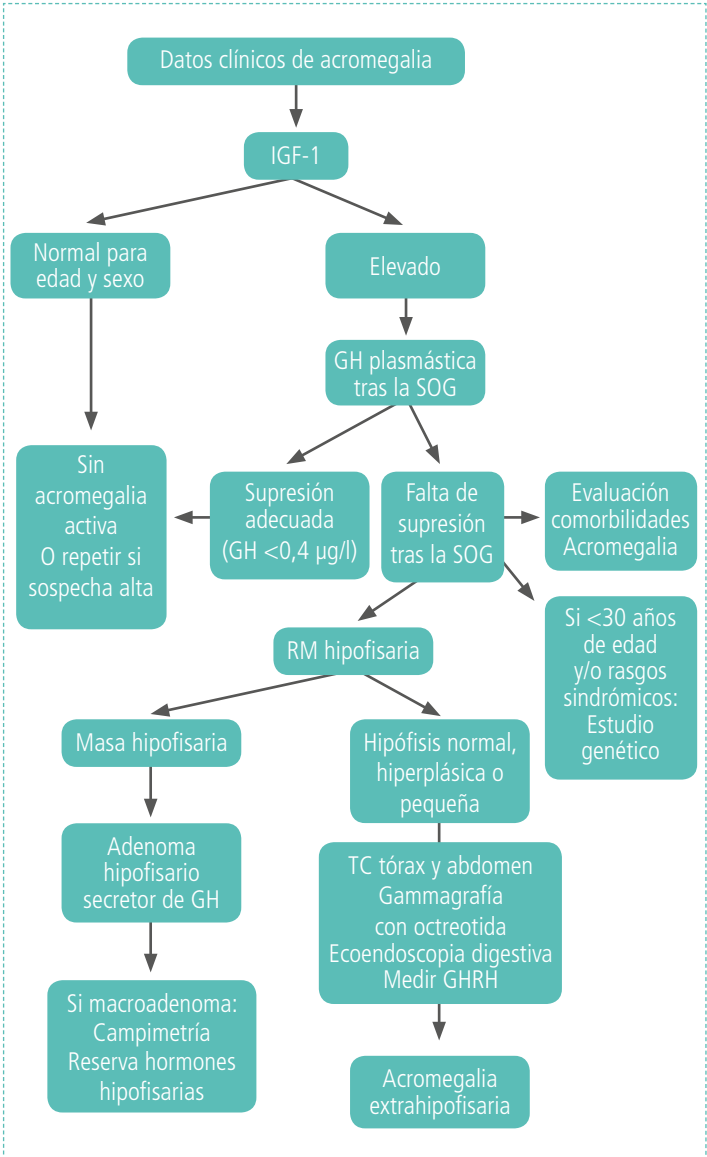
- Pacientes con fenotipo típico de acromegalia, pero con niveles **normales** de IGF-1 y GH. Esta situación puede ser debida a una resolución espontánea por necrosis del adenoma. La apoplejía del adenoma hipofisario habitualmente se acompaña de cefalea intensa y parálisis de los nervios oculomotores. Sin embargo, puede haber casos asintomáticos en los que un signo radiológico sea la única manifestación de la apoplejía.
- Adolescentes con talla superior a 2 desviaciones estándar la talla alta con crecimiento acelerado. Pueden presentar una respuesta de GH a la SOG similar a la ACM sin presentar rasgos acromegaloides o adenomas hipofisarios.
- Otras patologías que determinan acromegaloidismo o pseudoacromegaloidismo caracterizado por un fenotipo acromegálico con niveles normales de GH e IGF-1 y ausencia de tumor hipofisario son: enfermedad de Paget de cráneo y mandíbula, gigantismo cerebral, prognatismo simple, paquidermoperiostosis (artrosis hipertrófica primaria), síndrome de deficiencia de la IGSF1 e insulinoresistencia severa con hiperinsulinismo.

**Antecedentes personales y familiares:** la presencia de antecedentes de otras neoplasias endocrinas, de enfermedades genéticas o de fenotipo sindrómico indica la necesidad de un estudio genético molecular.

**Algoritmo diagnóstico:** el algoritmo diagnóstico se presenta en la **figura 1**.



Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la ACM.



Modificada de Cordido F et al., 2013.



## Bibliografía

1. Bernabeu I, Aller J, Álvarez-Escolá C, et al. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(5):297-305.
2. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57(4):555-9.
3. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E, Neuroendocrinology Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(8):457.e1-457.e15.
4. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, et al. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):122-31.
5. Hage M, Kamenický P, Chanson P. Growth Hormone Response to Oral Glucose Load: From Normal to Pathological Conditions. *Neuroendocrinology.* 2019;108(3):244-255.
6. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017;134(4):521-535.
7. Marques P, Korbonits M. Pseudoacromegaly. *Front Neuroendocrinol.* 2019;52:113-143.
8. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-51.
9. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(11):871-881.
10. Zahr R, Flaseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol.* 2018;14(2):57-61.



## 4.2 Estudio genético: síndromes genéticos asociados a la acromegalia

Felicia Alexandra Hanzu<sup>1</sup> y Eva María Venegas Moreno<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

El gigantismo o la acromegalia son enfermedades raras causadas por un exceso de GH, típicamente esporádicas y aisladas (95 %), pero pueden formar parte de un síndrome genético o una enfermedad familiar. Se sabe que el 50 % de los casos de aparición en la infancia tienen una causa genética identificable. En la **tabla 1** mostramos las mutaciones genéticas identificadas y los fenotipos que producen.

**Tabla 1. Mutaciones genéticas asociadas a acromegalia o gigantismo.**

Alteración genética o genética	Localización del gen	Prevalencia en tumores hipofisarios (%)	Prevalencia en acromegalia (%)	Fenotipo	Patología
AIP	11q13.3	3,6 %	50 % en FIPA homogéneo 4 % en acromegalia esporádica aparente	Adenoma hipofisario aislado hereditario Pacientes jóvenes; tumores invasivos; peor respuesta a ASS	Somatotropinoma
MEN1	11q13.1	0,6-2,6 %	1,2 %	Hiperparatiroidismo, adenomas hipofisarios y tumores neuroendocrinos pancreáticos (neoplasia endocrina múltiple de tipo 1)	Somatotropinoma



CDKN1B	12p13.1	Poco frecuente	Poco frecuente	Hiperparatiroidismo, adenomas hipofisarios y tumores neuroendocrinos pancreáticos (neoplasia endocrina múltiple de tipo 4)	Somatotropinoma
PRKAR1A	17q22-24	Solo en acromegalia	65 % de los pacientes con CNC	Acromegalia, mixomas cardiacos y cutáneos, PPNAD y lesiones pigmentadas en la piel y las mucosas (CNC)	Somatotropinoma o hiperplasia
SDHx	SDHA 5p15.33 SDHB 1p36.13 SDHC 1q23.3 SDHD 11q23.1	Poco frecuente	Poco frecuente	Acromegalia y PGL/feocromocitoma (síndrome 3 PAs)	Somatotropinoma
GPR101	Xq26.3	1,6 %	0-4,4 %	Acrogigantismo ligado al X: gigantismo de inicio muy precoz	Somatotropinoma o hiperplasia
GNAS	20q13.3	Solo en acromegalia	40 %	Acromegalia esporádica y síndrome McCune-Albright	Somatotropinoma o hiperplasia



**3 PAs:** adenoma hipofisario con feocromocitoma y paraganglioma (del inglés, «*the three P Association*», *pituitary adenoma with pheochromocytoma/paraganglioma*). **AIP:** proteína que interactúa en el receptor de aril-hidrocarburo. **ASS:** análogos de la somatostatina. **CDKN1B:** gen inhibidor 1B de la quinasa dependiente de ciclina. **CNC:** complejo de Carney. **FIPA:** adenoma hipofisario familiar aislado (del inglés, *familial isolated pituitary adenomas*). **MEN1:** neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (del inglés, *multiple endocrine neoplasia type 1*). **PGL:** paraganglioma. **PPNAD:** enfermedad nodular pigmentada adrenocortical primaria (del inglés, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*). **PRKAR1A:** subunidad reguladora de la proteína quinasa A tipo I-alfa. **SDHx:** genes de la familia de la succinato deshidrogenasa (A, B, C o D).

El cribado permite identificar a miembros de una familia en un estadio inicial de la enfermedad, lo que permite un mejor pronóstico. Además, los test genéticos mejorarán el manejo a largo plazo de la enfermedad.

Los síndromes genéticos asociados a acromegalia/gigantismo son:

MEN1
MEN4
Complejo de Carney
Síndrome de McCune-Albright
Adenomas relacionados con succinato deshidrogenasas (SDHx) (3PAs) (del inglés, « <i>the three P Association</i> », <i>pituitary adenoma with pheochromocytoma/paraganglioma</i> , paraganglioma, feocromocitoma y adenomas hipofisarios) o como parte de un adenoma hipofisario familiar aislado (FIPA)
Por mutaciones en AIP (proteína que interactúa en el receptor de aril-hidrocarburo)
GPR101 (receptor 101 acoplado a la proteína G)

## Adenoma hipofisario familiar aislado (FIPA)

El síndrome de adenomas hipofisarios familiares aislados es la causa familiar más frecuente de acromegalia/gigantismo familiar.

Las familias FIPA pueden ser heterogéneas (cuando afectan a varias líneas celulares) u homogéneas. En la serie de Korbonits, el 60 % tiene al menos un tumor productor de GH y el 28 % de la cohorte son homogéneos de GH.

### AIP

La prevalencia de mutaciones AIP es el doble (36-40 %) cuando se consideran familias FIPA homogéneas para acromegalia/gigantismo.



Los somatotropinomas con mutaciones AIP son con mayor frecuencia macroadenomas, con extensión extraselar, en pacientes jóvenes menores de 30 años y con una mayor frecuencia de apoplejía, especialmente en niños. Los pacientes con mutaciones AIP tienen una peor respuesta a los ASS.

Las mutaciones AIP pueden identificarse en casos esporádicos de acromegalia, aproximadamente en un 4 %. Es más frecuente en pacientes jóvenes, con macroadenomas en hasta un 13 % de los pacientes menores de 30 años y hasta en un 33 % de los menores de 18 años. La falta de historia familiar es debida a la penetrancia incompleta, ya que hasta la fecha solo se ha descrito un caso de mutación de *novo*.

En presencia de una mutación AIP en pacientes con una aparente acromegalia esporádica debemos realizar el cribado de la mutación a los familiares de primer grado. El cribado de los familiares mostró un 24 % de portadores no afectados, aunque la mitad de ellos tenía síntomas a los que no había prestado atención.

Se recomienda hacer el cribado para mutaciones en AIP a los pacientes diagnosticados antes de los 18 años de edad y a los macroadenomas diagnosticados antes de los 30 años.

## Acrogigantismo ligado al X (XLAG)

Aparece en gigantismos muy precoces. Hasta la fecha se han descrito 31 casos, incluyendo 2 familias no relacionadas y 26 casos esporádicos. La mayoría de los casos son mujeres y la penetrancia es del 100 %.

Los pacientes XLAG representan el segundo mayor grupo de pacientes con acromegalia de aparición en la infancia después de los pacientes con mutación AIP positiva.

## Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 4 (MEN1 y MEN4)

La acromegalia puede ocurrir en el seno de una neoplasia endocrina múltiple. En el MEN1 los adenomas hipofisarios se asocian a hiperparatiroidismo y a tumores neuroendocrinos pancreáticos. Las mutaciones germinales en el gen MEN1 se encuentran en el 80-90 % de los pacientes con MEN1 familiar y en el 65 % de los pacientes con MEN1 esporádico. La mutación MEN1 se describe en el 1,2 % de los pacientes con acromegalia esporádica menores de 30 años.

El hiperparatiroidismo primario es la manifestación más frecuente del MEN1 y se observa en el 90 % de los casos. Los tumores hipofisarios aparecen en



el 38 % (15-50 %); los prolactinomas son los más frecuentes (60 %) y los somatotropinomas los segundos en frecuencia (25 %).

Los tumores hipofisarios en el MEN1 son más frecuentes en mujeres. En estos pacientes la acromegalia se diagnostica en torno a los 40 años, y MEN1 tiene un patrón de herencia autosómico dominante. El cribado para la mutación MEN1 en pacientes con acromegalia debe realizarse en presencia de otras características del síndrome o en presencia de historia familiar de MEN1.

Algunos pacientes con características fenotípicas de MEN1 pero sin esta mutación tienen una mutación en el gen inhibidor 1B de la quinasa dependiente de ciclina (CDKN1B). Este síndrome se llama MEN4 y solo se han descrito 9 casos con adenomas hipofisarios, de los cuales 5 eran acromegalias. Por tanto, en pacientes con acromegalia o gigantismo con características de MEN1 sin su mutación, está indicado realizar el cribado de la mutación CDKN1B.

## **Complejo de Carney (CNC)**

Es un síndrome caracterizado por la presencia de acromegalia (10-12 %), mixomas cutáneos y cardíacos, enfermedad nodular pigmentada adrenocortical primaria (PPNAD) y lesiones pigmentadas en la piel y las mucosas. El CNC se presenta como una enfermedad familiar en el 70 % de los casos, con una herencia autosómica dominante y una penetrancia completa. El exceso de GH se presenta hasta en el 80 % de los casos y se debe fundamentalmente a una hiperplasia de células somatotropas hipofisarias y no a un adenoma hipofisario.

## **Síndrome de acromegalia y paraganglioma/feocromocitoma (3PAs)**

Las mutaciones en los genes que codifican la succinato deshidrogenasa (SDH) son la causa genética más frecuente de paraganglioma/feocromocitoma, y se han estudiado en los casos de 3PAs. Los adenomas somatotropos se han asociado a mutaciones en SDH (SDHA, SDHB y SDHD), y en algunos casos de 3PAs no se ha encontrado mutación en el complejo SDH.

## **Síndrome de McCune-Albright**

Este síndrome se caracteriza por displasia poliostótica, manchas café con leche e hiperfunción endocrina, incluyendo pubertad precoz, tirotoxicosis por nódulos tiroideos autónomos, síndrome de Cushing o exceso de GH.

El exceso de GH generalmente con cosecreción de prolactina aparece aproximadamente en el 20 % de los casos, y la mayoría de las veces se trata de una hiperplasia hipofisaria y no de un adenoma. El diagnóstico de síndrome de



McCune-Albright debe sospecharse en pacientes con acromegalia o gigantismo y otras características del síndrome.

## Exceso de GH en la neurofibromatosis de tipo 1

El exceso de GH se ha descrito tanto en pacientes pediátricos como en adultos. La enfermedad se debe a mutaciones en el gen *NF1* y el exceso de GH parece deberse a una falta de inhibición somatostatinérgica por gliomas que infiltran el tracto óptico.

### Bibliografía

1. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, et al. Gigantism and Acromegaly Due to Xq26 Microduplications and GPR101 Mutation. *N Engl J Med*. 2014;371;25:2363-2374.
2. Dénes J, Swords F, Rattenberry E, et al. Heterogeneous Genetic Background of the Association of Pheochromocytoma/Paraganglioma and Pituitary Adenoma: Results From a Large Patient Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E531-E541.
3. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20:10-21.
4. Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of Gigantism and Acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2016;30-31:37-41.



## 5 Tratamiento quirúrgico

Rosa Cámara Gómez<sup>1</sup> y Pablo Trincado Aznar<sup>2</sup>

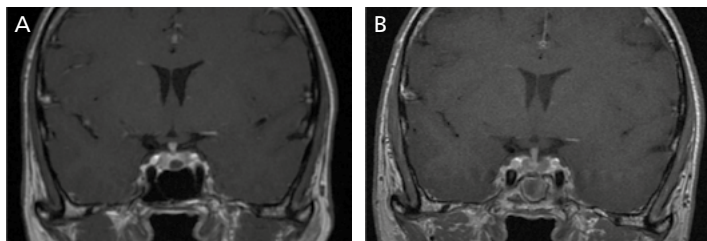
<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

### Cirugía transesfenoidal en acromegalia

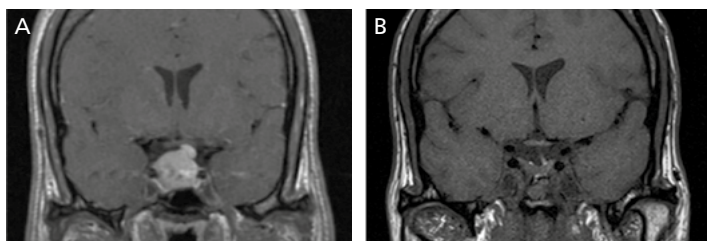
- Tratamiento de elección, siempre que no haya contraindicaciones. Abordaje etiopatogénico.
- Disminuye el tamaño del tumor o logra la exéresis completa del mismo (**figura 1**).
- Produce la reducción inmediata de los niveles de GH, deteniendo la progresión de la enfermedad y mejorando las comorbilidades.
- Confirmación del origen hipofisario de la enfermedad.
- Permite obtener tejido para la caracterización del tumor: confirmación histológica, patrón granular, índices proliferativos, estudio inmunohistoquímico, ultraestructural y molecular. Ayuda a tipificar adecuadamente el adenoma y podría permitir planificar el tratamiento personalizado. Es importante la colaboración de un patólogo especializado.
- Descomprime de forma rápida estructuras adyacentes en macroadenomas con efecto masa (**figura 2**).
- En los casos que no consigue controlar la enfermedad, mejora los resultados del tratamiento médico y/o radioterápico posterior.
- De lo expuesto anteriormente se deduce que, incluso cuando se espera no poder realizar la exéresis total, la cirugía reductora de la masa tumoral (*debulking*) es una buena opción terapéutica.
- Muy buen rendimiento global en manos expertas.
- Buen perfil de seguridad.
- Más barato que el tratamiento farmacológico.



**Figura 1.** A. Adenoma de 6,4 x 6,1 x 4,4 mm en la vertiente izquierda de la adenohipófisis, hipointensa en T1. Tallo centrado. B. Control postcirugía. Ausencia de restos tumorales.



