

AACE Guidelines

Dr. Nery Edgardo Ruiz pimentel
Endocrinòlogo

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS
MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACROMEGALY—2011 UPDATE**

*Laurence Katznelson, MD; John L. D. Atkinson, MD;
David M. Cook, MD, FACE; Shereen Z. Ezzat, MD, FRCPC;
Amir H. Hamrahan, MD, FACE; Karen K. Miller, MD*

Table 2
Grade-Recommendation Protocol
Adopted by the American Association of Clinical Endocrinologists^a

Grade	Description	Recommendation
A	≥1 conclusive level 1 publications demonstrating benefit >> risk	Action recommended for indications reflected by the published reports Action based on strong evidence Action can be used with other conventional therapy or as “ first-line ” therapy
B	No conclusive level 1 publication ≥1 conclusive level 2 publications demonstrating benefit >> risk	Action recommended for indications reflected by the published reports <i>If the patient refuses or fails to respond to conventional therapy; must monitor for adverse effects, if any</i> Action based on intermediate evidence Can be recommended as “ second-line ” therapy
C	No conclusive level 1 or 2 publication ≥1 conclusive level 3 publications demonstrating benefit >> risk <i>or</i> No risk at all and no benefit at all	Action recommended for indications reflected by the published reports <i>If the patient refuses or fails to respond to conventional therapy, provided there are no significant adverse effects; “no objection” to recommending their use</i> <i>or</i> “ No objection ” to continuing their use Action based on weak evidence
D	No conclusive level 1, 2, or 3 publication demonstrating benefit >> risk Conclusive level 1, 2, or 3 publications demonstrating risk >> benefit	Not recommended Patient is advised to discontinue use Action not based on any evidence

^a The final recommendation grades are determined by the primary writers by consensus based on (1) “best evidence” ratings and (2) subjective factors (see text section 3 on Transparency).

Table 1
Levels of Scientific Substantiation in Evidence-Based Medicine^a

Level	Description	Comments
1	Prospective, randomized, controlled trials—large	Data are derived from a substantial number of trials, with adequate power involving a substantial number of outcome data subjects Large meta-analyses using raw or pooled data or incorporating quality ratings Well-controlled trial at one or more centers Consistent pattern of findings in the population for which the recommendation is made (generalizable data) Compelling nonexperimental, clinically obvious evidence (for example, use of insulin in diabetic ketoacidosis); “all-or-none” indication
2	Prospective with or without randomization—limited body of outcome data	Few number of trials, small population sizes in trials Well-conducted single-arm prospective cohort study Meta-analyses are limited but are well conducted Inconsistent findings or results not representative for the target population Well-conducted case-controlled study
3	Other experimental outcome data and nonexperimental data	Nonrandomized, controlled trials Uncontrolled or poorly controlled trials Any randomized clinical trial with 1 or more major or 3 or more minor methodologic flaws Retrospective or observational data Case reports or case series Conflicting data with weight of evidence unable to support a final recommendation
4	Expert opinion	Inadequate data for inclusion in above necessitate an expert panel’s synthesis of the literature and a consensus Experience-based Theory-driven

^a Levels 1-3 represent a given level of scientific substantiation or proof. Level 4 represents unproven claims. It is the “best evidence” based on individual ratings of clinical reports that contributes to a final grade recommendation.

Características de presentación y abordaje de las comorbilidades

- ◎ R1
- ◎ Los pacientes deberán ser interrogados y examinados buscando signos y síntomas típicos de acromegalia, incluyendo: agrandamiento somático, sudoración excesiva, sobrecrecimiento mandibular, dolor articular, cardiomiopatía, síndrome de túnel carpiano.....

- © , síndrome de apnea obstructiva del sueño, osteoartropatía , DM, irregularidades menstruales (mujeres) y disfunción sexual (hombres), cefaleas, pérdida de los campos visuales (atribuible a compresión del quiasma óptico) y diplopia (debida a parálisis de los nervios craneales). Grado C; BEL 3)

R2

- ◉ Las cefaleas y la osteoartritis dolorosa son comunes en pacientes con acromegalia, y debe considerarse el manejo analgésico apropiado
- ◉ La terapia definitiva para la acromegalia es la intervención más útil para disminuir o prevenir el empeoramiento de dichas condiciones (GRADE C; BEL 3)

R3

- ◉ Los hallazgos de hipercalcemia requieren una pronta evaluación por HPP primario y, si está presente, considerar una MEN 1.

- ◉ De esta forma, la presencia de múltiples miembros en la familia con tumores hipofisarios requieren también una pronta evaluación de la predisposición genética a los tumores hipofisarios, incluyendo las MEN 1, la acromegalia familiar, o los adenomas hipofisarios aislados familiares (GRADE C; BEL 3)

R4

- Los procedimientos correctivos ortopédicos o de cirugía plástica deberán posponerse hasta que las [] sericas de GH y de IGF 1 se normalizen (GRADE C; BEL 4)

R5

- ◉ La realización de un estudio del sueño para evaluar el síndrome de apnea del sueño, que está frecuentemente asociado a acromegalia, debería considerarse (GRADO C; BEL 3)

R6

- ◉ Deberán hacer determinaciones para verificar la presencia de DM, y se deberá administrar la terapia apropiada si se diagnostica ésta (GRADO A; BEL 3)

R7

- ◉ La TA debe medirse, y una terapia apropiada deberá administrarse si hay HTA (GRADO A; BEL 3)

R8

- ◉ Debe determinarse el estado de riesgo CV, incluyendo las mediciones del perfil lipídico (col HDL, Col LDL, TG) (GRADO C, BEL 3)

R9

- La evaluación cardíaca que incluya un EKG y un ECO debe considerarse, particularmente si el paciente tiene sx o signos sugestivos de compromiso cardíaco, como: arritmias y disnea (GRADO C; BEL 4)

R10

- Los pacientes con enfermedad cardíaca conocida deben ser considerados para recibir una evaluación cardiológica antes de que se realice el procedimiento qx (GRADO C ; BEL 4)

R11

- Aunque hay insuficiente evidencia para afirmar que los pacientes con acromegalia tienen riesgo incrementado de cáncer de colon, hay evidencia de una prevalencia incrementada de pólipos colónicos . Por tanto, se recomienda realizar la colonoscopia. (GRADO C; BEL 4)

CÓMO SE HACE EL DX?

- R12

- La acromegalia es un síndrome clínico que, dependiendo el estado de la progresión, puede no manifestarse con características diagnóstica claras.
- Los médicos deberán de pensar en este dx en pacientes con 2 ó más de las siguientes comorbilidades:

- ◉ Diabetes de nuevo inicio; artralgias difusas; HTA de novo o difícil de controlar; enfermedad cardiaca incluyendo: hipertrofia biventricular y disfunción sistólica o diastólica, fatiga, cefaleas, síndrome de túnel del carpo; síndrome de apnea del sueño, diaforesis, pérdida de la visión, pólipos colónicos y maloclusión mandibular progresiva (GRADO A; BEL 1)

R 13

- ◉ El nivel sérico de IGF 1 que resulta de un gran número de valores que varían con edad y sexo, es una buena herramienta para valorar la secreción de GH y es excelente para el diagnóstico, monitoreo y especialmente tamizaje. Un valor de IGF 1 al azar (marcador integrado de la secreción de GH) deberá medirse para el dx y monitoreo después de una intervención terapéutica (GRADO B, BEL 2)

R14

- Los ensayo de GH sérica no están estandarizados y no pueden intercambiarse. Múltiples muestras , GH al azar, y la GH después de la administración de glucosa tienen variabilidad considerable y son útiles, pero deberán usarse en el contexto clínico (GRADO C; BEL 3)

R 15

- ◉ Un valor de GH < 1 ng/ml después de un TTOG (75g de glucosa VO seguida por mediciones de GH cada 30 min por 120min) se considera normal (GRADO C; BEL 3)

R16

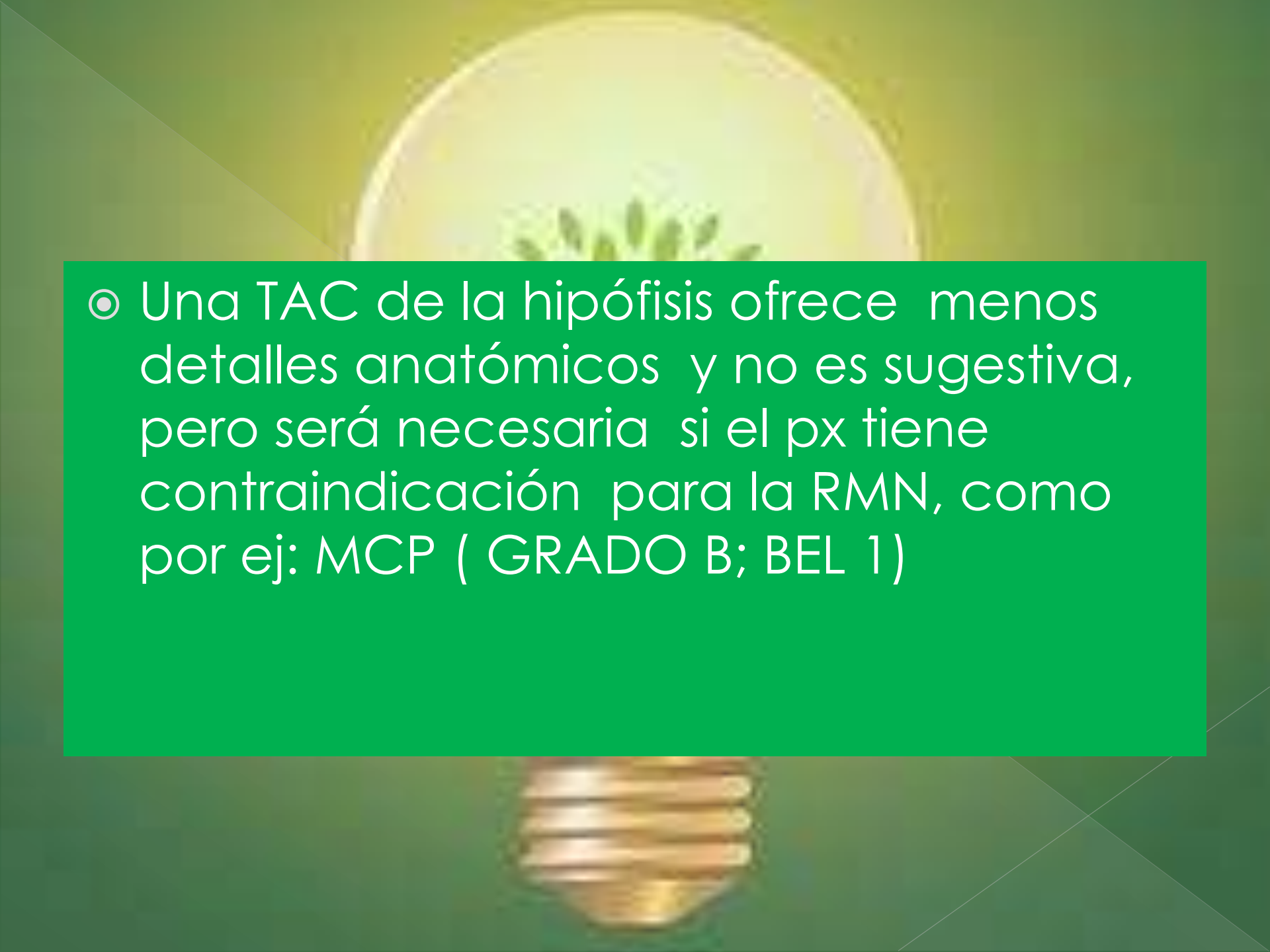
- Este panel de expertos sugiere que el nadir sérico de Gh después de la administración de glucosa se disminuya a 0.4ng/ml para incrementar la sensibilidad del test (GRADO D; BEL 4)