**Figura 2.** A. Macroadenoma de 12 x 12 x 15 mm con invasión de los senos cavernosos y extensión suprasellar con compresión del quiasma. B. Tras la cirugía, se observa un resto en el seno cavernoso pero sin compresión del quiasma óptico.



## Antes de la cirugía

- Historia clínica detallada.
- Estudios bioquímicos básicos.
- Estudio de la función hipofisaria: importante comprobar si existe co-secreción de PRL y/o, en macroadenomas, si hay déficits hormonales asociados.
- RM para localizar el tumor, conocer el tamaño y comportamiento en T2, comprobar si es invasor y analizar su relación con las estructuras adyacentes.
- Estudio oftalmológico en casos de macroadenomas con extensión suprasellar.
- Evaluación del riesgo cardiovascular y comorbilidades, fundamentalmente las que deban ser tratadas antes de la cirugía.



## Tratamiento con análogos de la somatostatina antes de la cirugía

### A favor

- En pacientes sin tratamiento previo con ASS, consigue el control de la hipersecreción de GH y la normalización de los niveles de IGF-1 en 1/3 de los pacientes, y una reducción >20 % del volumen tumoral en 2/3 de pacientes, con una media de reducción del 30 %.
- Los ASS producen una mejoría sintomática y el control metabólico (especialmente metabolismo de glucosa) y de la TA.
- Los ASS disminuyen partes blandas, sobre todo en la vía aérea superior. El nivel prequirúrgico de IGF-1 es un factor de riesgo independiente para la dificultad en la intubación.
- Los ASS podrían facilitar la resección quirúrgica del adenoma al disminuir su tamaño y, posiblemente, su consistencia.
- El empleo prequirúrgico de ASS se ha asociado a un mejor control bioquímico en macroadenomas tras la cirugía.
- Puede ser un tratamiento coste-efectivo en centros con poca experiencia quirúrgica.

### En contra

- Las guías clínicas no recomiendan el empleo rutinario de ASS antes de la cirugía.
- No se ha demostrado que disminuyan las complicaciones durante la anestesia, la morbilidad precoz y/o la aparición de déficits permanentes hipofisarios tras la cirugía.
- La mayoría de estudios que muestran efectos beneficiosos son retrospectivos y los resultados se miden a 3 meses de la cirugía y no a largo plazo.



## Tratamiento con análogos de la somatostatina antes de la cirugía: en la práctica clínica

- Individualizar la indicación: aún no hay evidencia que apoye el empleo de ASS antes de la cirugía.
- Podrían beneficiarse:
  - pacientes con macroadenomas productores de GH sin compresión de la vía óptica, incluyendo los invasivos, en centros con escasa experiencia en el tratamiento de la patología hipofisaria y/o con malos resultados (control de la enfermedad tras la cirugía en <50 % de los pacientes).
  - pacientes acromegálicos con disfunción metabólica, cardíaca y/o respiratoria severas antes de la cirugía con intención de disminuir la morbilidad perioperatoria.
- Dosis: alta en caso de macroadenomas productores de GH, siempre que la tolerancia sea buena.
- Duración del tratamiento: al menos 3 meses y no más de 1 año. Algunos estudios sugieren que no hay beneficio adicional si se emplean durante más de 6 meses.
- Importante tener en cuenta que se ha empleado tratamiento prequirúrgico en el momento de evaluar a los pacientes a las 12 semanas de la cirugía, ya que el efecto de los ASS puede persistir al menos durante 3 meses.

## Resultados de la cirugía transfenoidal en el tratamiento de la acromegalia

- Remisión: 75-91 % para microadenomas, 45-70 % para macroadenomas, y solo 10-20 % para macroadenomas invasivos.
- Factores pronósticos:
  - Tamaño del tumor
  - Niveles de GH e IGF-1 antes de la cirugía
  - Invasión del seno cavernoso: el único determinante según algunos estudios
  - Experiencia del neurocirujano



- En general, resultados similares para cirugía microscópica o endoscópica en tasas de remisión, recurrencia o complicaciones, aunque algunos estudios apuntan potenciales beneficios de la técnica endoscópica (mayor tasa de remisión con menor morbilidad).
- Ayudas en las técnicas quirúrgicas como la neuronavegación, determinaciones hormonales intraoperatorias y la RM intraoperatoria podrían mejorar los resultados de la cirugía, pero aún no existen datos definitivos sobre su impacto.

## Complicaciones de la cirugía transesfenoidal en el tratamiento de la acromegalia

Baja incidencia de mortalidad y de aparición de nuevos déficits endocrinos.

Las complicaciones se relacionan con la experiencia del neurocirujano. Se recomienda un entrenamiento de >100 casos de cirugía hipofisaria y una actividad de 25 intervenciones anuales.

### Complicaciones mayores (<2 %)

- Mortalidad
- Sangrado
- Lesión de la arteria carótida
- Deterioro visual
- Meningitis

### Otras complicaciones (5-12 %)

- Fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR)
- Hipopituitarismo
- Alteraciones del balance hídrico y del sodio
- Complicaciones nasales (epistaxis, sinusitis)
- Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar
- Pancreatitis
- Colecistitis



## Manejo perioperatorio

- Monitorización de la función hipofisaria posterior (diuresis y electrolitos) en el postoperatorio inmediato y hasta dos semanas después de la cirugía.
  - Hiponatremia por SIADH (5-10 %): máxima incidencia entre los días 5 y 14 postcirugía. En la mayoría de casos es leve y responde a la restricción hídrica. Cuando es severa puede requerir la administración de solución salina hipertónica.
  - Diabetes insípida: transitoria (20 %, requiere tratamiento ocasional un 10 %) o permanente (2-7 %, y precisa desmopresina a largo plazo). Más frecuente si existe fístula de LCR.
  - Poliuria por natriuresis al disminuir los niveles de GH. No asociada a un aumento de la sed. No precisa desmopresina.
- GH a las 24-48 horas de la intervención: valores  $<2 \mu\text{l}$  se han asociado con la remisión a largo plazo. No se recomienda aún esta determinación de forma rutinaria porque no hay consenso en su utilidad.
- Monitorización de la función adrenal en el postoperatorio inmediato por si fuese necesario el tratamiento sustitutivo glucocorticoideo.
- En pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño tratados con CPAP, esta debe retirarse en el postoperatorio para prevenir el riesgo de neumocéfalo y meningitis por aumento de la presión intracraneal, más si se ha producido fístula de LCR.

## Evaluación postquirúrgica

### 1. Bioquímica

- **Ejes tirotrópico, adrenal y gonadal:** a las 6-12 semanas de la cirugía.
- **Eje somatotropo:**
  - IGF-1 y GH aleatoria.
  - Si  $\text{GH} > 1 \text{ ng/ml}$ : determinación de GH tras sobrecarga oral de glucosa (SOG).

#### **Cuándo hacer la evaluación:**

- a las 12 semanas de cirugía en casi todos los casos.
- a las 16-24 semanas de cirugía si los resultados no son concluyentes o se emplean ASS antes de la cirugía.
- antes de las 12 semanas de cirugía si es poco probable la curación por restos tumorales.



## 2. Radiológica

RM a las 12 semanas de cirugía para comprobar la presencia de tumor residual. La imagen servirá además de base para el seguimiento.

## 3. Oftalmológica

Repetir campos visuales en pacientes con afectación previa, teniendo en cuenta que, en ocasiones, la mejoría no se produce hasta el año posterior a la cirugía.

# Evaluación postquirúrgica del eje somatotropo (figura 3)

## Interpretación de resultados

- IGF-1 normal y GH basal indetectable ( $<0,4$  ng/ml): **REMISIÓN QUIRÚRGICA**. Evitar errores por:
  - determinación muy precoz tras la cirugía y/o
  - falta de lavado de acción de ASS empleados antes de la cirugía.
- IGF-1 normal y GH aleatoria o tras SOG  $<1$  ng/ml: **ENFERMEDAD CONTROLADA**.
- IGF-1 elevada: **PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD**. Considerar que en algunos casos la IGF-1 puede tardar meses en normalizarse, posiblemente por aumento de sensibilidad hepática a GH.

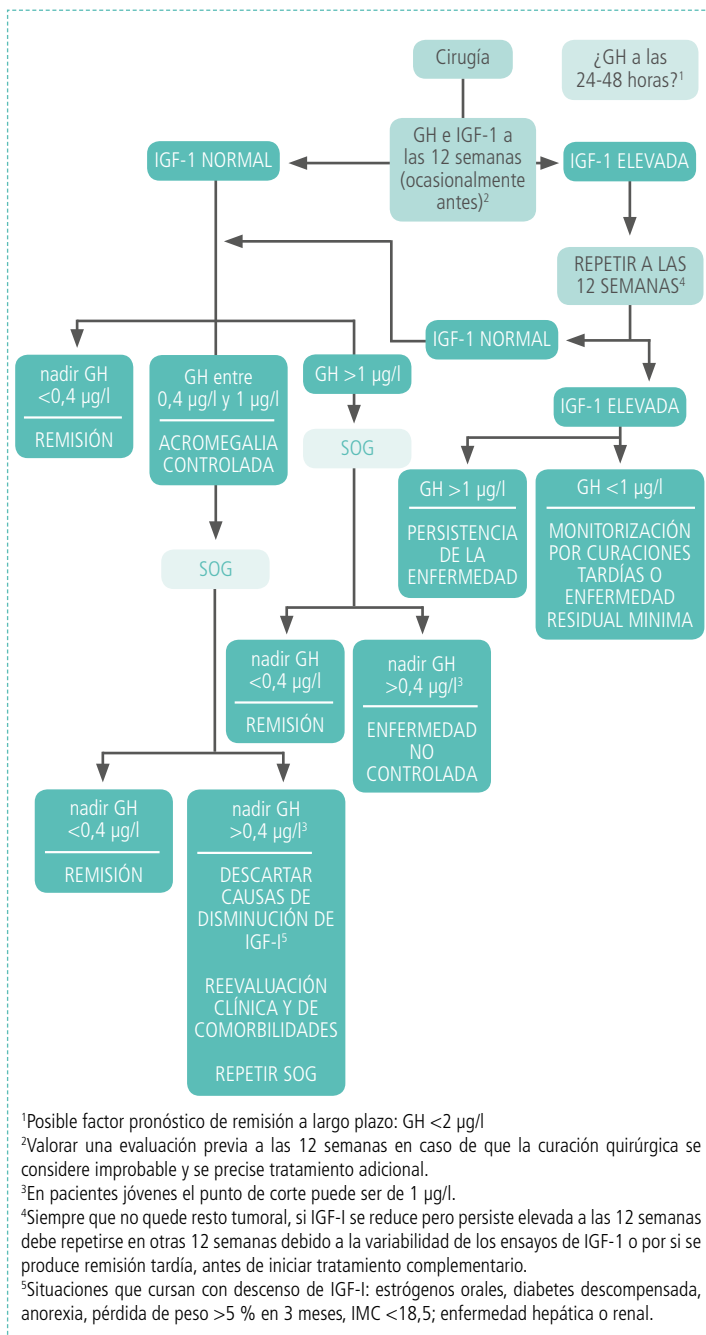
## Discrepancias

Se producen hasta en un 30 % de los casos.

- IGF-1 normal y mínima de GH con SOG  $>1$   $\mu\text{g/l}$ : descartar situaciones que cursan con descenso de IGF-1 (estrógenos orales, diabetes *mellitus* descompensada, anorexia, pérdida de peso  $>5$  % en 3 meses, IMC  $<18,5$   $\text{kg/m}^2$ , enfermedad hepática o renal). Imprescindible reevaluar y considerar la situación clínica.
- Elevación de IGF-1 con GH normal: suele indicar enfermedad residual mínima. Imprescindible seguimiento y monitorización estrecha.



**Figura 3. Evaluación postquirúrgica en pacientes acromegálicos.**



### Casos especiales

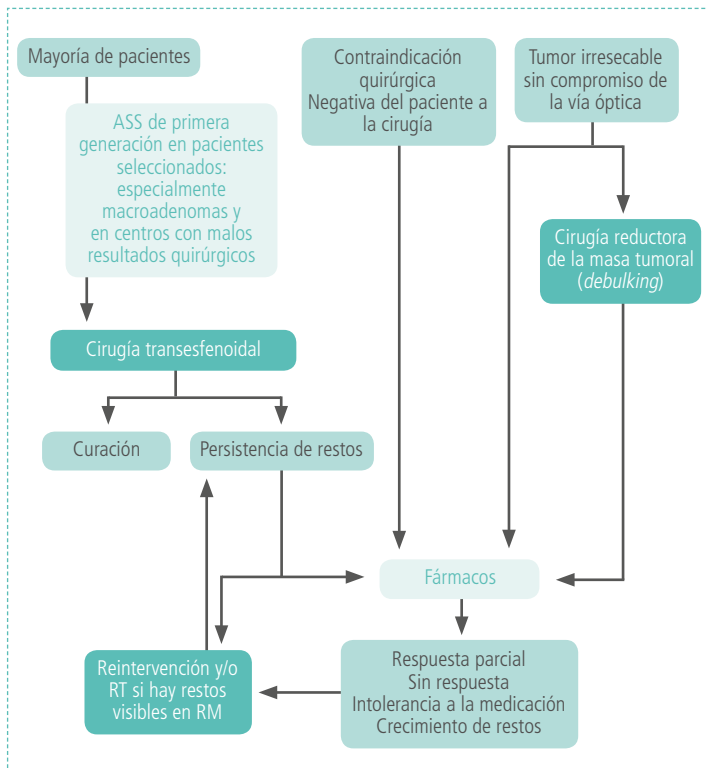
- Clínica de acromegalia activa pero con IGF-1 en el límite alto de normalidad: descartar situaciones que cursan con descenso de IGF-1.
- En adolescentes/jóvenes, si no hay clínica de actividad de acromegalia, puede considerarse normal el mínimo de GH tras SOG  $<1$  ug/l sin llegar a ser  $<0,4$  ug/l. Obligatorio el seguimiento estrecho de los pacientes.

## Reintervención quirúrgica en acromegalia (figura 4)

- En las guías clínicas no está claro su lugar en el tratamiento de la acromegalia.
- Puede considerarse si:
  - la resección tumoral no ha sido completa en la primera intervención.
  - hay progresión del tumor durante el seguimiento.
  - no hay respuesta de los restos tumorales al tratamiento farmacológico.
- Los resultados suelen ser peores que tras la primera intervención y son más frecuentes las complicaciones asociadas.



**Figura 4.** Propuesta para el tratamiento de pacientes acromegálicos centrado en las opciones quirúrgicas: cirugía como primera opción, cirugía reductora de la masa tumoral (*debulking*) y reintervención.



## Bibliografía

1. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83:3-14.
2. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guide-line. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3933-3951.
3. Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: management of acromegaly patients: what is the role of pre-operative medical therapy? *Endocr Pract*. 2015;21:668-673.
4. Kim JH, Hur KY, Lee JH, Lee JH, Se YB, Kim HI et al. Outcome of endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly. *World Neurosurg* 2017;104:272-278.
5. Antunes X, Ventura N, Camilo GB, Wildemberg LE, Guasti A, Pereira PJM et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine*. 2018;60:415-422.
6. Phan K, Xu J, Reddy R, Kalakoti P, Nanda A, Fairhall J. Endoscopic endonasal versus microsurgical transsphenoidal approach for growth hormone-secreting pituitary adenomas-Systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2017;97:398-406.
7. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10: 243-248.
8. Bernabeu I, Aller J, Alvarez-Escolá C, Fajardo-Montañana C, Galvez-Moreno A. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly and screening and management of its comorbidities. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65 (5):297-305.
9. Sarkar S, Jacob KS, Pratheesh R, Chacko AG. Transsphenoidal surgery for acromegaly: predicting remission with early postoperative growth hormone assays. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156:1379-1387; discussion 1387.
10. Babu H, Ortega A, Nuno M, Dehghan A, Schweitzer A, Bonert HV et al. Long-term endocrine Outcomes following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for acromegaly and associated prognostic factors. *Neurosurgery*. 2017;81:357-366.



## 6 Predictores de respuesta al tratamiento médico

**María Calatayud Gutiérrez**

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

### Introducción

Los algoritmos actuales de tratamiento se basan en una estrategia «ensaño-error» donde se indican diferentes alternativas de tratamiento tras demostrar la ausencia de respuesta a las primeras líneas terapéuticas.

Existen diferentes factores que pueden ayudarnos a predecir la respuesta a los diferentes tratamientos médicos de la acromegalia. Atender a estos factores tiene como objetivo un tratamiento personalizado, centrado en el paciente, que evite ensayos de tratamiento infructuosos y que permita alcanzar el control de la enfermedad con la mayor rapidez y eficacia.

### Factores predictores de respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina clásicos (octreotida y lanreotida)

#### Tamaño tumoral

- Mayor tasa de normalización de IGF-1 en pacientes con microadenomas comparados con aquellos con macroadenomas.
- Los tumores no invasivos o con invasión localizada en la silla turca responden mejor que aquellos con invasión extensa extraselar (grado 4 de la clasificación de Hardy).
- La cirugía de citorreducción mejora la tasa de respuesta.

#### Características radiológicas

- La hipointensidad de señal en T2 del adenoma hipofisario, característica de los tumores densamente granulados, se relaciona con mejor respuesta al tratamiento con ASS.



## Histología

- Los adenomas densamente granulados en microscopia electrónica (positividad granular difusa a citoqueratinas con técnicas de inmunohistoquímica), al contrario que los adenomas pobremente granulados, se relacionan con buena respuesta.
- Un índice Ki-67 menor se ha relacionado con mejor respuesta en pacientes no curados tras la cirugía.