R17

- ◉ Actualmente hay datos insuficientes para recomendar test adicionales con la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina o el uso del test de hormona liberadora de tirotrópina (que puede llevar a un incremento paradójico de los niveles de GH en pacientes con acromegalia) (GRADO A; BEL 1)

Evaluación posterior después del dx de acromegalia

- ◉ R18 una vez que se ha hecho el diagnóstico bioquímico de acromegalia una RMN de la hipófisis (con o sin medio de contraste) deberá realizarse, debido a que los adenomas secretores de GH es la causa en la mayoría de casos.

- 
- Una TAC de la hipófisis ofrece menos detalles anatómicos y no es sugestiva, pero será necesaria si el px tiene contraindicación para la RMN, como por ej: MCP (GRADO B; BEL 1)

R 19

- ◉ La campimetría debera realizarse si hay compresión del quiasma óptico evidenciada en la RMN o si el paciente se queja de visión periférica disminuida (GRADO 1; BEL 1)

R20

- Exámenes bioquímicos posteriores deberán incluir un nivel de PRL sérica (para evaluar hiperprolactinemia) y la evaluación de la función de la hipófisis anterior y posterior (POR UN HIPOPITUITARISMO POTENCIAL) (GRADO A; BEL 1)

R21

- A todos los pacientes deberá realizárseles una historia médica completa, exámen físico y test de laboratorio adecuados (GRADO C; BEL 4)

CUÁLES SON LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS???

◎ R 22

◎ Se deberá discutir ampliamente con el paciente lo relacionado a los riesgos y beneficios de las opciones Qx, Médicas y Radioterapéuticas (GRADO C; BEL 4)

R23

- ◉ Los pros y contras de la cirugía de hipófisis deberán de discutirse, con énfasis en el valor de una intervención qx como terapia 1^º en la mayoría de pacientes, debido a que es la opción más efectiva para inducir una cura bioquímica rápida y completa de la acromegalia en pacientes que cumplen los criterios qx (Grado C; BEL 3)

R24

- ◉ Los pros y contras de la terapia médica 1º deben de discutirse, particularmente en aquellos pacientes que tienen un tumor que no puede ser removido completamente por abordaje qx, que tienen tumores sin efecto de masa, quienes son pobres candidatos qx, o quienes tienen preferencia por el manejo médico (GRADO C; BEL 3)

R 25

- Los pros y los contras de la radioterapia deberán de discutirse, con énfasis en su uso como tx adyuvante, su eficacia potencial, y los efectos adversos a largo plazo (GRADO C; BEL 3)

R26

- ◉ El consejo financiero sobre las diversas opciones terapéuticas deberá brindarse (GRADO C; BEL 4)

Cuáles son las metas de la terapia?

- ◉ R 27
- ◉ Deberá de haber una amplia discusión con el paciente en cuanto a las metas de la terapia, que incluyen la normalización de los valores bioquímicos, la reversión de los efectos de masa, la mejoría de los signos , síntomas y comorbilidades de la enfermedad y la minimización del riesgo de muerte a largo plazo (GRADO B; BEL 3)

R 28

- ◉ Las metas del tx incluyen: valoración y manejo de las comorbilidades, como por ej: el control agresivo de las anomalías lipídicas, DM tipo 2; apnea obstructiva del sueño; complicaciones artríticas; y la disfunción cardíaca, así como la búsqueda de pólipos colónicos (GRADO c; BEL 2)

Opciones terapéuticas

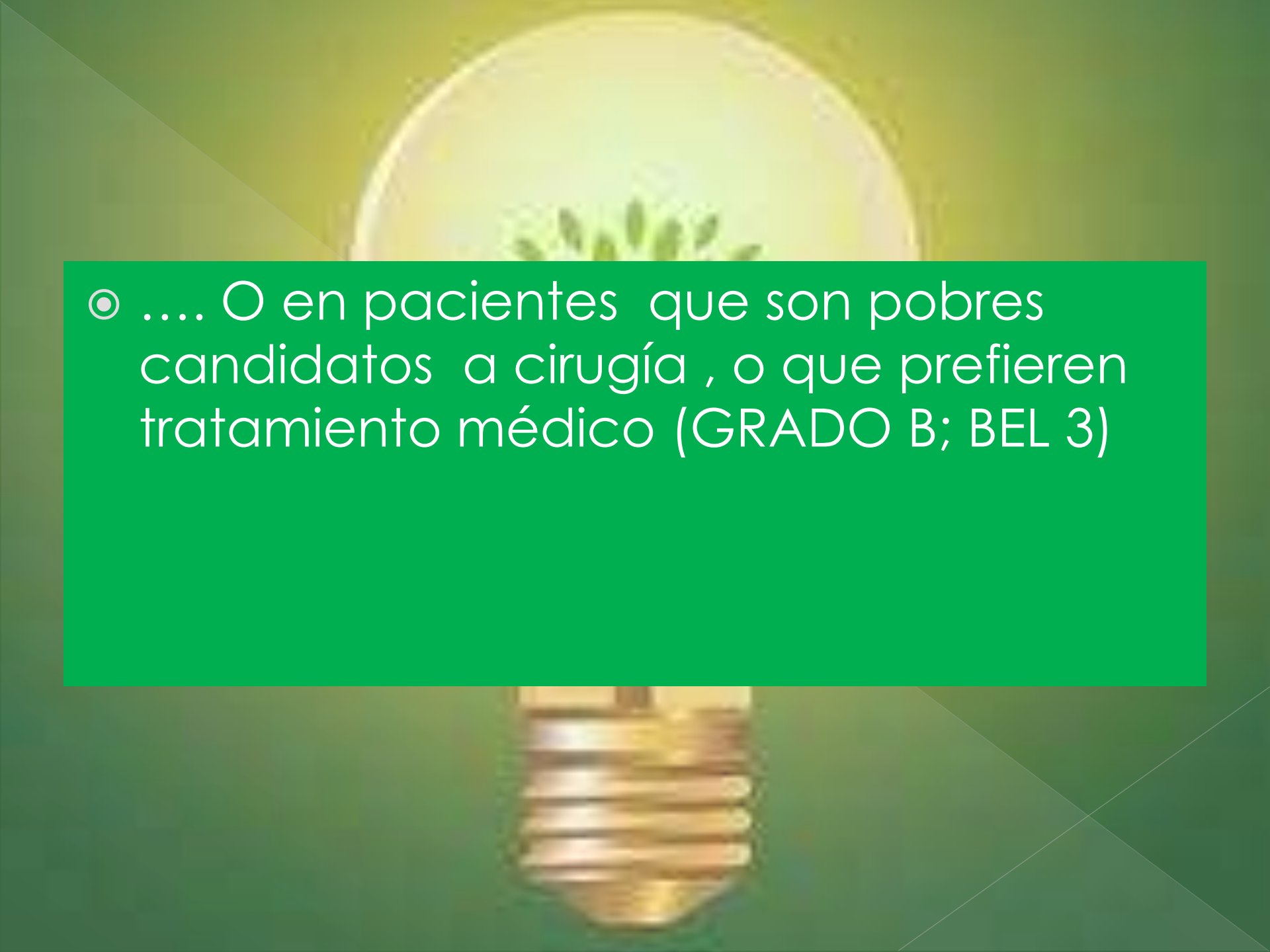
- ◎ R29:
- ◎ Hay evidencia suficiente para recomendar la cirugía de hipófisis como el tratamiento 1º en pacientes con microadenomas y en pacientes con macroadenomas asociados con efectos locales de masa o que están bien limitados y son potencialmente curables de forma qx, debido a que la Qx puede llevar a un control duradero de la masa tumoral y los efectos bioquímicos asociados (GRADO B; REF. 6)

R 30

- ◉ En la mayoría de pacientes , la terapia médica se usa como adyuvante en el contexto de enfermedad persistente a pesar de la intervención qx (GRADO B; BEL2)

R31

- ◉ El rol 1º de la terapia médica , especialmente con análogos de somatostatina (SSAs) se ha sugerido en pacientes con macroadenomas que no tienen efectos de masa y tienen una mínima oportunidad de cura qx (debido a extensión extraselar del tumor, especialmente al seno cavernoso)...

- 
- ... ○ en pacientes que son pobres candidatos a cirugía , o que prefieren tratamiento médico (GRADO B; BEL 3)

R32

- ◉ La radioterapia está recomendada como tx adyuvante en pacientes con enfermedad activa a pesar de la cirugía y la terapia médica, o en pacientes que prefieren la RT sobre los costos del tx médico a largo plazo (GRADO C; BEL 3)

Cirugía

- R 33
- Hay suficiente evidencia en relación al acto qx (número de procedimientos qx hipofisarios realizados) con tasas de curación , así como morbilidad y mortalidad (GRADO A; BEL 2)

R34

- ◉ Hay suficiente evidencia para recomendar la Qx como terapia 1º para todos los pacientes con microadenomas (GRADO A; BEL 2)

R35


- ◉ La Qx está indicada para todos los pacientes con macroadenomas y efectos de masa, incluyendo la pérdida visual (GRADO A ; BEL 1)