## Biología molecular

- La diferente expresión de los subtipos de receptores de somatostatina (SSTR) en el tumor se relaciona con la respuesta al tratamiento. La respuesta al tratamiento se ha relacionado con una mayor expresión de SSTR2 y una ratio elevada de SSTR2/SSTR5.
- La elevada expresión de E-cadherina en el tumor se relaciona con una buena respuesta.
- La presencia de mutaciones en los SSTR influye en la respuesta farmacológica. La presencia de la variante truncada SSTR5TMD4 se relaciona con falta de respuesta.
- Un 30 % de los adenomas somatotropos son portadores de mutaciones en la subunidad G alfa del oncogén GSP. Estas mutaciones estabilizan la proteína en su conformación activa e inducen mayor expresión de GSP, que se asocia con una mejor respuesta.
- Una de las vías por las que los ASS clásicos ejercen su efecto es la vía AIP (*aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*) -ZAC1 (*zinc finger regulator of apoptosis and cell cycle arrest*). AIP parece ejercer un papel en el mecanismo de acción de los ASS a través de la activación de ZAC1, un gen supresor de tumores. Las mutaciones en AIP se han relacionado con resistencia al tratamiento, como en el caso de los denominados FIPA (*familial isolated pituitary adenoma*). Un aumento en la expresión de AIP y ZAC1, medida con técnicas de inmunohistoquímica, se relaciona con una buena respuesta al tratamiento.

## Otras

- La mayor edad al diagnóstico se ha relacionado con mejor respuesta.
- Menores niveles basales de GH e IGF-1 se asocian con una mayor probabilidad de respuesta.
- Una adecuada respuesta al test de GH de agudo de octreotida puede ser útil para predecir una buena respuesta al tratamiento.



## Factores predictores de respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina de última generación (pasireotida)

La pasireotida es un ASS de nueva generación que presenta mayor afinidad por los SSTR1, 3 y 5 que los ASS clásicos.

- Los adenomas somatotropos con mayor expresión de SSRT5 con menor repuesta a los ASS clásicos pueden beneficiarse de este tratamiento.
- Algunos pacientes con menor expresión de AIP, asociada a resistencia a ASS clásicos, pueden responder al tratamiento con pasireotida.

## Factores predictores de respuesta al tratamiento con antagonistas del receptor GH (pegvisomant)

Hay una serie de factores se han asociado con la necesidad de utilizar mayores dosis de pegvisomant para conseguir controlar la actividad tumoral. La presencia de estos factores nos orientaría a la necesidad de iniciar el tratamiento con dosis mayores y/o a ajustes de dosis más precoces:

- Sexo femenino.
- Mayores niveles de GH.
- Ausencia de radioterapia previa.
- La ausencia de mutación en el exón 3 del gen del receptor de GH (d3-GHR), que se presenta en hasta un 50 % de la población, se relaciona con una mayor respuesta al tratamiento.

## Factores predictores de respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos (cabergolina)

La cabergolina ejerce una acción inhibitoria de la secreción de GH. La dopamina ejerce su acción supresora en la secreción de GH y PRL a través del receptor de dopamina subtipo 2 (DR2).

- Una mayor expresión de DR2 en los adenomas somatotropos puede relacionarse con mayor respuesta al tratamiento con cabergolina.
- Es esperable una mayor respuesta en pacientes con niveles de IGF-1 no muy elevados ( $\leq 2$  ULN).



**Tabla 1. Factores asociados a la resistencia a ASS clásicos.**

<b>Factores relacionados con resistencia a ASS clásicos</b>
Tumores invasivos (grado 4 de Hardy)
Ausencia de hipointensidad en T2 en la RM
Tumores pobremente granulados
Menor expresión de SSTR2
Menor ratio SSTR2/SSTR5
Presencia variante truncada SSTR5TMD4
Menor expresión de AIP
Edad joven al diagnóstico
Mayores niveles de GH e IG-1
Ausencia de respuesta al test agudo de octreotida

## Bibliografía

1. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):R89-100.
2. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1):3-14.
3. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzar S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11): 6290-6295.
4. Bernabeu I, Cámara R, Marazuela M, Puig Domingo M. Expert document on management of acromegaly. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(8):428-437.



## 7 Tratamiento médico de la acromegalia

**Rogelio García Centeno<sup>1</sup> y Miguel Paja Fano<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Basurto. Bizkaia

### Objetivos del tratamiento médico

- Normalizar la concentración de IGF-1 según edad y sexo
- GH en plasma  $<1$  mcg/l (salvo tratamiento con pegvisomant)
- Reducción o estabilización del volumen tumoral
- Control de síntomas y comorbilidades, mejoría de la calidad de vida y reducción de la morbimortalidad del paciente

### Indicaciones del tratamiento médico

- Tratamiento previo a la cirugía
- Tratamiento primario
- Enfermedad persistente tras cirugía y/o radioterapia

### Opciones farmacológicas

- ASS de primera generación:
  - Octreotida LAR (OCT) (SANDOSTATIN LAR®)
  - Lanreotida (LAN) (SOMATULINA AUTOGEL®)
- ASS de segunda generación: pasireotida (SIGNIFOR LAR®)
- Agonistas dopaminérgicos: cabergolina (DOSTINEX®, SOGILEN®)
- Antagonista del receptor de GH: pegvisomant (SOMAVERT®)



## Análogos de la somatostatina de 1.<sup>a</sup> generación (octreotida y lanreotida)

### Mecanismo de acción

- Actúan sobre receptores de la somatostatina subtipo 2 (SSTR<sub>2</sub>) y en menor medida sobre el subtipo 5 (SSTR<sub>5</sub>)
- Ejercen una acción inhibitoria sobre la secreción de GH
- Reducen los niveles de IGF-1

### Indicaciones

#### TRATAMIENTO COADYUVANTE

Uso más frecuente y con mayor grado de evidencia:

- Persistencia de enfermedad activa después de la cirugía.

#### TRATAMIENTO PRIMARIO

Uso en pacientes seleccionados

- Tumores con baja probabilidad de curación quirúrgica sin compresión quiasmática (p. ej. tumor invasivo con extensión al seno cavernoso). Considerar la posibilidad de intervención en función de la evolución, ya que el tratamiento citorreductor mejora la respuesta a los análogos.
- Contraindicación para la cirugía por riesgo anestésico, edad, comorbilidades, etc.
- Pacientes que rechazan la cirugía.

#### TRATAMIENTO PREVIO A LA CIRUGÍA

Indicación controvertida y no recomendada de forma rutinaria

- Considerar su empleo en pacientes seleccionados con elevado riesgo quirúrgico para mejorar sus comorbilidades como síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS) o insuficiencia cardíaca severa.
- Puede mejorar los resultados de la cirugía en pacientes con macroadenomas (nivel de evidencia bajo). Considerar su empleo durante 3 a 6 meses en centros con tasas de curación con cirugía inferiores al 50 %.



## Presentaciones comerciales

- 1 Octreotida LAR (SANDOSTATIN LAR) 10, 20 y 30 mg cada 28 días intramuscular.
- 2 Lanreotida Autogel (SOMATULINA AUTOGEL) 60, 90 y 120 mg cada 28 días subcutáneo profundo.
- 3 Octreotida 100 mcg administración subcutánea de acción corta (test agudo de octreotida).

## Dosis de inicio

- Según la ficha técnica (FT) se recomienda iniciar el tratamiento con dosis medias de octreotida LAR 20 mg o lanreotida Autogel 90 mg/28 días.
- Ajustar la dosis a octreotida LAR 10 o 30 mg cada 28 días o lanreotida Autogel 60 mg o 120 mg/28 días en función de los niveles de IGF-1 previos a la administración de la siguiente dosis, tras 3 a 6 meses de tratamiento.

En la práctica clínica también se puede iniciar con la dosis más baja y aumentar progresivamente hasta lograr el objetivo de control, o por el contrario iniciar con la dosis más alta y una vez conseguido el control de IGF-1 reducir la dosis o alargar el intervalo de administración.

## Dosis de mantenimiento y forma de ajuste

- 1 Dosis habitual de mantenimiento: octreotida LAR 30 mg o lanreotida Autogel 120 mg cada 28 días.
- 2 Algunos pacientes pueden requerir dosis superiores o intervalos de administración más cortos para lograr el control de IGF-1:
  - Octreotida LAR 40 mg/28 días (FT), en algunos estudios hasta 60 mg/28 días
  - Lanreotida Autogel 120 mg/21 días (FT), en algunos estudios hasta 180 mg/28 días
- 3 En pacientes con buena respuesta, especialmente si reciben tratamiento prolongado con análogos o con antecedentes de radioterapia, se puede reducir la dosis de octreotida LAR o lanreotida Autogel, o bien aumentar el intervalo de administración de lanreotida Autogel 120 mg a 8 semanas.



## Eficacia de los análogos de la somatostatina de 1.ª generación

- Octreotida LAR y lanreotida autogel ofrecen un perfil de eficacia similar.
- Entre un 25-45 % de los casos en estudios controlados reducen GH  $<1$  ng/ml y normalizan IGF-1, tanto en tratamiento primario como posterior a la cirugía, si bien en series previas de pacientes seleccionados la normalización de IGF-1 alcanzaba el 70 % de los casos. Posiblemente la heterogeneidad en la respuesta está determinada por las características tumorales individuales y el diseño de los distintos estudios. El 59 % de pacientes logran reducciones  $>50$  % del volumen tumoral, generalmente en consonancia con la respuesta bioquímica.
- El 25 % de los pacientes tratados con ASS de 1.ª generación presentan resistencia a los ASS, y el 25 % presentan una respuesta parcial.
- Mejoran la cefalea de forma independiente de la reducción de GH y del tamaño tumoral.
- Mejoran la disfunción e hipertrofia ventricular izquierda, la hipertensión arterial y la apnea del sueño.

## Cómo medir la eficacia

- Control bioquímico: niveles de IGF-1 según edad y sexo medidos al final del intervalo de la inyección, justo antes de la siguiente dosis. Niveles de GH  $<1$  ng/ml se correlacionan con el control de la acromegalia.
- Medir IGF-1 a los 3-6 meses del inicio de tratamiento o cambio de dosis.
- Control radiológico (RM) a los 6 meses aproximadamente y evaluar la reducción de tamaño mediante la medición del diámetro mayor del tumor.



## PREDICTORES DE BUENA RESPUESTA A LOS ASS DE 1.ª GENERACIÓN

- Mayor edad
- Mujeres
- **Tumores pequeños y poco invasivos**
- **Niveles basales de GH e IGF-1 leve o moderadamente elevados**
- **Señal hipointensa en T2 en RM hipofisaria**
- **Tumores densamente granulados**
- Cirugía del tumor hipofisario previa
- Radioterapia previa
- Respuesta a test agudo con octreotida
- SSTR<sub>2</sub> elevado o índice SSTR<sub>2</sub>/SSTR<sub>5</sub> elevado
- Ki-67 bajo
- Mutación del oncogén GSP

## PREDICTORES DE MALA RESPUESTA A LOS ASS DE 1.ª GENERACIÓN

- Jóvenes
- Varones
- **Macroadenomas y tumores invasivos**
- **Niveles basales de GH e IGF-1 elevados**
- **Señal hiperintensa en T2 en RM hipofisaria**
- **Tumores escasamente granulados**
- Sin cirugía del tumor hipofisario previa
- Sin radioterapia previa
- Sin respuesta al test agudo con octreotida
- SSTR<sub>2</sub> bajo o índice SSTR<sub>2</sub>/SSTR<sub>5</sub> bajo
- Variante truncada de SSTR<sub>5</sub>
- Ki-67 elevado
- Ausencia de mutación del oncogén GSP
- Mutación del gen *AIP*

## Criterios de respuesta a los análogos de la somatostatina de 1.ª generación

### 1 Respuesta total

**a.** Niveles plasmáticos de GH <1 ng/ml e IGF-1 normal para edad/sexo del paciente con reducción tumoral >20 % en pacientes tratados en primera línea.

**b.** Niveles plasmáticos de GH <1 ng/ml e IGF-1 normal para edad/sexo del paciente con reducción tumoral >20 % o estabilización del resto tumoral o sin restos visibles, en pacientes en tratamiento coadyuvante tras el fracaso de la cirugía.



## 2 Respuesta parcial

- a. Respuesta significativa (reducción >50 %) de GH y/o IGF-1 sin normalización.
- b. Reducción de más de 20 % del tamaño tumoral con el tratamiento de primera línea o coadyuvante a cirugía.

## 3 Resistencia a ASS

- No hay reducción significativa en GH ni IGF-1.
- No hay reducción tumoral en pacientes en primera línea o como terapia coadyuvante.

## Efectos adversos de los ASS de 1.ª generación

- Fármacos bien tolerados
- Los más frecuentes son los efectos gastrointestinales:
  - Dolor abdominal
  - Náuseas y vómitos
  - Diarrea malabsortiva
  - Anorexia
  - Flatulencia
  - Litiasis biliar (25 %)
- Dolor y eritema en la zona de inyección
- Déficit de vitamina B12 y vitaminas liposolubles
- Poco frecuentes: bradicardia, alopecia y caída de cabello (reversible al suspender tratamiento), anafilaxia y pancreatitis
- Alteración del metabolismo de hidratos de carbono (inhibición de insulina y glucagón)

### VENTAJAS DE LOS ASS DE 1.ª GENERACIÓN

- Efecto antitumoral
- Efecto antisecretor
- Fármacos seguros
- Bien tolerados
- Amplia experiencia

### INCONVENIENTES DE LOS ASS DE 1.ª GENERACIÓN

- Resistencia bioquímica y tumoral
- Efectos secundarios gastrointestinales
- Efecto variable sobre el metabolismo de la glucosa



## Análogo de la somatostatina de 2.<sup>a</sup> generación: pasireotida

### Mecanismo de acción

- Análogo de la somatostatina con afinidad por múltiples receptores de la somatostatina
- Se une con mayor afinidad a SSTR<sub>5</sub>, seguido de SSTR<sub>2</sub>, SSTR<sub>3</sub> y SSTR<sub>1</sub>.
- Inhibe la secreción de GH por la célula somatotropa y reduce los niveles de IGF-1
- Disminuye el volumen tumoral
- Ratio SSTR<sub>5</sub>/SSTR<sub>2</sub>: posible predictor de respuesta

### Presentación comercial

SIGNIFOR (pasireotida LAR) viales de 10, 20, 30, 40 y 60 mg, con disolvente para suspensión inyectable.

### Farmacocinética

- Niveles estables a los 3 días.
- Correlación entre dosis y niveles plasmáticos.
- Metabolismo hepático y eliminación renal.
- No requiere ajuste salvo en casos de insuficiencia renal severa.
- No utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).
- Inhibe la enzima citocromo P450.

### Posología y controles

- Administración intramuscular tras la reconstitución del producto.
- Dosis de inicio: 40 mg/28 días.
- Ajuste de la dosis hasta 60 mg/28 días en función de los niveles de IGF-1 previos a la administración de la siguiente dosis, tras 3–6 meses de tratamiento.
- Evaluar el volumen tumoral (RM) a los 3-6 meses.



## Precauciones

- 1 Pasireotida puede producir **bradicardia y prolonga el intervalo QT**. Se debe evaluar el beneficio-riesgo en pacientes con riesgo significativo de desarrollar una prolongación del intervalo QT, tales como:
  - a. Síndrome de prolongación de QT congénita.
  - b. Enfermedad cardiaca: infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.
  - c. Tratamiento con medicamentos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QT.
  - d. Pacientes con hipocalcemia y/o hipomagnesemia.

Es recomendable realizar un **ECG basal y otro a los 21 días** del inicio del tratamiento para controlar el efecto sobre el intervalo QTc.

**Corregir la hipopotasemia y/o la hipomagnesemia** antes del tratamiento.

- 2 En pacientes tratados con pasireotida se han observado **elevaciones leves y transitorias de las transaminasas**. Se recomienda controlar la función hepática antes y después de iniciar el tratamiento con pasireotida.
- 3 **Pasireotida disminuye la secreción de insulina y de hormonas incretinas**. Se deberá evaluar la glucosa plasmática en ayunas// HbA1c antes de iniciar el tratamiento con pasireotida y periódicamente durante el seguimiento.

## Interacciones farmacológicas

### MEDICAMENTOS QUE PROLONGAN EL INTERVALO QT

Pasireotida se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT:

- Antiarrítmicos: amiodarona y propafenona
- Antibacterianos: eritromicina intravenosa, azitromicina, claritromicina, moxifloxacino, ciprofloxacino
- Antipsicóticos y antidepresivos: amitriptilina, imipramina, citalopram, haloperidol
- Antipalúdicos: cloroquina
- Antifúngicos: ketoconazol



## MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN BRADICARDIA

Se recomienda la monitorización clínica del ritmo cardiaco en pacientes que reciben medicamentos bradicardizantes, como beta bloqueantes, inhibidores de la acetilcolinesterasa, verapamilo o diltiazem.

### Eficacia de pasireotida

#### ESTUDIOS DE FASE III

- **C2305:** 358 pacientes con acromegalia fueron aleatorizados a recibir tratamiento con pasireotida (PAS) LAR 40-60 mg/28 días ( $n=176$ ) versus octreotida LAR (OCT LAR) 20-30 mg/28 días ( $n=182$ ) durante 12 meses.
- **PAOLA:** 198 pacientes en tratamiento con dosis máximas de OCT LAR o lanreotida (LAN) durante >6 meses y acromegalia no controlada ( $\text{IGF-1} > 1,3 \text{ LSN}$ ) fueron aleatorizados a recibir PAS LAR 40 mg/28 días ( $n=65$ ), PAS LAR 60 mg/28 días ( $n=65$ ), o mantener tratamiento con ASS 1.<sup>a</sup> ( $n=68$ ).

**Tabla 1.** Eficacia de pasireotida frente a ASS 1.<sup>a</sup> generación en ensayos clínicos fase III.

Ensayo de fase III	Pacientes	Comparador	Control IGF-1	Hiperglucemia	Frec. reducción volumen tumoral
C 2305	358 sin tratamiento previo	OCT LAR ( $n=182$ ) PAS LAR ( $n=176$ )	19 % 31 %	25 % 63 %	Similar eficacia
PAOLA	198 con ASS 1. <sup>a</sup> (OCT LAR o LAN)	ASS 1. <sup>a</sup> ( $n=68$ ) vs. PAS LAR 40 ( $n=65$ ) PAS LAR 60 ( $n=65$ )	0 % 15 % 20 %	14 % 33 % 31 %	2 % 19 % 11 %



## Indicaciones (no hay consenso definitivo)

### TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA TRAS ASS DE PRIMERA GENERACIÓN

- Pacientes no controlados con ASS de primera generación, con o sin cirugía previa.
- Pacientes con crecimiento tumoral a pesar de recibir tratamiento con ASS de primera generación.
- Cefalea invalidante no controlada con ASS de primera generación.

### TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA TRAS RECIBIR ASS DE PRIMERA GENERACIÓN COMO ALTERNATIVA AL PEGVISOMANT (PEG)

- Si hay resto tumoral relevante o crecimiento bajo tratamiento con PEG.
- Si hay efectos secundarios o intolerancia al PEG.
- Alternativa en pacientes controlados con ASS de 1.<sup>a</sup> generación y PEG a dosis bajas.

### TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA COMBINADO CON PEG

Tercera línea en pacientes con crecimiento tumoral y/o síntomas de acromegalia activa bajo tratamiento con ASS de 1.<sup>a</sup> generación y PEG, preferiblemente sin diabetes.

## Efectos secundarios

- Comunes a los análogos de 1.<sup>a</sup> generación: molestias gastrointestinales, diarrea con flatulencia, colelitiasis, pancreatitis y molestias locales en el punto de inyección.
- Hiperglucemia y diabetes: más frecuente en pacientes tratados con pasireotida que con ASS de 1.<sup>a</sup> generación (25 % vs. 9 %). El tratamiento de elección es metformina e incretinas (análogos GLP-1 e inhibidores DPP4).
- Bradicardia y prolongación del intervalo QT.
- Riesgo de insuficiencia adrenal por inhibición de la secreción de ACTH.



### VENTAJAS DE PASIREOTIDA LAR

- Efecto antitumoral.
- Efecto antisecretor.
- Posible mayor eficacia que los AAS de 1.<sup>a</sup> generación en pacientes seleccionados.

### INCONVENIENTES DE PASIREOTIDA LAR

- Riesgo de desarrollo de hiperglucemia y diabetes.
- Riesgo de arritmias y prolongación del intervalo QT.
- Menor experiencia que con AAS de primera generación y pegvisomant.

## Agonistas dopaminérgicos: cabergolina

### Mecanismo de acción

- Actúa a través de los receptores D-2 de dopamina disminuyendo la secreción de GH.

### Indicaciones

- En monoterapia tras la cirugía en pacientes seleccionados, no curados, con niveles de IGF-1 ligeramente elevados ( $\leq 1,5$  veces LSN), con signos y síntomas leves de actividad.
- Tumores hipofisarios mixtos (GH/PRL). La normalización de la secreción de PRL no implica la normalización o reducción de IGF-1.
- Asociado al tratamiento con ASS en pacientes parcialmente respondedores a dosis máximas de ASS, con persistencia de IGF-1 levemente aumentada ( $\leq 1,5$  LSN).

### Eficacia

- **Monoterapia:** normalizan IGF-1 en el 35 % de los casos.
- En pacientes no controlados con ASS, **la asociación con cabergolina** normaliza IGF-1 en el 40 % de los casos.
- El beneficio se limita a pacientes con síntomas leves de actividad de acromegalia y niveles IGF-1  $\leq 1,5$  LSN.
- La respuesta no se relaciona con hiperprolactinemia ni con inmunohistoquímica positiva a prolactina.



- La monitorización de la respuesta debe hacerse mediante la determinación de los niveles GH e IGF-1, salvo en tumores mixtos en que también se determina la prolactina.
- La respuesta a la cabergolina disminuye con el tiempo.

### Dosis y posología

- Dosis variable (1–7 mg / semana).
- Vía oral.
- Iniciar tratamiento a dosis bajas y aumentar según la tolerancia y respuesta.

### Efectos adversos

- Intolerancia digestiva: náuseas, vómitos y malestar epigástrico
- Hipotensión ortostática
- Congestión nasal
- Somnolencia
- Cefalea
- Vértigos
- Síndrome de Raynaud
- Fibrosis retroperitoneal
- Disfunción valvular tricuspídea. Estudios contradictorios

### Precauciones

- Dosis elevadas de cabergolina se han asociado a anomalías cardíacas en la enfermedad de Parkinson.
- En la mayoría de los estudios realizados en prolactinomas con dosis  $\leq 2$  mg/semana no se han observado anomalías valvulares.
- Se recomienda realizar un ecocardiograma antes del inicio del tratamiento.
- Si no hay anomalías cardíacas repetir el ecocardiograma a los 5 años si se emplean dosis  $\leq 2$  mg/semana o de forma anual si se emplean dosis superiores.

#### VENTAJAS

- Económico
- Bien tolerado
- Vía oral

#### INCONVENIENTES

- Baja eficacia en monoterapia
- La eficacia se reduce con el tiempo
- No tiene efecto antiproliferativo



## Pegvisomant. Antagonista de la GH

### Mecanismo de acción

- Análogo de la GH que se une al receptor de GH con mayor afinidad que la hormona nativa, pero que no lo activa, resultando en una acción antagonista de la GH.
- Reduce los niveles de IGF-1.
- Los niveles de GH aumentan debido al *feedback* negativo durante el tratamiento y a la reactividad cruzada entre GH y pegvisomant (PEG) en los ensayos empleados para medir GH. Por tanto, no son útiles en la monitorización del tratamiento.
- No reduce el tamaño tumoral. En estudios observacionales, un 3 % tuvieron un aumento del volumen tumoral, principalmente durante el primer año de tratamiento. Fue más frecuente en pacientes no radiados y con menor duración del tratamiento previo con ASS. Posiblemente se relacione más con la biología del tumor y la suspensión de los análogos que con el tratamiento con PEG.

### Eficacia

- En los ensayos clínicos los niveles de IGF-1 se normalizaron en el 95 % de los casos con dosis de PEG hasta 40 mg/día.
- En estudios observacionales en la vida real (ACROSTUDY) se controlaron un 73 % de los pacientes con una dosis media de 19 mg/día.
- Esta discrepancia puede ser atribuida a una insuficiente titulación de la dosis de PEG en la vida real, así como a un incumplimiento del tratamiento, ya que no se han descrito resistencias.
- El tratamiento con PEG mejora la sintomatología asociada a la acromegalia, la resistencia a la insulina y la hipertrofia cardiaca. Mejora la función ventricular y reduce el índice apneas-hipopneas.

### Indicaciones

- Segunda línea de tratamiento tras la ausencia de respuesta o respuesta parcial a ASS de 1.<sup>a</sup> generación (reducción de GH e IGF-1 >50 % respecto al valor basal con ausencia de normalización y/o reducción tumoral >20 %).
- Eficaz incluso en acromegalia moderada-severa con niveles elevados de IGF-1 (> LSN x 1,5) solo o en combinación.



## Dosis y posología

- Presentaciones: 10, 15, 20, 25 y 30 mg por vial.
- Dosis inicial: 10 mg/día.
- Ajustar la dosis en función de los niveles de IGF-1.
- Administración por vía subcutánea rotando el punto de inyección para evitar lipodistrofia.
- En terapia combinada con ASS puede administrarse dos veces/semana.

## Efectos secundarios

- Lipohipertrofia y lipoatrofia (2 %): puede prevenirse mediante rotación del sitio de inyección.
- Aumento de transaminasas no relacionada con la dosis (efecto idiosincrático). Más frecuente en pacientes con Síndrome de Gilbert. Generalmente es leve y transitoria. En un 3 % de los casos puede superar 3 veces el LSN, en cuyo caso se recomienda la discontinuación de PEG.
- Aumento del volumen tumoral (3 %). No utilizar en pacientes con macroadenomas y compresión quiasmática.

## Monitorización del tratamiento y efectos secundarios

- Niveles de IGF-1: control de la eficacia y ajuste de la dosis inicialmente a las 4-6 semanas y si la IGF-1 es normal cada 3-6 meses. GH no valorable.
- Monitorizar GPT/GOT cada 4-6 semanas los primeros 6 meses y posteriormente cada 6 meses.
- RM cada 6 meses y tras el primer año de forma anual si no ha habido incremento del volumen tumoral.

## Combinaciones farmacológicas en acromegalia

### ASS de 1.ª generación + CAB

- Indicación: respuesta parcial a dosis máximas de ASS con niveles de IGF-1 <1,5 LSN.
- Eficacia: normaliza IGF-1 en el 42-60 % de los pacientes.



### PEG + ASS de 1.ª generación

- Indicación: respuesta parcial a dosis máximas de ASS con niveles de IGF-1  $>1,5$  LSN.
- Eficacia: normaliza IGF-1 en el 95 % de los pacientes.
- Otros beneficios:
  - Efecto antitumoral derivado de los análogos (13-19 % casos).
  - Mejora el control de la diabetes.
  - Mejor calidad de vida respecto a la terapia con ASS e igual IGF-1.
  - Menor dosis de PEG y posibilidad de administrar PEG dos veces semanales.
- Mayor riesgo de aumento de transaminasas.

### PEG + pasireotida

- Indicación: respuesta parcial a dosis máximas de ASS con niveles de IGF-1  $>1,5$  LSN y presencia de resto tumoral en RM.
- Eficacia. Estudio PAPE: estudio prospectivo en pacientes controlados con ASS de 1.ª generación y PEG en los que se cambió la asociación a PAS-LAR y PEG. Este tratamiento permitió reducir un 66 % la dosis de PEG y suspender PEG en el 24,6 % de los casos.

### PEG + CAB

- Indicación: potencial utilidad en pacientes resistentes a ASS no controlados completamente con PEG.
- Eficacia: reducción media de la IGF-1 del 18 %. Mayor eficacia en mujeres no obesas con hiperprolactinemia y menores niveles de IGF-1.

### ASS+PEG+CAB

- Indicación: potencial beneficio en casos aislados no controlados completamente con la asociación ASS- PEG o PAS-LAR-PEG si hay fracaso de la asociación con ASS de primera generación.



## Nuevos fármacos: el futuro

- Quimera somatostatina-dopamina (BIM23B065): reduce la secreción de GH en ensayo en humanos.
- Octreotida oral:
  - › Ensayo de fase III.
  - › Se administra con un potenciador de la absorción intestinal que abre transitoriamente (1-2 h) las uniones estrechas de los enterocitos.
  - › Dosis: 20 mg orales equivalen a 100 µg s.c.
  - › Eficaz en ensayos controlados con ASS inyectables y dosis  $\geq 40$  mg/día.
- Implante subcutáneo de cristal fluido (CAM2029):
  - › Estable a temperatura ambiente, no requiere frío.
  - › Autoadministración cada 4 semanas.
- Implante de larga duración (VP003):
  - › Hidrogel implantable de hasta 6 meses de duración.
  - › Dosis: 52 y 84 mg.
  - › Más diarrea y cefalea que con ASS comercializados.
- Somatoprim – análogo multiligando de SSTR<sub>2</sub>, SSTR<sub>4</sub> y SSTR<sub>5</sub>:
  - › Respuesta hasta un 40 % superior que ASS actuales, con menos hiperglucemia y un beneficio potencial en la función renal.
- Oligonucleótidos antisentido (ATL103):
  - › Ensayo de fase II.
  - › Modificado para aumentar su afinidad por el RNAm del receptor de GH.
  - › Dosis de 200 mg 2 veces/semana, reduce un 26 % IGF-1 a las 13 semanas.
  - › Buena tolerancia.
- Inhibidores específicos de la secreción de GH:
  - › Proteínas recombinantes con el dominio de la GHRH y la endopeptidasa de la toxina botulínica. Ataca las somatotropas y suprime la secreción de GH.
  - › Experimental.



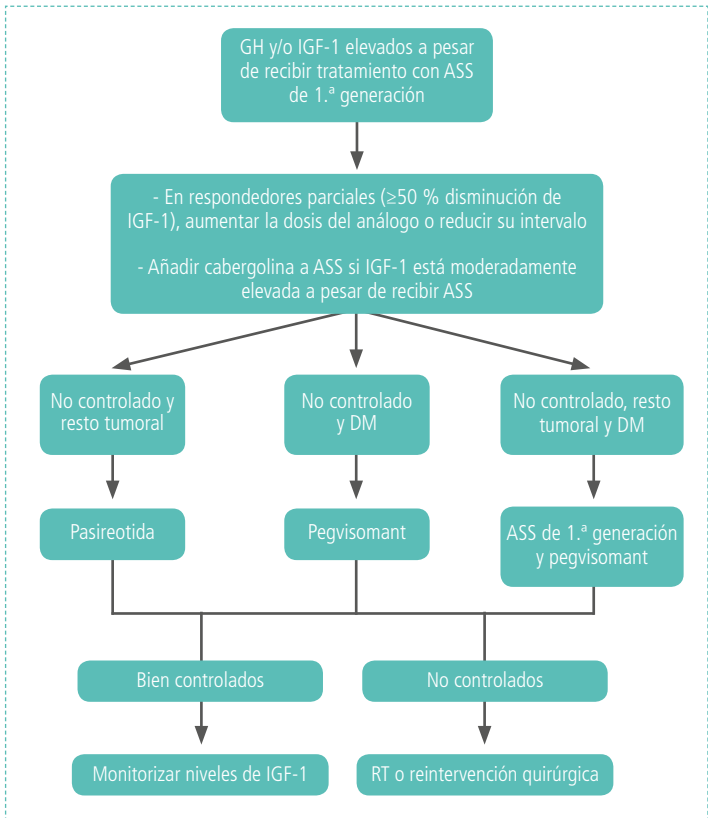
## Recomendaciones de tratamiento médico en pacientes con enfermedad persistente después de la cirugía

<b>Primera línea</b>	ASS de primera generación: OCT-LAR o LAN autogel Cabergolina si $IGF-1 \leq 1,5$ veces el LSN
<b>Segunda línea</b>	
Respuesta parcial a ASS de primera generación	Aumentar dosis y/o acortar el intervalo de ASS de primera generación. Añadir cabergolina si $IGF-1 \leq 1,5$ veces el LSN
Respuesta mínima o nula a ASS de primera generación y resto tumoral	PAS-LAR
Respuesta mínima o nula a ASS de primera generación y diabetes	PEG
Respuesta mínima o nula a ASS de primera generación, resto tumoral y diabetes	Añadir PEG a ASS de primera generación

Melmed S. et al, 2018.



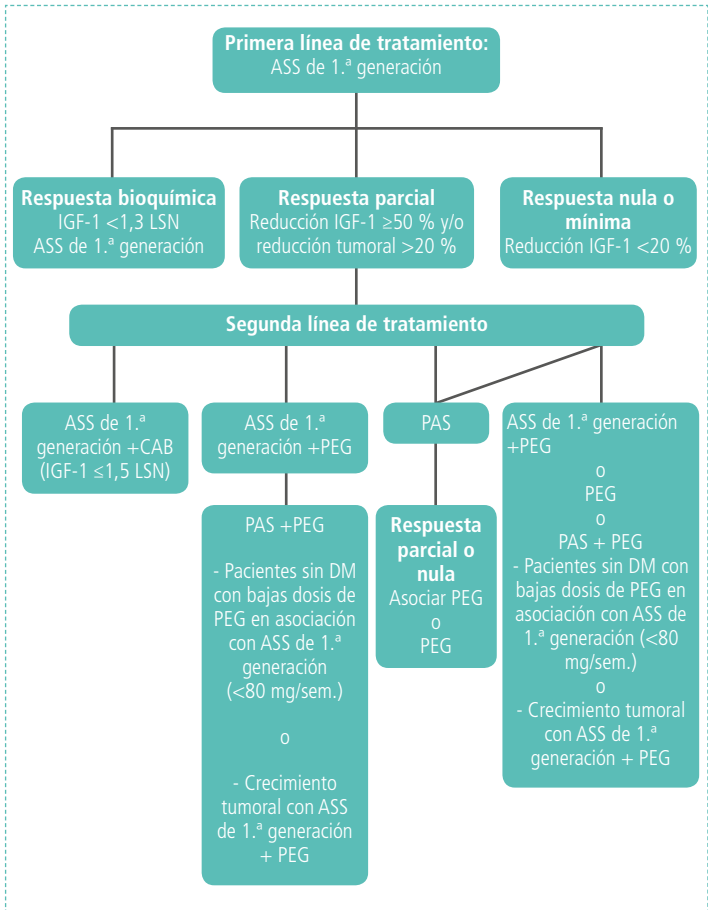
## Algoritmo de tratamiento médico



Melmed S. et al, 2018.



## Algoritmo de tratamiento médico



Coopmans EC et al. 2019.



## Bibliografía

1. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline; Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11):3933-51.
2. Bernabeu I, Cámara R, Marazuela M, Puig Domingo M. Expert document on management of acromegaly. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(8):428-437.
3. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):552-561.
4. Bernabeu I, Aller J, Álvarez-Escolá C, et al. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(5):297-305.
5. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E; grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(8):457. e1-457.e15.
6. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35.
7. Steeds RP, Stiles CE, Sharma V, Chambers JB, Lloyd G, Drake W. Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia: a joint position statement of the British Society of Echocardiography, the British Heart Valve Society and the Society for Endocrinology. *Echo Res Pract.* 2019;6(1):G1-G8.
8. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:227-39.
9. Paragliola RM, Salvatori R. Novel Somatostatin Receptor Ligands Therapies for Acromegaly. *Front Endocrinol.* 2018;9:78.
10. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al.; Pasireotide C2305 Study Group. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-9.
11. De Boon WMI, Van Esdonk MJ, Stuurman FE, Biermasz NR, Pons L, Paty I, Burggraaf JJ A Novel Somatostatin-Dopamine Chimera (BIM23B065) Reduced GH Secretion in a First-in-Human Clinical Trial. *Clin Endocrinol Metab.* 2019 Mar 1;104(3):883-891.
12. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al.; Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly



(PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875-84.

13. Coopmans EC1, Muhammad A1, van der Lely AJ1, Janssen JAM-JL1, Neggers SJMM1. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun 1;104(6):1978-1988.

14. Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty P, et al. Efficacy and safety of switching to Pasireotide in Acromegaly Patients controlled with Pegvisomant and Somatostatin Analogues: PAPE extension study. *Eur J Endocrinol* 2018;179(5):269-277.

15. Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(6):419-27.

16. Giustina A, Ambrosio MR, Beck Peccoz P, et al. Use of pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. *J Endocrinol Invest.* 2014;37:1017-1030.

17. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine.* 2016;52(2):206-13.



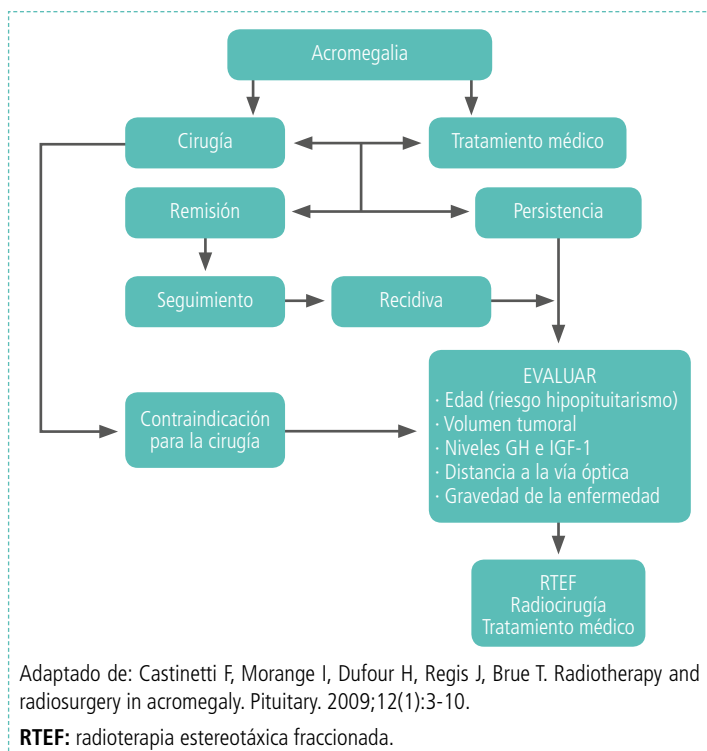
## 8 Tratamiento radioterápico de la acromegalia

Rosa Magallón Sebastián<sup>1</sup> y Carmen Tenorio Jiménez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Los avances en el tratamiento médico y las técnicas quirúrgicas durante los últimos 20 años se han acompañado de un declive progresivo en el uso de la radioterapia (RT) en pacientes con acromegalia. Aun siendo esta un tratamiento eficaz, las guías suelen recomendar su utilización en segunda o tercera línea (**algoritmo 1**). Además, dado que la RT se usa en la actualidad para tumores más agresivos y/o resistentes al tratamiento médico, el control bioquímico podría ser menor de lo que ha sido previamente descrito.

**Algoritmo 1.** Algoritmo general para el tratamiento de la acromegalia.



Adaptado de: Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. Pituitary. 2009;12(1):3-10.

**RTEF:** radioterapia estereotáxica fraccionada.



## Indicaciones

El objetivo de la RT es obtener el mayor control tumoral y la normalización de la hipersecreción hormonal reduciendo el tiempo de respuesta. Así mismo es de vital importancia minimizar los efectos secundarios ya que se trata de pacientes con unas expectativas de vida similares a las de la población normal.

Las indicaciones actuales de la RT en la acromegalia son:

- Imposibilidad de tratamiento quirúrgico
- Resección parcial y/o persistencia de hipersecreción hormonal tras cirugía
- Ausencia de respuesta y/o intolerancia al tratamiento médico

La posibilidad de administrar RT rutinariamente de forma postoperatoria en tumores agresivos continúa siendo controvertida en la actualidad, más aún cuando la definición de este tipo de tumores sigue siendo un tema de debate.

## Principales técnicas de tratamiento

Las técnicas actuales de RT incorporan los avances de la neurorradiología (fusión de RM y TC) para la valoración más precisa de la extensión tumoral. Para disminuir la dosis de irradiación en el tejido sano y reducir las complicaciones se utilizan diversas técnicas que comparten una gran precisión (submilimétrica) y un elevado gradiente de dosis.

El objetivo es adaptar la isodosis de tratamiento a la forma de la lesión, para lo cual se dispone de diversos sistemas de conformación así como planificaciones con intensidad modulada (IMRT). La mayoría de unidades de tratamiento incorporan sistemas de imagen que permiten realizar modificaciones en tiempo real para optimizar al máximo el posicionamiento (RT guiada por imagen, IGRT). Pueden emplearse fotones (*gamma knife*, acelerador lineal, *ciber knife*) o partículas (protones), aunque su disponibilidad es escasa y su coste elevado.



Las principales técnicas en nuestro medio en la actualidad son:

### Radiocirugía estereotáxica (RC)

Consiste en la administración en condiciones estereotáxicas de **una única dosis elevada** (promedio 20-25 Gy, intervalo 15-35 Gy) en un volumen pequeño previamente definido. Las indicaciones de la RC incluyen tumores bien definidos, de tamaño menor de 3 cm y a una distancia de 3-5 mm de la vía óptica. La dosis de tolerancia de nervios ópticos y quiasma es de 8 Gy, mucho menor que la requerida para el control del adenoma. Los casos más idóneos son los tumores de localización selar o lateroselar, mínimamente invasivos y visibles claramente en una RM.

En el término RC se han incluido también los tratamientos de 1 a 5 fracciones, aunque estos pueden denominarse mejor RT estereotáxica hipofraccionada. La dosis habitual en estos casos es de 25-30 Gy en 5 fracciones. La experiencia es escasa.

### RT estereotáxica fraccionada (RTEF)

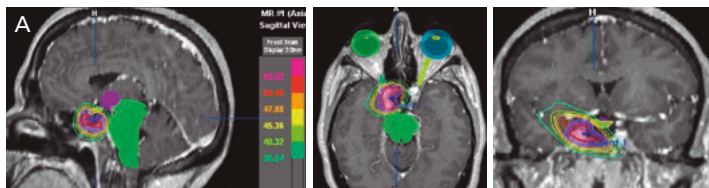
Es una técnica similar a la RC, con un elevado gradiente de dosis, pero que emplea **múltiples fracciones**. La dosis habitual es de 45-54 Gy con un fraccionamiento de 1,8-2 Gy. La RTEF no tiene limitación por el tamaño del tumor ni por la relación anatómica de la lesión con las estructuras vecinas, ya que la dosis empleada es bien tolerada por todos los órganos adyacentes. Sus indicaciones son las lesiones mayores de 3 cm, invasivas, próximas o en contacto con la vía óptica, y también los adenomas de difícil delimitación (cambios postquirúrgicos frente a restos tumorales), aconsejándose en estos casos la inclusión en el volumen de tratamiento de las áreas dudosas.

En la **figura 1** se muestran dos planificaciones con RC y RTEF.

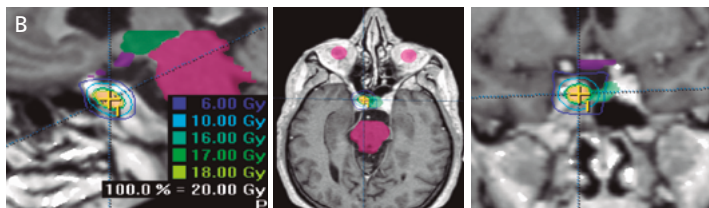
El tratamiento con ASS o con agonistas dopaminérgicos puede influir negativamente en los resultados por su efecto sobre el ciclo celular. Aunque es una cuestión debatida, algunos autores aconsejan, **siempre que la situación clínica lo permita**, suspender estos fármacos en las 8-12 semanas previas y reanudarse después de un periodo similar. En los casos severos, donde la interrupción pueda tener consecuencias clínicas, deberá valorarse la posibilidad de instaurar otras terapias, como los antagonistas de los receptores de GH (sin olvidar que puede haber un crecimiento del tamaño tumoral). En el **algoritmo 2** se esquematiza la secuencia de tratamiento.



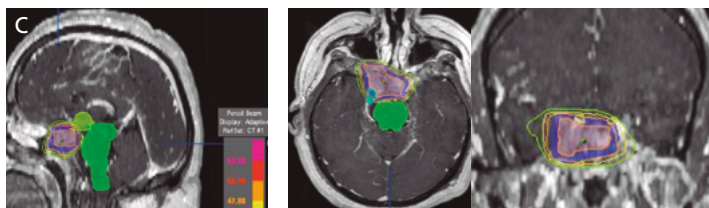
**Figura 1. A.** Resonancia magnética sagital, axial y coronal potenciada en T1 con gadolinio. Dosimetría de un tratamiento con RTEF. El tumor es pequeño pero está muy próximo al nervio óptico derecho. Acelerador lineal, múltiples campos conformados con micromultiláminas (50,4 Gy). Se evita el hipotálamo (malva), tronco (verde) y parte del quiasma (amarillo).



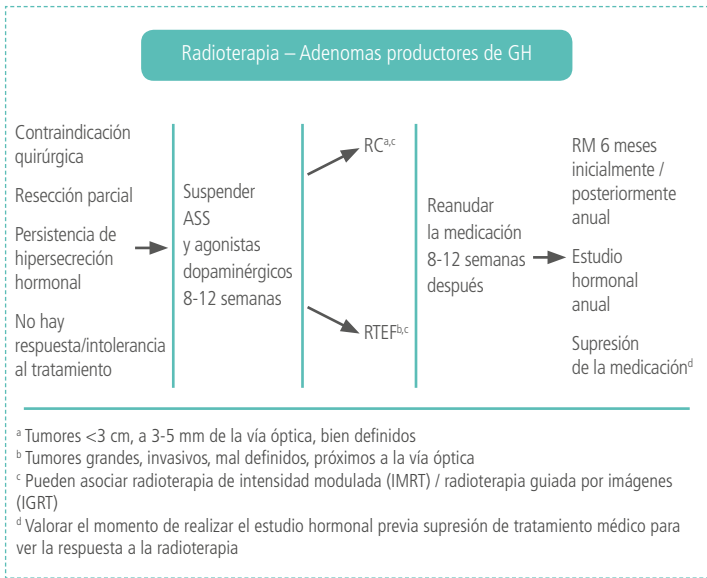
**Figura 1. B.** Resonancia magnética sagital, axial y coronal potenciada en T1 con gadolinio. Dosimetría de un tratamiento con RC de un tumor lateroselar. Acelerador lineal, múltiples campos conformados con micromultiláminas (18 Gy). El quiasma (malva) recibe una dosis <math><6\text{ Gy}</math>. La glándula hipofisaria (verde claro) recibe una dosis mínima. El tronco (rosa) e hipotálamo (verde) están excluidos.



**Figura 1. C.** Resonancia magnética sagital, axial y coronal potenciada en T1 con contraste. Dosimetría de un tratamiento con RTEF. Es un tumor extenso, de difícil definición, próximo al quiasma. Acelerador lineal, múltiples campos conformados con micromultiláminas (50,4 Gy). El hipotálamo (amarillo) y el tronco (verde) se excluyen.



## Algoritmo 2. Algoritmo para el tratamiento radioterápico de la acromegalia.



En casos seleccionados puede considerarse la **reirradiación** si han fracasado otras alternativas terapéuticas. El número de pacientes analizado es pequeño, pero más del 50 % pueden responder aunque con un riesgo mayor de complicaciones. Las dosis empleadas suelen ser ligeramente inferiores a las utilizadas en un primer tratamiento.



## Resultados

El control del crecimiento tumoral, considerado como estabilización o reducción, es muy elevado, superior al 90 %. Aunque el riesgo de progresión es escaso, puede ocurrir a los 10 o 20 años. La probabilidad de curación, definida como la normalización de GH e IGF-1 (ajustado a edad y sexo) **sin medicación** (suspendida al menos 12 semanas) oscila entre el 40-70 % a los 5-10 años, aunque hay una gran variabilidad en los resultados, especialmente con RC. **Con la prolongación del seguimiento se incrementa la probabilidad de curación.** El periodo de latencia hasta la normalización es largo, con una mediana de 30-40 meses (rango 12-144 meses).

Otro efecto importante es que un 20-30 % de pacientes que no estaban controlados con medicación pueden normalizar los niveles de GH e IGF-1 y en muchos casos reducir las dosis de los fármacos aunque no puedan suspenderse. La comparación de RC y RTEF es compleja, ya que tienen diferentes indicaciones. Los resultados para poder valorar la eficacia de cada técnica deben ser evaluados analizando **casos similares** en volumen tumoral y actividad secretora. Con los datos disponibles no podemos afirmar que la respuesta sea superior y el periodo de latencia menor con RC que con RTEF. Los tumores tratados con RC son más pequeños y con valores de **GH e IGF-1 menores** que los tratados con RTEF, **y ambos factores son predictivos** de la probabilidad de curación y del periodo de latencia de la misma. Se han propuesto otros factores predictivos de respuesta al tratamiento (**tabla 1**), no confirmados en todos los estudios.

**Tabla 1.** Factores propuestos en algunos estudios como predictores de respuesta al tratamiento con RT.

Control tumoral	Control hormonal
Tumores <1 cm <sup>3</sup>	Sexo masculino
No hay invasión de los senos cavernosos	No hay invasión de los senos cavernosos
	Concentraciones bajas de GH e IGF-1*
	Retirada previa del tratamiento médico
	Dosis administrada

\*Factor predictivo coincidente en la mayoría de los estudios.



## Complicaciones

Los efectos secundarios **son tardíos**, pueden aparecer meses o muchos años después de la irradiación, pero las complicaciones graves son infrecuentes.

### Alteraciones endocrinológicas

La probabilidad de presentar un déficit de algún eje hipofisario se estima entre el 20-40 % a los 5 años y se incrementa con el tiempo, pudiendo aparecer hasta 20 años más tarde. Un corto periodo de seguimiento puede subestimar el riesgo de hipopituitarismo. No hay una diferencia estadísticamente significativa entre diversas técnicas de RT. Los pacientes jóvenes constituyen un grupo especial, ya que en ellos hay que tener en cuenta el posible deseo de fertilidad antes de recomendar tratamiento con RT. Es fundamental la detección precoz y el tratamiento sustitutivo.

### Alteraciones visuales

Si la dosis recibida en la vía óptica es  $<8$  Gy con RC o  $<45-50$  Gy (fraccionamiento 1,8 Gy) con RTEF, el riesgo de afectación visual es  $<1$  %. Se incrementa sustancialmente si en la RC se administran dosis superiores a 10 Gy en la vía óptica o mayores de 54 Gy con RTEF.

### Alteración de otros pares craneales

La dosis de tolerancia de otros pares craneales es mayor que la de la vía óptica. Se han descrito paresias de los pares III y VI, posiblemente relacionadas con dosis muy elevadas en el seno cavernoso o en casos de reirradiación.

### Accidentes cerebrovasculares

Aunque algunos estudios encuentran en estos pacientes un incremento en el riesgo de accidentes isquémicos cerebrales, es altamente controvertido el papel de la RT. Son varios los factores implicados y se requieren estudios detallados que incluyan múltiples variables para determinar cuál es el verdadero impacto de la RT.

### Segundos tumores

La irradiación incrementa el riesgo de segundos tumores como gliomas, meningiomas y sarcomas. El riesgo se estima en el 1-2 % a los 15-20 años. La mediana de aparición de los gliomas es de unos 9-10 años y de 15-20 años para los meningiomas, aunque no hay un límite de tiempo. **La edad es un factor determinante**, los pacientes menores de 30 años tienen un riesgo más elevado, mientras que en mayores de 44 años este se reduce de forma significativa.



## Control y seguimiento

Es fundamental realizar un control de por vida en los pacientes irradiados. Esto se debe a que (1) las recidivas suelen ser tardías y (2) las complicaciones se incrementan con el tiempo y deben ser detectadas para su tratamiento.

La realización de RM es adecuada cada 6 meses durante los primeros años, y después anualmente. Si no se evidencian cambios se puede reducir la frecuencia de realización de pruebas de imagen tras 5 o 10 años.

**Como no hay un periodo en que podamos concluir que no hay riesgo de hipopituitarismo, es preciso un control endocrinológico indefinido.** Como norma general, el control hormonal debe realizarse de manera anual y tiene como objetivos valorar la curación de la acromegalia (eje GH-IGF-1) y detectar precozmente el hipopituitarismo (ejes gonadal, tiroideo y adrenal).

Para evaluar la respuesta a la irradiación, una vez que se alcance un nivel sérico normal de IGF-1, se recomienda valorar periódicamente el ajuste de dosis y la necesidad de continuar con el tratamiento. Si se detecta hipofunción de alguno de los ejes hipofisarios debe iniciarse tratamiento sustitutivo.

### Bibliografía

1. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary*. 2009;12:3-10. \*\*
2. Dabrh AMA, Asi N, Farah WH, et al. Radiotherapy versus Radiosurgery in treating patients with acromegaly: A systematic review and meta-analysis. *Endroc Pract*. 2015;21:943-956. \*\*
3. Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly *Pituitary*. 2017;20:154-168. \*\*\*
4. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3933-3951. \*\*\*
5. Kong DS, Kim YH, Kim YH, et al. Long-Term Efficacy and Tolerability of Gamma Knife Radiosurgery for Growth Hormone-Secreting Adenoma: A Retrospective Multicenter Study (MERGE-001). *World Neurosurg*. 2019;122:e1291-e1299. \*\*



## 9 Seguimiento de la acromegalia más allá del control bioquímico: control clínico y de las comorbilidades

**Betina Biagetti Biagetti<sup>1</sup> y Rosa María Álvarez San Martín<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de León

### Control bioquímico

El primer objetivo de control bioquímico en la acromegalia debe ser normalizar los niveles de IGF-1. Así mismo, una GH basal  $<1$  ng/ml y una IGF-1 normal (ajustada para edad y sexo) se correlaciona con las comorbilidades y la mortalidad.

#### Evaluación tras la cirugía

GH en el posoperatorio inmediato	Una concentración de GH inferior a 1 ng/ml en las primeras 72 h tiene un alto valor predictivo de remisión.
IGF-1 a las 12 semanas	Una concentración de IGF-1 normal y de GH basal inferior a 0,14 ng/ml es indicativo de remisión de la enfermedad. Si la IGF-1 es normal y la GH basal es superior a 0,14 e inferior a 1 ng/ml, se considera que se ha alcanzado un buen control bioquímico, lo que se correlaciona con una reducción de la mortalidad. Si la GH es superior a 1 ng/ml, evaluar la GH tras la SOG.

El punto de corte de GH tras una SOG que define la supresión normal depende del método de determinación de la GH. En métodos altamente sensibles (MAS) la GH debe ser  $<0,4$  ng/ml. Si no se dispone de MAS es aceptable un valor  $<1$  ng/ml.

Si la GH basal tras la cirugía es  $>1$  ng/ml se ha de solicitar la determinación de GH tras la SOG.



## Posibles resultados de GH 12 semanas después de la cirugía

Estado	Significado	Actitud
Controlado: GH basal <1 ng/ml IGF-1 en rango	< comorbilidades < complicaciones < mortalidad	GH e IGF-1 anual.
Discordante: GH >1 ng/ml IGF-1 en rango	Problemas de inmunoen- sayos. Descartar situaciones con IGF-1 baja.* Valorar SOG.	GH mínima <0,4 ng/ml: control. GH mínima >0,4 ng/ml: reevaluación.
GH <1 ng/ml IGF-1 elevada	Problemas de inmunoen- sayos. Descartar situaciones con IGF-1 alta.** ¿Remisión tardía?	Iniciar tratamiento si se confirma IGF-1 fuera de rango 12 semanas más tarde.
No curado: GH >1 ng/ml IGF-1 elevada	Activo. En valores límite valorar la necesidad de SOG (confir- mar GH >0,4 ng/ml)	Iniciar tratamiento y con- trol al mes. Revisar tolerancia. Análisis GH, IGF-1, hormo- nal completo, perfil hepáti- co, glucosa, HbA1c.

\*Hepatopatía severa, fallo renal, malnutrición, diabetes mellitus con mal control metabólico y tratamiento estrogénico; \*\*Pubertad, adolescencia y embarazo.

## Control de imagen

La prueba de elección es la resonancia magnética (RM) con gadolinio.

En los pacientes portadores de marcapasos y desfibriladores automáticos implantables (DAI), la RM se puede realizar tras contactar con la unidad de arritmias. En las contraindicaciones absolutas, emplear tomografía computarizada (TC).

La hipointensidad ponderada en T2 al diagnóstico predice la respuesta en pacientes tratados con ASS de primera generación.



Imagen	PreQ	3 m	Remisión	Activo	ASS	Peg 1	Peg 2	RT
RM	Sí	Sí	Anual	3-6 m. Depende de la agresividad tumoral y restos	6 m y luego anual	6m -anual	3-6 m y luego anual	6 m y anual
TC*	Sí	Sí						

**Peg 1:** tratamiento con pegvisomant (PEG) con resto tumoral al inicio <1 cm; **Peg 2:** tratamiento con pegvisomant con resto tumoral al inicio >1 cm; **RT:** radioterapia; \*Si la RM está contraindicada.

## Control clínico y herramientas

Herramienta	Valoración	Periodicidad	Correlación
AcroQol	22 preguntas. 8 síntomas físicos, 14 aspectos psicológicos. Puntuación: 22-110. Menor puntaje, mayor impacto en la calidad de vida.	Al diagnóstico. 3-6 meses después de la cirugía. Con más frecuencia si activo.	No correlaciona bien con el control bioquímico.
SAGIT	Signos y síntomas: (0-4). Comorbilidades: (0-6). Nivel IGF-1: (0-4). Nivel GH: (0-3). Tumor: (0-5). Menor puntaje, mayor control.	Por validar	Por validar
ACRODAT	IGF-1: 1-3. Tumor: 1-3. Comorbilidades: 1-3. Signos y síntomas: 1-3. Qol: 1-3.	Por validar	Por validar

## Mortalidad y comorbilidades

Además de conseguir un buen control bioquímico y tumoral, otros objetivos del tratamiento de la acromegalia son la reducción de los síntomas, el tratamiento o mejoría de las comorbilidades y la reducción de la mortalidad precoz.



Para minimizar las comorbilidades específicas y normalizar el exceso de mortalidad es necesario conseguir que tanto el diagnóstico como el control bioquímico se alcancen precozmente. Alcanzar un buen control bioquímico es necesario (aunque no siempre es suficiente) para mejorar las comorbilidades que precisarán un tratamiento y seguimiento específico.

En el registro español de acromegalia publicado en el 2004, las principales causas de mortalidad fueron las cardiovasculares (39 %), oncológicas (24 %) y respiratorias (10 %). Sin embargo, en la actualidad la mortalidad oncológica ha superado a la cardiovascular. Se estima que es debido a que la mayor supervivencia de la acromegalia permite el desarrollo de cánceres no directamente relacionados con el exceso de GH/IGF-1. En la acromegalia la mortalidad global por cáncer no es superior a la del resto de la población.

Algunas comorbilidades mejoran tanto con el control bioquímico como con el empleo de determinados fármacos. El control bioquímico tanto quirúrgico como médico puede frenar las alteraciones a nivel cardíaco, tanto morfológicas como funcionales. Los ASS mejoran la miocardiopatía al reducir el grosor de la pared ventricular; reducen la frecuencia cardíaca y las arritmias, y mejoran la tolerancia al ejercicio.

No se ha demostrado una mayor incidencia de enfermedad coronaria en todos los estudios, por lo que no se recomienda un cribado específico de este aspecto. Si se detectan alteraciones en las pruebas de cribado de cardiopatía, el paciente debe ser referido al cardiólogo. Es aconsejable el estudio del sistema venoso periférico en pacientes con gigantismo. El control bioquímico, sin embargo, no consigue corregir las cifras de TA.

La normalización de GH e IGF-1 repercute positivamente en el control de la diabetes. Además, siempre que esta esté presente se debe optimizar el control glucémico. Los ASS de primera generación tienen un efecto neutro sobre el metabolismo de la glucosa y mejoran la dislipemia (reducción 61 % TG; reducción 31 % LDL). La pasireotida da lugar a efectos adversos hiperglucémicos en el 50-60 % de los casos, lo que debe tenerse en cuenta en personas con diabetes o riesgo de DM. En el caso de pacientes tratados con ASS y diabetes, la metformina, los inhibidores de DPPIV (DPPIV i) y los agonistas del receptor de GLP1 (GLP1-a) son los fármacos de 1.ª elección. Los inhibidores de SGLT2 son útiles por revertir la retención hidrosalina producida por la GH. El PEG mejora la sensibilidad a la insulina y se debería considerar su uso de forma preferente en pacientes diabéticos de difícil control.



## Frecuencia y seguimiento de las comorbilidades. Impacto del tratamiento

Comorbilidad	Frecuencia	Cribado cardiovascular	Seguimiento	Impacto tratamiento
HTA	40-50 %	Medida TA Holter TA	Cada 6 m/ cambio de tratamiento.	Sin efecto
Miocardiopatía	70-90 %	Ecocardiograma		
Valvulopatía	20 %	Ecocardio/RM		Efecto +
Arritmias	7-40 %	ECG/ Holter		Efecto +
Aterosclerosis	2,5-12 %	Doppler TSA/ Prueba de esfuerzo		Efecto +
<b>Metabólica</b>				
Diabetes <i>mellitus</i> / Alteraciones de la glucosa	16-56 %	Glucosa, HbA1c	Cada 6-12 meses.	Efecto + PEG. Neutro: ASS. Negativo: pasireotida.
Dislipemia (HTG)	63 %	Perfil lipídico		Efecto +
<b>Respiratoria</b>				
Alt. Tórax/ SAHS	27-80 %	Rx de tórax Test Epsworth EPS sintomáticos	Cada 6-12 meses	Efecto + ASS y PEG. No efecto 40 %.



Oncológica				
Pólipos colon CCR	12-26 % 4-5 %	Colonoscopia al diagnóstico (especialmente en mayores de 40-50 años)	Colonoscopia normal e IGF-1 N: 10 años Colonoscopia normal e IGF-1 elevado 5-10 años. Colonoscopia anormal 3-5 años	Efecto positivo.
Enf. tiroidea. Cáncer tiroides	25-70 % 3,1-7 %	Eco. tiroides si la palpación es +	Mismo que en la población general	Desconocido.

El SAHS (síndrome apnea-hipopnea del sueño), ya sea obstructiva o central, mejora con el empleo de ASS y de PEG. No obstante, persiste en el 40 % de los pacientes curados, y en ese caso deben remitirse al neumólogo para tratamiento específico, como el uso de dispositivos de presión positiva nocturnos.

Se recomienda tratamiento intensivo prequirúrgico 3-6 meses con ASS en pacientes con SAHS severo en el momento del diagnóstico para reducir el riesgo anestésico.

La incidencia de pólipos colónicos y la mortalidad por CCR está incrementada en la enfermedad activa y se debe intensificar el tratamiento para conseguir el control bioquímico cuando están presentes, así como la frecuencia de las colonoscopias si se detectan anomalías y en enfermedad no controlada.

Las alteraciones articulares son reversibles si el diagnóstico y el control se consiguen precozmente; los ASS reducen el grosor del cartílago articular y tanto ASS como PEG reducen la incidencia de fracturas vertebrales. En general, el control bioquímico reduce el riesgo de fracturas, pero también pueden aparecer en pacientes ya curados. La densitometría ósea (DEXA) no es muy valiosa para predecir el riesgo de fracturas en esta población. Quizá serían mejor otros métodos como el *Trabecular Bone Score* (TBS).

Se debe tratar a los pacientes con alto riesgo de fracturas, hipogonadismo no tratado e historia de fracturas previas. La elección del fármaco antirresortivo es empírica.

La evaluación de la presencia de comorbilidades debe llevarse a cabo de forma rutinaria y periódica, durante periodos prolongados, y exige optimizar



en control bioquímico. En algunos casos será necesaria la participación de otros especialistas.

Así mismo, la evaluación hormonal debe incluir el resto de las hormonas adenohipofisarias, con especial atención a las hormonas sexuales en mujeres en edad fértil y varones a cualquier edad, función adrenal y posible déficit de GH, sobre todo en aquellos pacientes que han recibido radioterapia, y tratar adecuadamente en caso necesario ya que además de afectar a la calidad de vida del paciente, influyen sobre la mortalidad.

**Tabla resumen seguimiento control bioquímico y comorbilidades**

Parámetros	Frecuencia
GH	Posquirúrgico-3-6-12 m
IGF-1	3-6-12 m. Cada 4 meses si hay cambio de tratamiento
Tamaño	3-6-12 m según tratamiento y resto tumoral
Tensión arterial	6 m/ cambio tratamiento anti-HTA
Electrocardiograma	Anual
Ecocardiograma	Anual
Test de Epsworth	Anual
Doppler EEII	Al diagnóstico*
Glucemia	6-12 m
HBA1c	6-12 m
FSH/LH/T/E/PRL T4L/ Cortisol	Inicio-posquirúrgico-anual tras RT.
AcroQoI/PASQ/SAGIT/ACRODAT	Anual (y si hay cambios de tratamiento).
DEXA	Si hay factores de riesgo de fracturas. Cada 2-3 años.
Radiografía CV	Diagnóstico y si hay clínica.
Colonoscopia	Cada 10 años (3-5 si hallazgos/ enfermedad no controlada)

\*Pacientes con gigantismo. **CV:** columna vertebral; **E:** estradiol; **RT:** radioterapia; **T:** testosterona.



## Bibliografía

1. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9): 552-561.
2. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5):297-305.
3. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2014; 99(11):3933-3951.
4. Córdido F, García Arnes JA, Marazuela Azpiroz M, Torres Vela E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(8)457.e1-457.e15.
5. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 pii: dgz096.



## 10 Esfera psicosocial del paciente con acromegalia

Alicia Santos Vives<sup>1</sup> y Raquel Ciriza Rapún<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER); <sup>2</sup>Presidenta de la Asociación Española de Afectados por Acromegalia. Paciente con acromegalia

La hipersecreción hormonal de GH e IGF-1 presente en la acromegalia provoca una serie de **cambios corporales** que pueden conllevar importantes repercusiones en la vida de los pacientes, sobre todo si el diagnóstico es tardío.

Estos cambios incluyen los que son **perceptibles externamente**, como el engrosamiento de partes acras, los cambios en los rasgos faciales (incluyendo la mandíbula, nariz, pómulos o separación entre dientes), o los cambios en el tono de voz), y otros que, aunque **menos perceptibles**, también pueden tener gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes: visceromegalia, hiperhidrosis, artralgias, bocio, irregularidades menstruales, dolores de cabeza, síndrome del túnel carpiano, alteraciones del campo visual, hipertensión, diabetes *mellitus* o astenia, entre otros. Aunque una parte de la sintomatología puede mejorar o incluso revertir tras el tratamiento, buena parte de las comorbilidades se mantienen tras la normalización hormonal.

El presente capítulo pretende revisar los diferentes aspectos relacionados con la acromegalia que pueden comportar una afectación emocional en los pacientes y mermar su calidad de vida. La primera parte del capítulo revisa de forma sistemática diferentes **aspectos que pueden influir en el bienestar emocional** de los pacientes y se encuentra dividida en apartados temáticos. La segunda parte incluye **percepciones de pacientes reales**, su vivencia más íntima y personal, gracias a los comentarios generales recogidos por la **Asociación Española de Afectados por Acromegalia** (AEAA) en estos últimos años y los resultados de una encuesta anónima realizada a pacientes con acromegalia.

### Calidad de vida

La calidad de vida hace referencia al **bienestar subjetivo** percibido por el paciente y se puede medir fácilmente en la práctica clínica utilizando distintos instrumentos. La tabla 1 recoge distintos instrumentos validados para el seguimiento clínico de los pacientes.



Los estudios indican que la **calidad de vida** de los pacientes que tienen o han tenido acromegalia es peor que la de personas sanas o pacientes con otros tumores hipofisarios. Estas alteraciones pueden presentarse no solo cuando la enfermedad está activa o no controlada, sino años después de la normalización hormonal. De todos modos, es importante recalcar que, aunque no llegue a ser óptima, la calidad de vida de los pacientes **tiende a mejorar tras el tratamiento**. Además, el tratamiento farmacológico mejora tanto las comorbilidades como la calidad de vida de los pacientes, incluso cuando no se logra una curación definitiva tras la cirugía.

Existen distintos **factores que pueden afectar** a la calidad de vida de los pacientes; uno de los más relevantes es el **estado de ánimo**, habitual en muchas otras poblaciones. Sin embargo, los mayores determinantes de la puntuación del cuestionario AcroQoL (específico para acromegalia) son el **tiempo de enfermedad**, la **edad avanzada**, el **sexo femenino** y la presencia de **dolor articular**. La calidad de vida también puede verse afectada por muchos otros factores, como el hecho de requerir administración de inyecciones frecuentes, el haberse sometido a radioterapia o el retraso en el diagnóstico. Por otro lado, los equipos multidisciplinares con experiencia en enfermedades hipofisarias (asociados a mayores tasas de éxito en el tratamiento de la enfermedad) podrían influenciar positivamente la calidad de vida de los pacientes.

Finalmente, hay que tener en cuenta que algunos pacientes presentan **déficit de hormona de crecimiento** tras el tratamiento, algo que también puede condicionar una baja calidad de vida. Se ha demostrado que los pacientes con niveles de GH/IGF-1 dentro de la normalidad tienen mejor calidad de vida que los pacientes con niveles en rangos bajos o altos. Además, la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento puede mejorar la calidad de vida en pacientes jóvenes, aunque esto no parece ocurrir en pacientes mayores.

**Figura 1.** Factores que influyen en la calidad de vida en acromegalia.



Adaptado de Crespo et al. 2017.



## Estado de ánimo

Las comorbilidades relacionadas con la acromegalia pueden conllevar alteraciones en el estado de ánimo. Es **habitual** que se presente **sintomatología depresiva** así como **rasgos ansiosos**, algo que podría afectar la adherencia al tratamiento y la relación médico-paciente.

A nivel de psicopatología, estudios preliminares han encontrado trastornos psiquiátricos (en su mayoría afectivos) en estos pacientes. Aunque la patología psiquiátrica es frecuente en las enfermedades crónicas, en los pacientes con acromegalia se ha hallado una mayor tasa de trastornos afectivos durante la vida, episodios depresivos, distimia y estrés psicológico. De todos modos, no queda claro si la causa está relacionada con las alteraciones hormonales o con las comorbilidades que conlleva la acromegalia.

El **retraso en el diagnóstico** también se ha **relacionado** con **sintomatología depresiva y ansiedad**. Por otro lado, la sintomatología ansiosa y depresiva se ha asociado a un peor rendimiento cognitivo, concretamente a nivel de memoria y de toma de decisiones.



## Adaptación a la enfermedad

La adaptación a la enfermedad y a los cambios que implica no es un proceso sencillo. Como en cualquier enfermedad crónica, los pacientes tendrán que realizar un **duelo** por la salud perdida, pasando por distintas fases que aquí resumimos:

- **Negación:** se intenta negar la realidad (algo que puede suceder en el momento del diagnóstico).
- **Ira:** aparece rabia y resentimiento, que se puede proyectar en el entorno.
- **Negociación:** en esta fase la persona puede adoptar compromisos y estrategias para mejorar su calidad de vida a pesar de la enfermedad.
- **Depresión:** aparece una intensa tristeza por las consecuencias de la enfermedad.
- **Aceptación:** algunos autores recomiendan renombrar esta fase en enfermedades crónicas como «Adaptación a la enfermedad». En esta fase el paciente logra adaptarse a la enfermedad como parte de la vida.



Hay que tener en cuenta que el proceso no será siempre lineal ni igual para todos los pacientes. De hecho, mientras se realiza el duelo incluso se puede volver a pasar más de una vez por alguna fase ya superada previamente.