R36

- ◉ Hay evidencia suficiente para recomendar la cirugía como terapia primaria para todos los pacientes que tienen macroadenomas con un alto chance de cura (esto es, sin invasión de las estructuras locales como el seno cavernoso) (GRADO A; BEL 2)

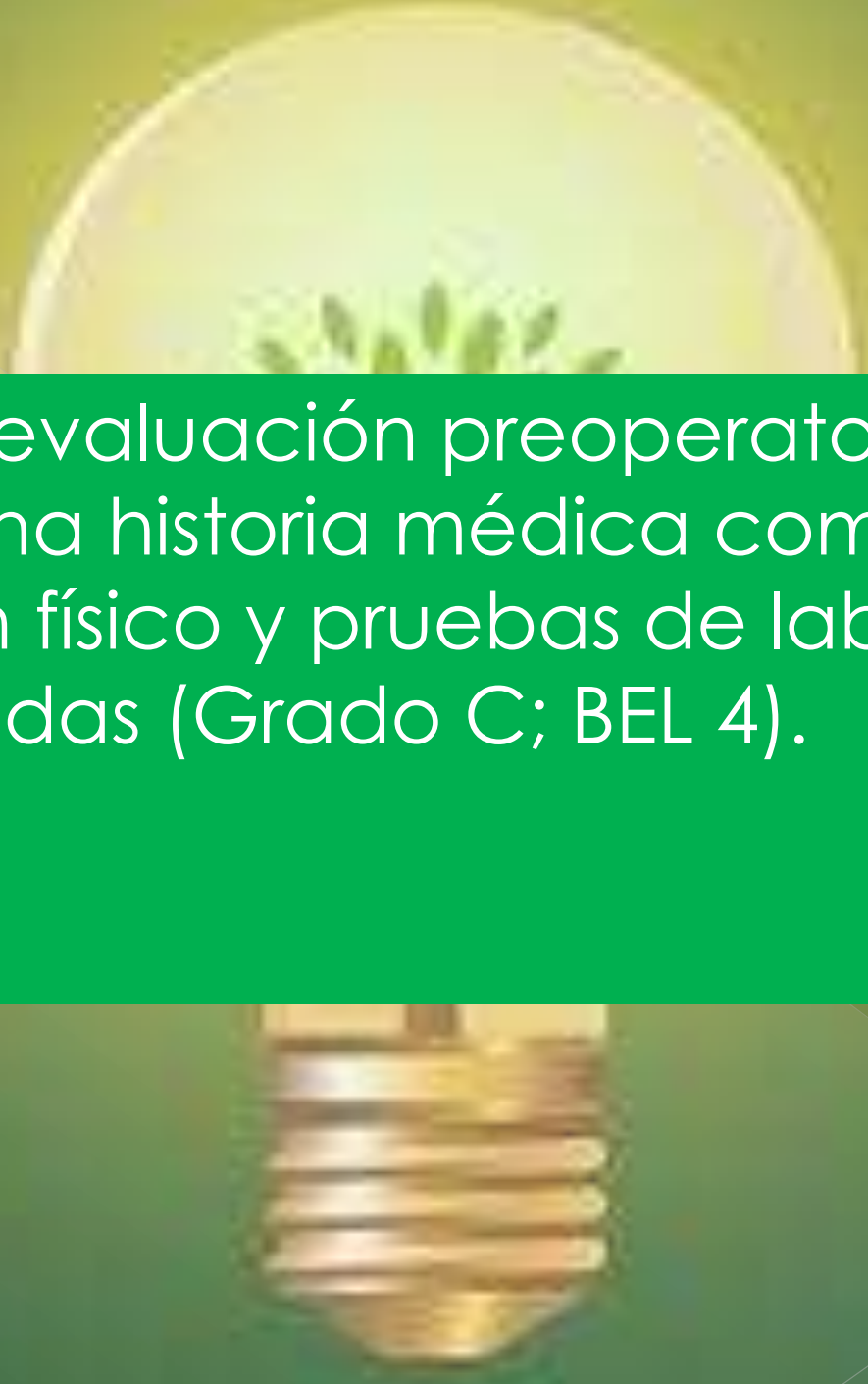
R37


- ◉ En los pacientes con macroadenomas que no parece se curarán con Qx, y sin efectos de compresión de las estructuras locales, la Qx podría estar recomendada para mejorar la respuesta a la terapia médica subsecuente o a la RT...

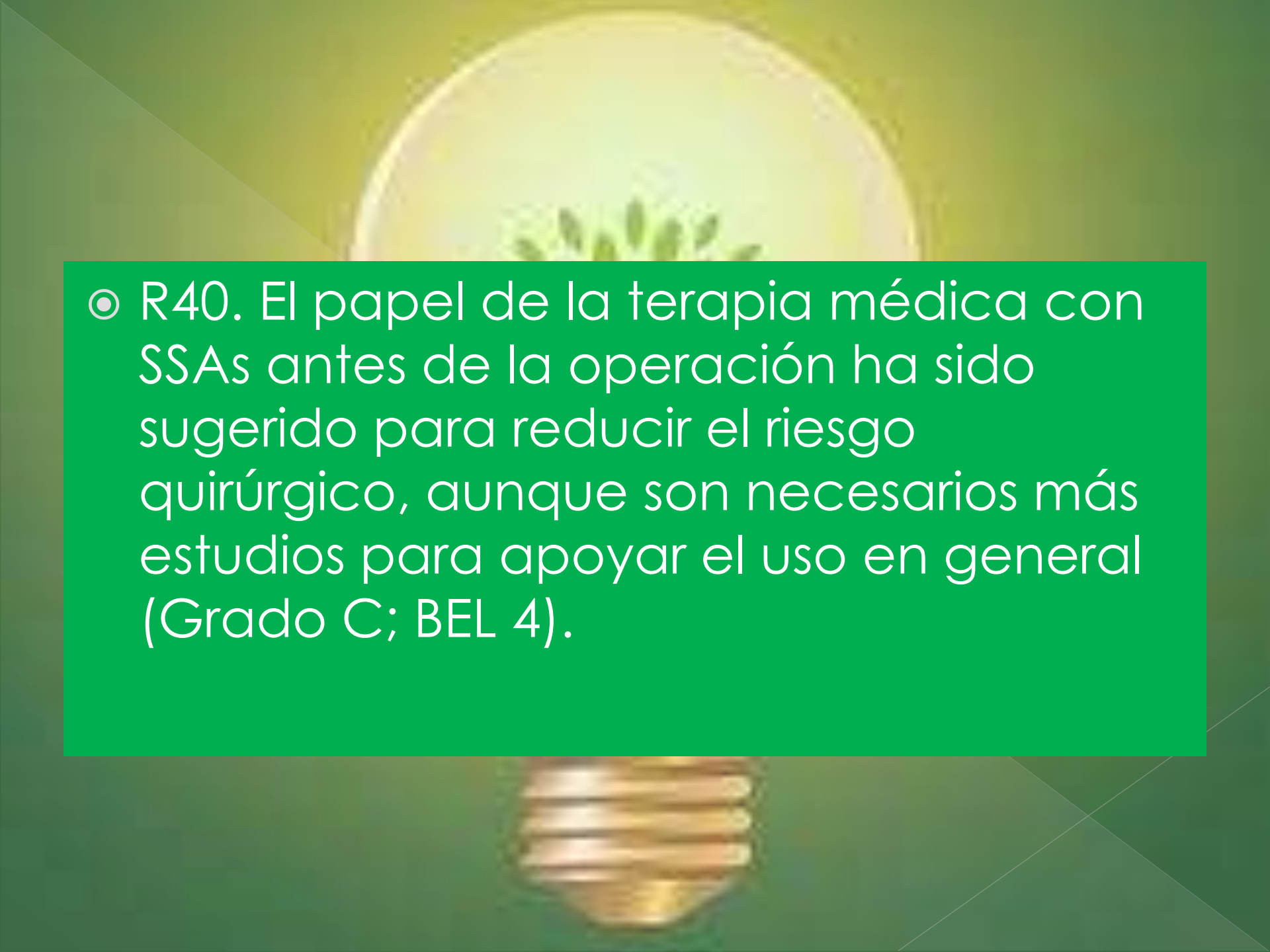
- 
- ◉ ...debería de haber además una amplia discusión con el paciente en cuanto al uso de terapia médica primaria como alternativa en este contexto (GRADOB; BEL 3)

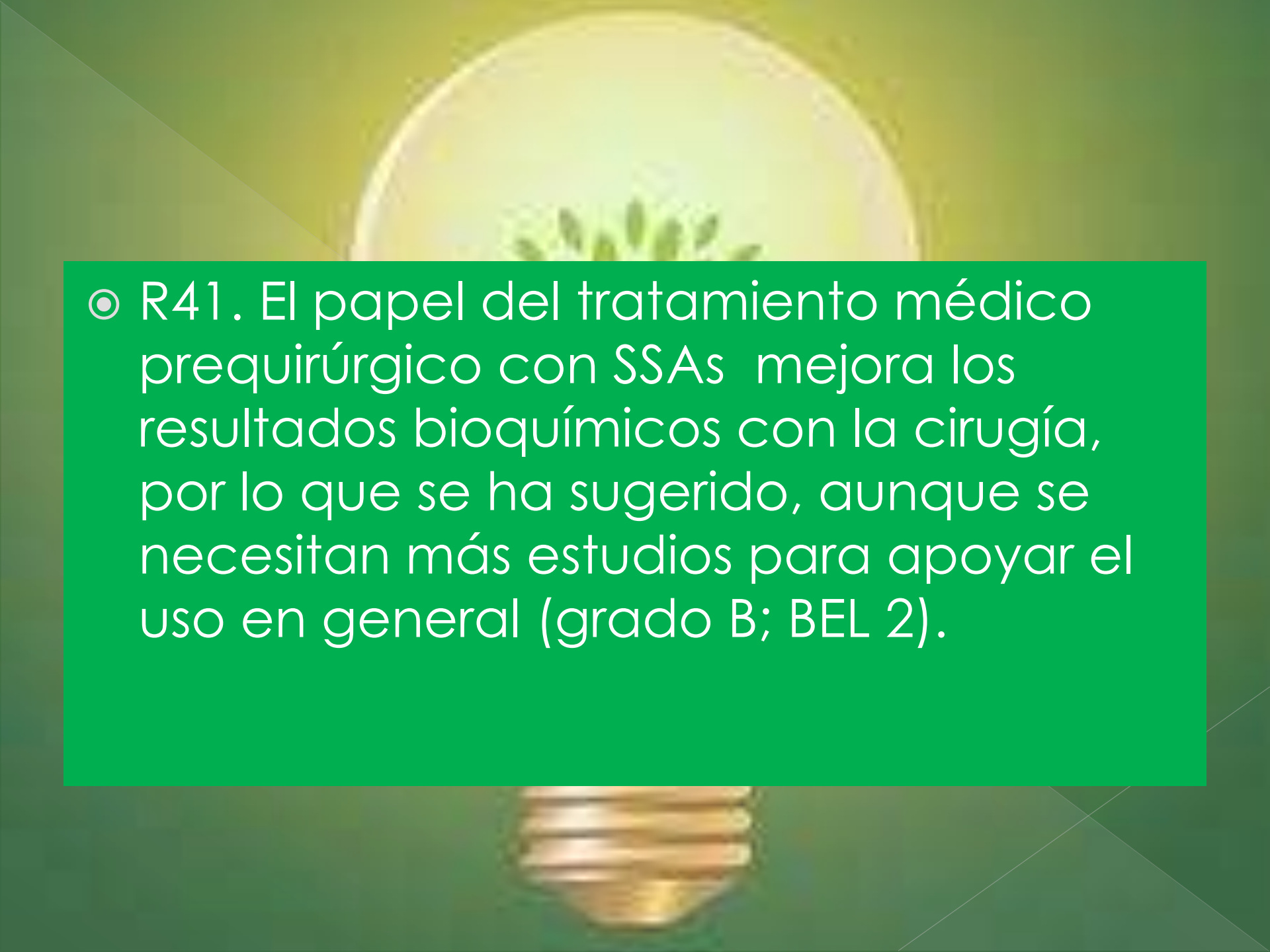
A glowing lightbulb with a green tree inside, symbolizing an idea or preparation. The background is a gradient of green and yellow. The text is overlaid on a green rectangular box.