Es importante recalcar también que la forma de gestionar la enfermedad y sus comorbilidades puede variar según el momento vital de la persona, sus estrategias, soporte del entorno, etc. Las reacciones al diagnóstico también pueden ser muy variadas; algunas personas que reciban la noticia por sorpresa pueden vivirlo con gran temor, mientras que aquellas que hayan convivido con el malestar durante largo tiempo pueden sentirse aliviadas por poder poner un nombre a lo que les pasa.

## Autoestima y autoimagen

Los **cambios físicos** asociados a la acromegalia pueden tener una importante repercusión en la **autoestima y autoimagen** de los pacientes. Los pacientes con acromegalia tienen una imagen corporal de sí mismos más negativa que los controles sanos. Curiosamente, la imagen corporal percibida no se asocia a los cambios físicos objetivos valorados por médicos expertos. Sin embargo, una peor imagen corporal correlaciona con mayor sintomatología depresiva. Cuando se analizan los datos del cuestionario AcroQoL, específico para acromegalia, la dimensión más afectada en la enfermedad activa es la apariencia física. El retraso en el diagnóstico también se ha asociado a malestar en relación a la imagen corporal. En este sentido, los pacientes pueden presentar importantes dificultades para mirarse en las fotos o aceptar su cuerpo.

## Esfera social

Dentro de las dimensiones del cuestionario AcroQoL, la **esfera social** (subescala de relaciones personales) **parece ser la menos afectada**. Sin embargo, una mayor duración de la enfermedad se ha asociado a peores puntuaciones en esta subescala, así como en la escala de aislamiento social del Nottingham Health Profile.

Aunque este ámbito no suele ser el más afectado, hay que tener en cuenta que algunos pacientes, debido a sus comorbilidades (dolor articular, fatiga o malestar con la propia imagen) pueden ver limitadas sus relaciones sociales.

## Sexualidad

La acromegalia se ha relacionado con **alteraciones en la función sexual**, tanto en hombres como en mujeres. En los hombres se ha reportado disfunción eréctil en un 42 % de los pacientes, particularmente en pacientes



hipertensos y con mayor duración del hábito tabáquico. Por otro lado, los datos de un estudio en mujeres indican que, al comparar la función sexual de pacientes con acromegalia con controles sanas, las pacientes obtienen peores puntuaciones en todas las dimensiones evaluadas: deseo, excitación, orgasmo y satisfacción. Cabe destacar que las pacientes en este estudio también presentaban mayores puntuaciones en depresión. De hecho, los análisis de correlación indicaron que la función sexual era peor cuanto mayor era el nivel de depresión, la edad y los niveles de IGF-1. De todas formas, los estudios sobre este tema son escasos y es necesario seguir investigando.

## Dolor

En comparación con otros pacientes hipofisarios, como aquellos con adenomas no funcionantes o prolactinomas, los pacientes con acromegalia presentan **mayor dolor**. Se ha notificado que un 72 % de los pacientes con acromegalia sufren un dolor generalizado en todo el cuerpo, considerándolo crónico el 25 % de los pacientes. En estos, el nivel de dolor neuropático estaba correlacionado positivamente con el nivel de depresión y negativamente con la calidad de vida.

**Tabla 1.** Posibles cuestionarios para utilizar en la práctica clínica.

	Cuestionarios
Calidad de vida - Específico para acromegalia - Específico para déficit de GH - Genéricos	AcroQoL <i>Adult Growth Hormone Deficiency Assessment</i> (QoL- AGHDA) <i>Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism</i> (QLS-H) <i>Nottingham Health Profile</i> (NHP) EuroQoL Short Form-36 (SF-36) <i>Psychological General Well Being Scale</i> (PGWBS)
Estado de ánimo	Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) Cuestionario de Depresión de Beck II (BDI-II) Cuestionario de Ansiedad de Beck (BAI) Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)
Autoestima	Escala de autoestima de Rosemberg Autoconcepto Forma 5 (AF-5)
Dolor	Cuestionario de Dolor español Cuestionario del Dolor McGill
Sexualidad	Índice internacional de función eréctil (IIEF-5) Índice de función sexual femenina (FSFI)



## Cómo se sienten los pacientes con acromegalia, perspectivas desde la Asociación Española de Afectados por Acromegalia

La verdadera acromegalia, la que vive y siente el paciente, empieza mucho antes de escuchar por primera vez ese nombre peculiar. El camino hacia el diagnóstico, a diferencia de lo que sucede en muchas otras patologías, es lento, largo e incierto. Cuando le preguntas a un paciente con acromegalia qué sintió antes de conocer su diagnóstico, las palabras que más se repiten son **miedo, angustia, incertidumbre e incomprensión**.

Es muy frecuente el **peregrinaje** por distintos profesionales sanitarios, refiriendo durante años síntomas que no mejoran, sin llegar a saber el porqué. No menos frecuentes son los testimonios de pacientes que explican que, al no encontrar la causa de todos esos malestares, más de una vez se sugiere por parte del profesional médico que pueda haber un trastorno del estado de ánimo. Sin duda, puede haberlo, pero en muchos casos será una consecuencia del desánimo, desasosiego y frustración que supone encontrarse mal y no saber a qué se debe.



El momento del diagnóstico, dependiendo del **camino** recorrido hasta él y de la capacidad de asimilación del paciente, se acompaña de sensaciones diversas: miedo, rabia, aturdimiento, pánico, preocupación, desconocimiento, alivio por saber qué es lo que pasa, sentir que es el principio de la solución... Estas son algunas de las sensaciones que los pacientes comparten con nosotros en la **Asociación Española de Afectados por Acromegalia (AEAA)**.

La verdadera acromegalia, esa que acompaña al paciente, va mucho más allá del control analítico y tumoral. Una vez diagnosticada, la principal preocupación de los pacientes suele ser el control de la enfermedad; pero cuando se consigue el control clínico, aún tienen preocupaciones muy importantes y aspectos que condicionan su modo de vida y sobre los que se puede actuar. Las palabras de los pacientes se pueden resumir en una frase: «*La acromegalia no solo altera las hormonas y cambia los rasgos físicos, sino que afecta a nivel personal*».

Un alto porcentaje de pacientes, de un modo u otro, convivirá para siempre con la enfermedad. Bien porque no esté curado y se convierta en un paciente crónico, con tratamiento y controles de por vida; bien porque a pesar de estar curado, persistan algunas comorbilidades que no hayan podido revertirse. En ambos casos la acromegalia formará parte de su vida.





Los **cambios** externos, que transforman partes muy visibles del cuerpo, repercuten negativamente en la percepción que el paciente tiene de su físico, siendo una de las consecuencias que más impacto psicológico y social le supone. Es difícil llegar a saber en qué medida afecta, puesto que no siempre se verbaliza, pero sin duda en

los pacientes que lo expresan abiertamente resulta impactante escuchar e interiorizar sus mensajes: «*No me gusta mi cara. Procuero no mirarme mucho al espejo ni hacerme fotografías*», «*Ya era una persona tímida y ahora más*», «*No quiero salir con ningún hombre porque me considero fea*», «*Creo que mi vida habría sido totalmente distinta sin la enfermedad*», «*Me ha afectado mucho, aunque en la actualidad me he aceptado, o resignado quizás*».

Es evidente que afecta de manera importante a la percepción de uno mismo, a sus relaciones sociales, afectivas y de pareja. Los pacientes se sienten a veces acomplejados y eso hace que, en algunos casos, modifiquen sus hábitos de comportamiento.

Cabe decir también que muchos pacientes adquieren la capacidad de adaptarse a los cambios y aceptarlos, y no solo eso, sino que saben afrontar la adversidad de forma constructiva, transformándola en un estímulo, que les mueve a ayudar a otras personas con su misma enfermedad. La **resiliencia** es una cualidad que define a muchos pacientes con acromegalia. Según nuestra experiencia en la AEAA y los comentarios recibidos durante más de diez años de andadura, es clave poder compartir con otros pacientes y profesionales nuestras inquietudes y soluciones, sentir que no estamos solos. Ese es el verdadero sentido y motor de nuestro proyecto como asociación.

La afectación psicológica y de la esfera social es un aspecto al que en la consulta del médico, habitualmente, no se le da la suficiente importancia y consideramos que debería tratarse al mismo nivel que el resto de síntomas y comorbilidades asociadas. Para eso, puede ser muy útil que la actitud del médico en la consulta sea proactiva, generando un clima de comunicación fluida donde el paciente se sienta cómodo para hablar sobre su **autoestima, autoimagen, estado de ánimo...**

Lo que más suele valorar el paciente de los médicos que manejan su enfermedad es el **conocimiento** de la misma, la información que le ofrecen, así como su capacidad de escucha y comunicación, ayudándole a resolver sus dudas e inquietudes. También la posibilidad de acceso a **equipos multidisciplinares** expertos en acromegalia.



Igual que cada persona afronta una misma situación en la vida de maneras diferentes, el proceso de aceptación de la enfermedad es individual y puede condicionar su adaptación y convivencia con la misma, es decir, su calidad de vida.

La búsqueda y gestión de la **información** sobre la patología y su manejo es también un comportamiento muy variable, donde encontramos perfiles distintos de pacientes. Esta actitud también puede cambiar con el tiempo, dependiendo del momento vital en que se encuentre la persona. Hay pacientes que, una vez conocen el diagnóstico, prefieren no tener información.

Otro grupo de pacientes necesita saber más y mejor, estar informados de todo lo que tenga que ver con su enfermedad y con su situación concreta. Son personas a las que la información, sea más o menos positiva, ayuda a manejar mejor la situación actual y futura.

Desde la AEAA siempre abogamos por contar con información suficiente, contrastada y de rigor para manejar la enfermedad. A veces, cuando el propio paciente no está receptivo o preparado para recibirla, es de vital ayuda que su entorno cercano la tenga. En realidad, siempre es fundamental que las personas de confianza estén bien informadas y le acompañen en todo el recorrido.



Al tratarse de una enfermedad rara, que a *priori* poca gente conoce, casi siempre el paciente, al irse informando, es más conocedor de ella que su propio entorno. Hacer partícipes de la situación a los de alrededor, que entiendan en qué consisten los síntomas, los tratamientos y sus efectos, es decir, que conozcan a fondo cómo puede afectar la acromegalia al paciente, hará que este se sienta mucho más arropado.

Lo más raro en la acromegalia no es su prevalencia, ni siquiera el nombre que, para quien lo escucha por primera vez, resulta realmente extraño, si no que el diagnóstico llegue en el caso de muchos pacientes muchos años después de notar los primeros síntomas y que incluso, en algunos casos, nunca llegue, a pesar del conocimiento científico e información suficiente para sospecharla y medios para tratarla. Resulta paradójico y es ahí donde todos: pacientes, sociedad, asociaciones, sanitarios, médicos en general y endocrinólogos en particular, tenemos que seguir trabajando sin descanso.



Tenemos la llave que abre la caja del diagnóstico precoz: se llama «**conocimiento, investigación, difusión, actuación e implicación**». Cada endocrinólogo es una pieza clave de este puzle y si al acabar de leer este capítulo se le despertara al lector el gusanillo de conocer y acercarse a los pacientes con acromegalia, sería un paso más para que algún día todos ellos puedan estar diagnosticados y tengan una excelente calidad de vida porque el diagnóstico temprano se lo permitió.

## **Agradecimientos**

Este capítulo ha sido posible gracias a la aportación de las experiencias personales de los pacientes, por lo que es esencial expresar un sincero agradecimiento a los participantes en la encuesta anónima realizada por la Asociación Española de Afectados por Acromegalia (AEAA) y a todos aquellos pacientes que han compartido sus vivencias con las autoras.



## Bibliografía

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006; 355(24):2558-73.
2. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5369-76.
3. Postma MR, Netea-Maier RT, van den Berg G, et al. Quality of life is impaired in association with the need for prolonged postoperative therapy by somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(4):585-92.
4. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Sintonen H, et al. Quality of life in treated patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3891-6.
5. Siegel S, Streetz-van der Werf C, Schott JS, Nolte K, Karges W, Kreitschmann-Andermahr I. Diagnostic delay is associated with psychosocial impairment in acromegaly. *Pituitary.* 2013;16(4):507-14.
6. Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, Wass JA; UK National Acromegaly Register Study Group (UKAR-2). Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(1):136-42.
7. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, et al. Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):691-701.
8. Bobrov A, Starostina E, Dreval A, Alexandrova M. Psychopathology in patients with acromegaly. *European Psychiatry.* 2014;29:1.
9. Crespo I, Webb S. Health-Related Quality of life and Behaviour in patients with both Pituitary and Hypothalamic Diseases. En: Donald W Pfaff y Marian Joëls, editores. *Hormones, brain and behaviour.* Tercera edición. Canada: Elsevier; 2017. p. 343-354.
10. Webb SM, Badia X, Surinach NL; Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(2):269-77.



## 11.1 Acromegalia durante la gestación

**Isabel Pavón de Paz**

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario de Getafe. Madrid

La gestación en mujeres acromegálicas ha dejado de ser algo excepcional debido a los avances tanto en el tratamiento de la enfermedad como en las técnicas de fertilización.

### Mecanismos de infertilidad que se deben considerar en mujeres acromegálicas

- Destrucción frente a compresión de las células gonadotropas
  - Por el propio tumor
  - Como resultado del tratamiento: cirugía o radioterapia (RT)
- Hiperprolactinemia
  - Por hipersecreción (tumores mixtos)
  - Por compresión del tallo hipofisario
- Coexistencia del síndrome de ovario poliquístico
- Efecto directo de GH e IGF-1 sobre GnRH hipotalámico



## GH E IGF-1 durante la gestación normal y durante la gestación en la mujer con acromegalia

### Durante la gestación normal

- El ambiente estrogénico induce un estado de resistencia relativa a la GH que hace que **durante el primer trimestre** los niveles de IGF-1 disminuyan aproximadamente un 30 %.
- **A partir de la 8.ª semana** se produce un aumento progresivo de la GH placentaria que consigue superar la resistencia hepática a GH y comienza a aumentar la IGF-1. Como consecuencia de la autorregulación negativa los niveles de GH hipofisaria comienzan a declinar.
- **Durante el tercer trimestre**, la GH placentaria e IGF-1 siguen aumentando con la finalidad de favorecer el crecimiento fetoplacentario (acromegalia gestacional) y la GH hipofisaria se suprime casi completamente, de tal forma que la GH placentaria alcanza su máximo entre la 30 y la 37 semana y la IGF-1 dobla sus niveles habituales.

**EN LA MUJER CON ACROMEGALIA** la secreción de GH por el adenoma es autónoma y se mantiene estable.

- Sería esperable una **mejoría clínica durante la primera mitad del embarazo** debido a la resistencia hepática por los estrógenos.
- **Según avanza la gestación**, los niveles de IGF-1 dependen de la interacción entre GH hipofisaria, GH placentaria y el hiperestrogenismo progresivo (resistencia a GH). Como consecuencia, **la actividad clínica de la acromegalia puede mejorar, mantenerse estable o empeorar.**

**NOTA:** los métodos habituales de medida de GH no distinguen entre GH hipofisaria y placentaria (reactividad cruzada), aunque existen ensayos específicos.



## Diagnóstico de acromegalia durante la gestación

- Los **rangos de referencia de GH e IGF-1 no son aplicables durante el embarazo** (en general debe posponerse el diagnóstico hasta el puerperio).
- Una IGF-1 claramente aumentada en la primera mitad de la gestación es sugestiva de acromegalia y una GH hipofisaria  $>1$  mg/l en el tercer trimestre (medida por un ensayo altamente específico) es indicativa de acromegalia.

## Planear la gestación

- Deben tenerse en cuenta los posibles efectos deletéreos de la acromegalia y su tratamiento sobre la fertilidad (intentar que ocurra en un **momento de estabilidad** y buen control de la enfermedad).
- **Valorar la criopreservación de ovocitos.**
- Es aconsejable disponer de una resonancia magnética (RM) hipofisaria y una valoración oftalmológica previa.
- Se recomienda **tratamiento quirúrgico**, incluso si no se espera que sea curativo, para minimizar problemas por un posible crecimiento tumoral.
- Es recomendable discontinuar los ASS de acción prolongada, octeotrida LAR, lanreotida (Autogel) o pasireotida; y pegvisomant entre 4-8 semanas antes del intento de gestación, utilizando, si es necesario, octeotrida de corta duración. Los agonistas de la dopamina pueden mantenerse hasta la confirmación de embarazo.



## Una vez confirmado el embarazo

- **Suspender todos los fármacos.**
- Realizar una **campimetría**, repitiéndola trimestralmente si se trata de un macroadenoma.
- Se recomienda un seguimiento clínico con **monitorización estrecha** de la TA, la glucemia, la aparición de cefalea (pautando analgesia segura en caso necesario) o de sintomatología visual o relacionada con efecto masa.
- **La RM hipofisaria sin gadolinio** (a partir del primer trimestre). Se realizará solo si aparece cefalea intensa, sin respuesta a analgesia y/o alteración visual.

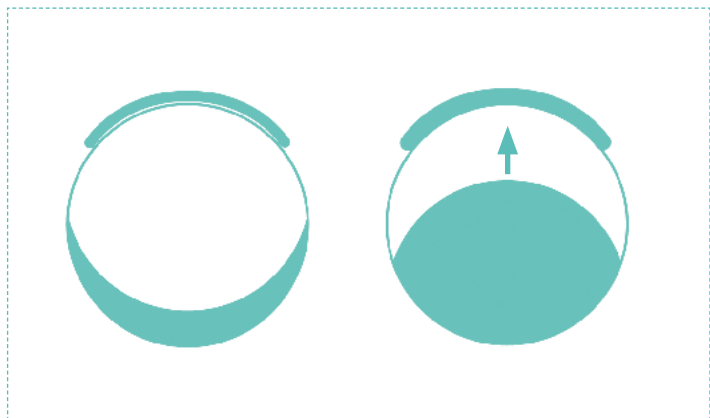
**NOTA:** no resulta de utilidad hacer determinaciones de GH e IGF-1.