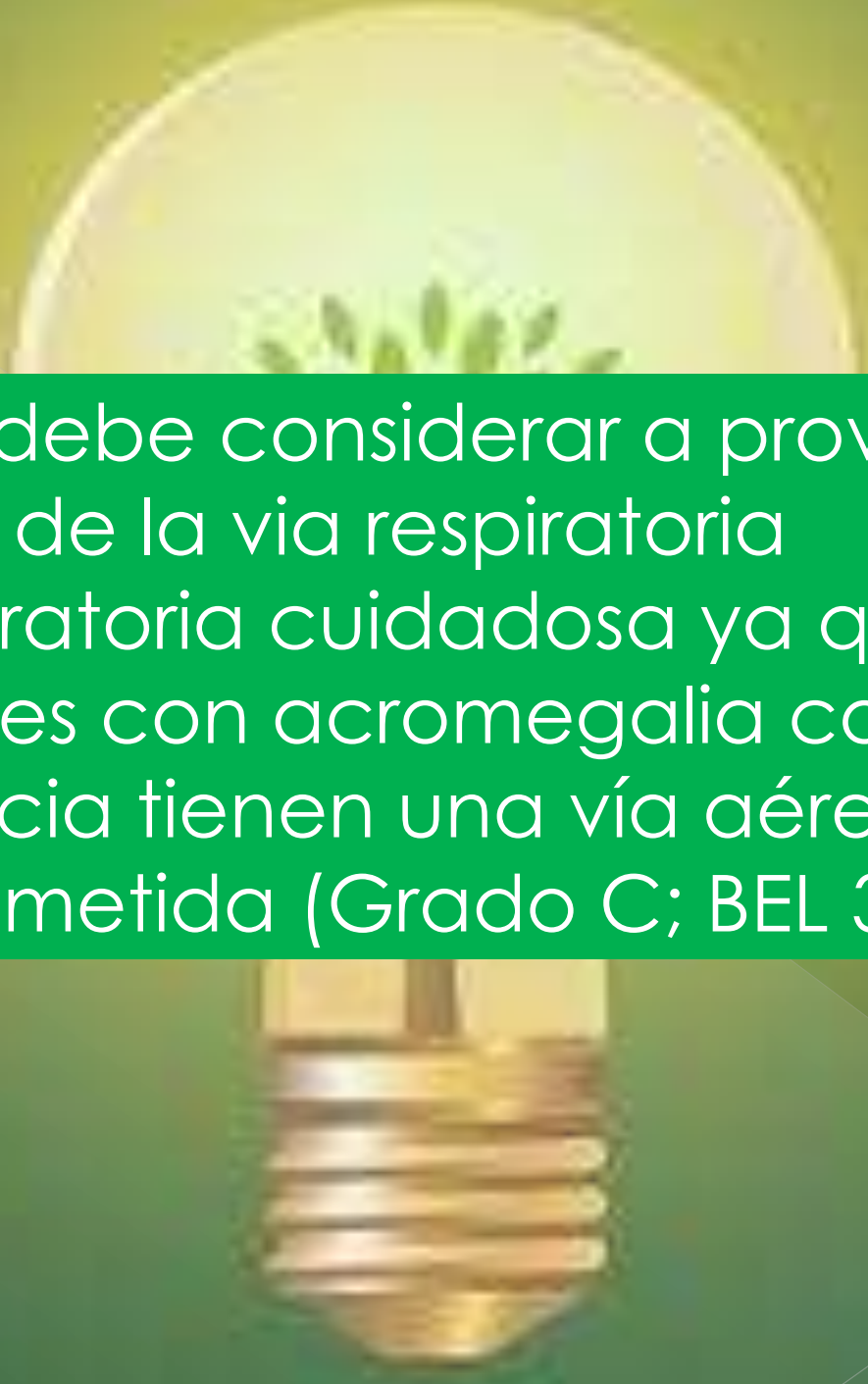
¿Cómo debería ser
preparado el paciente para
cirugía?