## Efectos del embarazo sobre la hipófisis y el tumor hipofisario

- **En situaciones normales** el tamaño de la hipófisis aumenta durante la gestación (hiperplasia e hipertrofia de las células lactotropas), sobre todo en sentido craneocaudal (**figura 1**).
- La mayor parte de **las mujeres con acromegalia tienen un macroadenoma** y el propio aumento de tamaño fisiológico de la hipófisis puede ser responsable de la aparición de clínica compresiva.
- En aproximadamente el 22 % de los casos se objetiva aumento de tamaño del adenoma, generalmente **debido a la suspensión del tratamiento previo**.
- La aparición de clínica visual es poco frecuente, pero no es raro que las pacientes presenten cefalea.
- La **apoplejía hipofisaria** en mujeres con adenomas somatotropos es muy rara.



**Figura 1.** Esquema del aumento de volumen de la hipófisis durante la gestación.



## Manejo del crecimiento sintomático hipofisario/tumoral

**TRATAMIENTO MÉDICO:** es la primera opción. Los agonistas de dopamina y los ASS cruzan la barrera placentaria, pero con ninguno se han descrito efectos secundarios mayores sobre el feto.



- **Los agonistas de la dopamina**, por su acción sobre el aumento de volumen hipofisario, debido a la hiperplasia de lactotropas, pueden mejorar la compresión quiasmática, pero son poco eficaces si existe crecimiento tumoral (salvo tumores mixtos secretores de GH y PRL). Su principal ventaja es que existe suficiente experiencia en uso durante el embarazo (fundamentalmente con bromocriptina). El uso de bromocriptina o cabergolina no se asocia a malformaciones fetales ni alteraciones del desarrollo postnatal, aunque se han descrito algunos casos de asociación a macrosomía.
- **Los ASS** resultan útiles en el control del crecimiento tumoral, la cefalea y otros síntomas relacionados con efecto masa. No inhiben la GH placentaria (en la placenta predominan los receptores SS4). No hay descritos casos de malformación fetal o alteraciones del desarrollo postnatal, pero hay poca experiencia de uso (aproximadamente se han comunicado 90 casos) algo mayor con **octeotrida** (Clase B) que con **lanreotida** (Clase C). Solo hay un caso en la literatura de embarazo durante el tratamiento con **pasireotida**, en una mujer con abortos de repetición previos que terminó en aborto espontáneo. Se han descrito cambios hemodinámicos reversibles en la arteria uterina tras la administración de octeotrida de acción corta, no habiéndose podido establecer causalidad con algún caso descrito de microsomía. En caso de uso de ASS durante la gestación se debe monitorizar el crecimiento fetal.
- El número de embarazos con exposición materna a **pegvisomant** es muy pequeño (Clase C). Los datos provienen fundamentalmente del ACROSTUDY y no sugieren efectos adversos (tampoco en los pocos casos descritos de exposición paterna), aunque no se debe recomendar su uso.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:** debe reservarse para los pocos casos de crecimiento sintomático del tumor, con afectación visual y sin respuesta a ASS. Esta situación ocurre principalmente en mujeres con macroadenomas que no fueron intervenidas quirúrgicamente antes de la gestación.

- Las **craneotomías** se asocian con alta morbimortalidad materno-fetal.
- La **cirugía transesfenoidal se recomienda en el segundo trimestre**. Durante el primer trimestre existe un alto riesgo de aborto (probablemente por efecto de la anestesia). Si la indicación de cirugía se establece en el tercer trimestre debe considerarse la inducción previa del parto.

La RT está **contraindicada** durante la gestación.



## Comorbilidades maternas y consecuencias sobre el feto

- La incidencia de **diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y preeclampsia** en gestantes con acromegalia está solo ligeramente aumentada y se ha relacionado con un mal control de la enfermedad previo al embarazo.
- Los **niños nacidos de madre con acromegalia** son, generalmente, normales. Existe tendencia a la macrosomía si la madre presenta DM, y a la microsomía si presenta HTA.

## Parto, posparto y lactancia

- No hay indicación específica de **parto** vaginal o cesárea.
- Se recomienda la **reevaluación** a los 3-6 meses del parto o antes si hay clínica.
- No se contraindica la **lactancia** si no ha habido complicaciones durante el embarazo.
- Experiencia muy limitada sobre el **uso de fármacos durante la lactancia**:
  - Los **agonistas de la dopamina** inhiben la lactancia
  - Los **ASS se excretan por la leche**, aunque probablemente su absorción en el intestino del bebé no sea relevante
  - **Pegvisomant pudiera ser seguro** dado que su presencia en la leche y su absorción por vía oral son mínimas.



## Bibliografía

1. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(1): R1–12.
2. Muhammad A, Neggers SJ, van der Lely AJ. Pregnancy and acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):179–84.
3. Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, Hannon MJ, Dineen R, Khattak A, et al. Pregnancy in acromegaly is safe and is associated with improvements in IGF-1 concentrations. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4): K21–9.
4. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, Medvedovsky V, Akirov A, Duarte FH, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88(6):896–907.
5. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(2):85-96.



## 11.2 Gigantismo hipofisario. Acromegalia con silla turca vacía. Acromegalia ectópica

**Alberto Fernández Martínez**

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

### Gigantismo hipofisario

**Definición:** velocidad de crecimiento y/o talla final mayor de dos desviaciones estándar (DE) sobre la media poblacional del mismo sexo y edad del paciente, asociado a niveles elevados de GH/IGF-1 por adenoma hipofisario. La actividad secretora del adenoma se inicia antes del cierre de las placas epifisarias. Trastorno poco frecuente: 1/10 millones de niños tiene adenoma hipofisario, y de ellos 1-10 % secreta GH.

#### Diagnóstico diferencial del gigantismo

- Talla alta idiopática
  - › Causas fisiológicas de talla elevada (la mayoría)
    - Talla alta constitucional, familiar o esporádica
  - › Causas patológicas
    - TumORALES: tumores secretores de IGF-2
    - Gigantismo hipofisario debido a adenoma secretor de GH
    - Otras causas endocrinas
      - Pubertad precoz
      - Hipertiroidismo
      - Hipogonadismo (déficit de aromatasa)
      - Deficiencia familiar de glucocorticoides
    - Patología cromosómica
      - Klinefelter
      - 47,XXX
      - 47,YYY
    - Obesidad infantil
    - Causas metabólicas: homocistinuria
    - Síndromes de sobrecrecimiento



- 1 Beckwith-Wiedemann: macrosomía, macroglosia, crecimiento lateralizado, hipoglucemia, malformaciones cardíacas y tumores renales, labio leporino
- 2 Marfan: dilatación aórtica, dolicoostenomelia, talla grande, hiperlaxitud articular, miopía axial
- 3 X-frágil: discapacidad intelectual, otitis recurrentes, hiperlaxitud
- 4 Weaver: talla alta, hipertelorismo, retrognatia, discapacidad intelectual
- 5 Simpson-Golabi-Behmel: sobrecrecimiento prenatal, macroglosia, visceromegalia, malformaciones genitourinarias
- 6 Sotos: macrosomía y talla alta, macrocefalia, dismorfia facial, retraso desarrollo intelectual y epilepsia

### Presentación clínica y comorbilidades al diagnóstico

- Crecimiento acelerado (75 %) si el exceso de GH se inició antes del cierre de epífisis postpuberal
- Rasgos faciales acromegálicos y engrosamiento de partes acras (93 %)
- Diaforesis 40-80 %
- Retraso puberal 29 %: empeora pronóstico de talla por retraso en el cierre de epífisis, el control de eje gonadal contribuye al 50 % de incremento de talla en la pubertad
- Apetito aumentado en 33 %
- Cefalea 60-70 %
- Defectos visuales (12-40 %)
- Complicaciones cardíacas 36 %: hipertrofia del ventrículo izquierdo 21 %, disfunción diastólica 10 %
- Apnea del sueño 10-40 %
- Hipertensión arterial 10-40 %
- Hiperglucemia (diabetes o prediabetes): 10-30 %
- Preguntar por historia familiar de adenomas hipofisarios o rasgos de síndromes hereditarios



## Estudio hormonal

- IGF-1: rangos de referencia por edad y estadio puberal de Tanner
- Hipersecreción de prolactina hasta en 50 %
- Sobrecarga oral de glucosa (SOG): 1,75 g/kg hasta 75 g de glucosa

## Características de sujetos con gigantismo hipofisario y acromegalia:

Características	Gigantismo hipofisario (n=208) Rostomyan L et al. 2015	Acromegalia (n=3173) Petrossians P et al. 2017
Sexo	78 % varones	54,5 % mujeres
Edad al diagnóstico (mediana, años)	21	45,2
Retraso diagnóstico (mediana, años)	5,3	9,0
Máximo tamaño tumoral	22 mm	15,0 mm
Macroadenoma (%)	84,3	71,8
Invasividad al diagnóstico (%)	54,5	47,6
Cosecreción de pro- lactina (%)	34 %, más células tumora- les mamosomatotropas	10 %

## Diagnóstico genético del gigantismo

En el 46 % de los casos de gigantismo existe un síndrome genético asociado. Sin embargo, en la acromegalia solo en el 5 %. Las causas más frecuentes incluyen:

- AIP 29 %
- X-LAG 10 %
- Síndrome de McCune-Albright 5 %
- Complejo de Carney 1 %
- MEN1 1 %



## Características de los síndromes genéticos asociados al gigantismo

Síndrome	Clínica	Patrón de herencia	Edad de inicio, frecuencia por sexos	Frecuencia de acromegalia/gigantismo	Prevalencia en acromegalia/gigantismo (%)
Adenoma hipofisario familiar aislado (FIPA)	Adenoma hipofisario secretor de GH (en familiares puede ser otro adenoma hipofisario)	Gen AIP: aut. dom. con penetrancia 20 % o esporádico	Infancia, adolescencia o adultos jóvenes. En gigantismo casi todos varones	Adenomas secretores de GH son los adenomas más frecuentes en esta población	50 % en FIPA homogéneo, 4 % de acromegalia aparentemente esporádica
Acrogigantismo ligado al X (X-LAG)	Gigantismo y complicaciones de exceso de GH	Microduplicación Xq26.3 (gen GPR101): Ligado al X o esporádico	Antes de 2 años de edad, 76,7 % mujeres	Desconocido	0,4-4 % de acromegalia, 10 % de gigantismo, 80 % de gigantismo prepuberal
McCune-Albright	Pubertad precoz, manchas café con leche, displasia fibrosa ósea, endocrinopatías múltiples	Mutación postcigótica con mosaïcismo en el gen GNAS de forma esporádica en el 40 % de pacientes con el síndrome	Síndrome presenta en infancia temprana, acromegalia 20-30 años	25 %, cribaje anual de IGF-1 desde el diagnóstico	
MEN1	Adenomas hipofisarios, tumores neuroendocrinos pancreáticos y adenomas paratiroides	Gen MEN1: aut. dom. o esporádico en 1,2 % de pacientes con acromegalia o gigantismo	Edad más temprana publicada 5 años, pero suele aparecer a los 40 años	10 %, cribaje anual desde los 5 años	
Complejo de Carney	Múltiples tumores endocrinos, lentiginosis, mixomas cardíacos y tumores neurales	Aut. dom. o esporádico	20-40 años	15 %, cribaje anual desde la pubertad	
Neoplasia endocrina múltiple tipo 4	Adenomas hipofisarios, hiperparatiroidismo y tumores neuroendocrinos	Aut. dom. o esporádico	Desconocido	Desconocido	



## Tratamiento de pacientes con gigantismo

A menudo multimodal, combinando cirugía transesfenoidal, fármacos y radioterapia.

- Cirugía: el 26 % obtiene control hormonal con la primera cirugía por seno esfenoidal aún no neumatizado en la infancia, tumores más grandes e invasivos en gigantismo, displasia ósea en Mc-Cune Albright, etc. La experiencia quirúrgica en hipófisis optimiza resultados
- Fármacos: menos estudiados en niños, el uso está fuera de ficha técnica
  - Menor respuesta a ASS
  - Buen control con tratamiento con pegvisomant, aislado o asociado a ASS
- Radioterapia (RT): se consigue control hormonal y tumoral en 43 % de casos de gigantismo a los 5-20 años de la RT, opción con fallo de cirugía y/o fármacos. Contraindicada en McCune-Albright por riesgo de sarcoma.
- Sustitución de hipogonadismo: mejora el pronóstico de talla. Iniciar terapia hormonal cuando corresponda para el desarrollo puberal fisiológico.

## Acromegalia con silla turca vacía

**Definición:** la silla turca vacía (STV) es una imagen radiológica de aplastamiento de la glándula hipofisaria con una silla turca rellena de líquido cefalorraquídeo (LCR). Se produce por herniación intraselar del espacio subaracnoideo debido a diferentes situaciones fisiopatológicas.



## Diagnóstico diferencial

- Adenoma hipofisario somatotropo con crecimiento caudal: más crecimiento caudal en adenomas somatotropos que en otros adenomas hipofisarios (74,8 % vs. 47,3 %), aumenta el riesgo de STV. La acromegalia con STV comporta más posibilidades de fístula de LCR en la cirugía hipofisaria (58,3 % vs 25,8 %).
- Microadenoma no visible en resonancia magnética (RM) 1,5 Tesla (T)
  - Puede asociarse a micromegalia (IGF-1 elevada con GH mínimo de <1 ng/ml): acromegalia con menor tamaño de adenoma y menor elevación de IGF-1 pero igual repercusión clínica y tasa de curación quirúrgica que la acromegalia con microadenoma visible, valor mínimo de GH >1 ng/ml e IGF-1 elevada. Un valor mínimo de GH en SOG <1 ng/ml aislado no excluye acromegalia.
  - Procedimiento para adenoma no visible en RM: neurorradiólogo con experiencia en patología selar, imágenes en T1 con y sin contraste y en T2 para detectar microadenoma, valorar RM 3T.
  - Tratamiento de acromegalia con tumor no visible: respuesta hormonal a cirugía similar a microadenoma visible, mayor control bioquímico y tumoral con ASS. Si presentase cefalea incapacitante sin tumor visible y acromegalia, los agonistas dopaminérgicos pueden exacerbarla.
- Adenoma ectópico en el clivus o suelo esfenoidal: revisión de imágenes por un neurorradiólogo experto.
- Apoplejía de adenoma somatotropo: poco frecuente, se puede observar expansión y erosión de la silla turca, hipopituitarismo frecuente.
- Acromegalia ectópica: <1 % de casos, por secreción ectópica de GHRH por tumores extraselares.

## Acromegalia ectópica

98 casos publicados, secreción ectópica de GHRH o rara vez GH por diversos tumores, sobre todo neuroendocrinos (TNE).



## Etiología

- TNE pulmonares (51,5 %)
- TNE pancreáticos (34,3 %)
- Tracto gastrointestinal (7 %)
- Tumores tímicos
- Feocromocitoma o paraganglioma
- Carcinoma quístico adenoide en pulmón

## Características de la acromegalia ectópica

- 2/3 mujeres, edad media al diagnóstico 41 años, retraso diagnóstico 4-12 años
- Imagen silla turca: hiperplasia hipofisaria en 46 %, adenoma en 30 %, STV 2 %, RM normal en 20 %
- 31 % ha recibido cirugía hipofisaria
- Tumores causales detectados en TC/RM:
  - Tamaño medio 6,3 +/- 4,0 cm, afectación ganglionar o metastásica al diagnóstico en el 40-50 %
  - Octreoscan® positivo en 19/21 casos publicados

## Estudio hormonal

- GH tras SOG e IGF-1 similares a acromegalia por adenoma hipofisario
- Medición de GHRH: indetectable en acromegalia hipofisaria (<30 ng/l), elevada x10-1000 veces en ectópica, con nivel mediano 860 ng/l (100-145 000), valor predictivo positivo óptimo con GHRH >250 ng/l

## Patología asociada

MEN1 en 24 % de casos publicados

## Anatomía patológica

Los tumores causantes suelen expresar GHRH en inmunohistoquímica, pero ni todos los tumores causantes de acromegalia ectópica expresan GHRH ni todos los tumores que expresan GHRH causan acromegalia ectópica. Suele haber expresión de otros marcadores de tumores neuroendocrinos, como cromogranina A o sinaptofisina.



## Tratamiento

- Cirugía del tumor primario. Si la extirpación es completa se consigue la normalización hormonal
- ASS para control hormonal y estabilización tumoral

## Evolución

Supervivencia a los 5 años del 85 %, curación en un 44 %, mejoría hormonal y tumoral en el 31 % y muerte en el 10 % de casos.



## Bibliografía

1. Lodish MB, Trivellin G, Stratakis CA. Pituitary gigantism: update on molecular biology and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(1):72-80.
2. Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF. The causes and consequences of pituitary gigantism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(12):705-20.
3. Marques P, Korbonits M. Pseudoacromegaly. *Front Neuroendocrinol.* 2019;52:113-43.
4. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq A-L, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(5):745-57.
5. Petrossians P, Daly AF, Nachev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):505-18.
6. Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* 2016;30-31:37-41.
7. Sasagawa Y, Hayashi Y, Tachibana O, Oishi M, Fukui I, Iizuka H, et al. Clinical characteristics of acromegalic patients with empty sella and their outcomes following transsphenoidal surgery. *Pituitary.* 2017;20(4):403-8.
8. Espinosa de Los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Gonzalez B, Mendoza V, Mercado M. Prevalence, Clinical and Biochemical Spectrum, and Treatment Outcome of Acromegaly With Normal Basal GH at Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3919-24.
9. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Weber Carneiro R, Maubach JM, Harbeck B, Brabant G. Headache and pituitary disease: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(6):760-9.
10. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine.* 2013;43(2):293-302.



© 2020 EdikaMed, S.L.  
Rambla del Celler, 117-119  
08172 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

ISBN: 978-84-7877-970-3  
Impreso por: CGA  
Depósito legal: B 1406-2020

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a EdikaMed S.L., o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.





Con la colaboración de