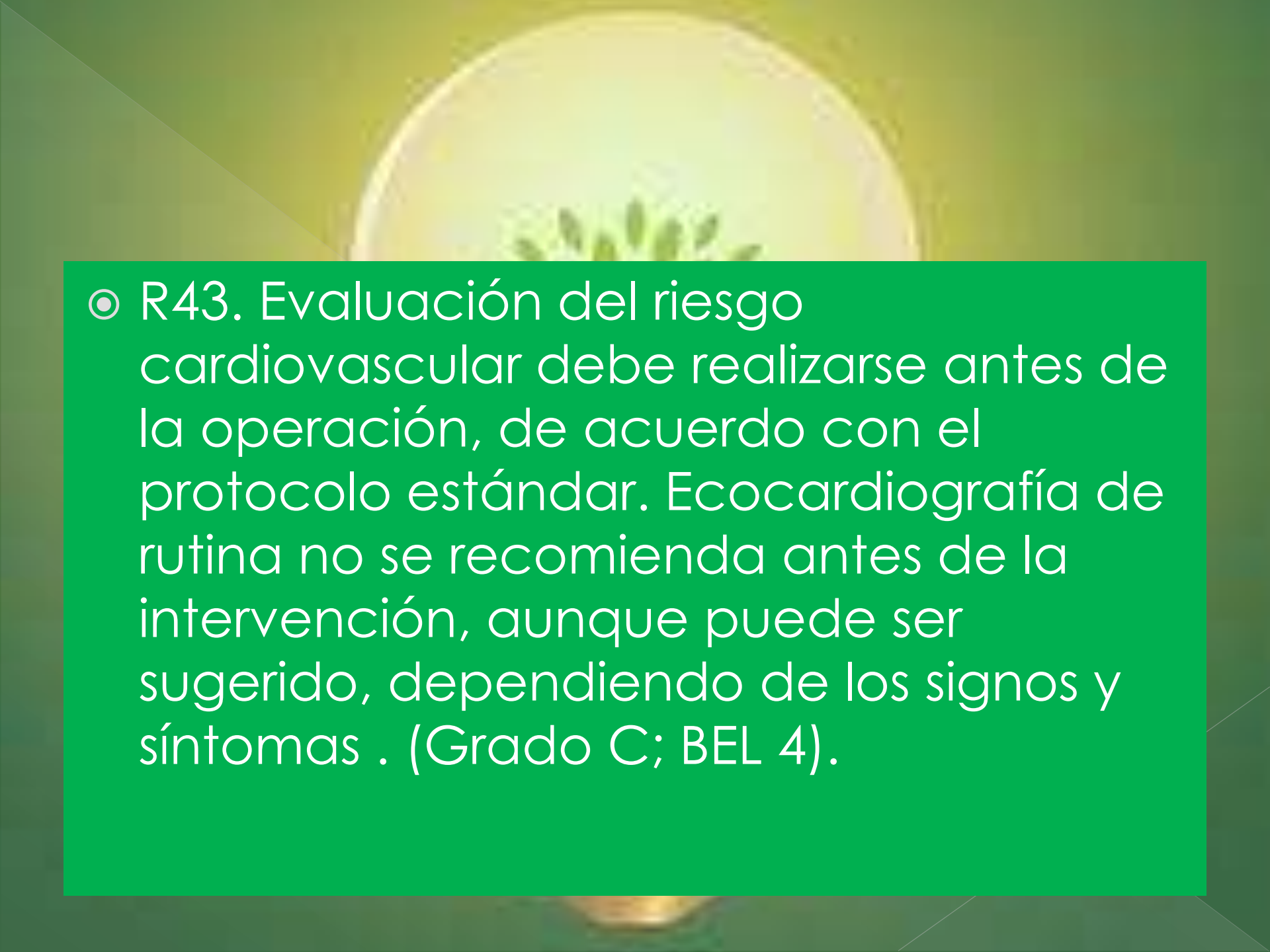
- 
- ◎ R38. La evaluación preoperatoria debe incluir una historia médica completa, un examen físico y pruebas de laboratorio apropiadas (Grado C; BEL 4).

- 
- R39. Las pruebas de laboratorio deben incluir evaluación para hipopituitarismo y los ejes hormonales, en especial suprarrenal y tiroides, y se dar reemplazo según sea necesario (Grado C; BEL 4).

- 
- ◉ R40. El papel de la terapia médica con SSAs antes de la operación ha sido sugerido para reducir el riesgo quirúrgico, aunque son necesarios más estudios para apoyar el uso en general (Grado C; BEL 4).

- 
- ◎ R41. El papel del tratamiento médico prequirúrgico con SSAs mejora los resultados bioquímicos con la cirugía, por lo que se ha sugerido, aunque se necesitan más estudios para apoyar el uso en general (grado B; BEL 2).

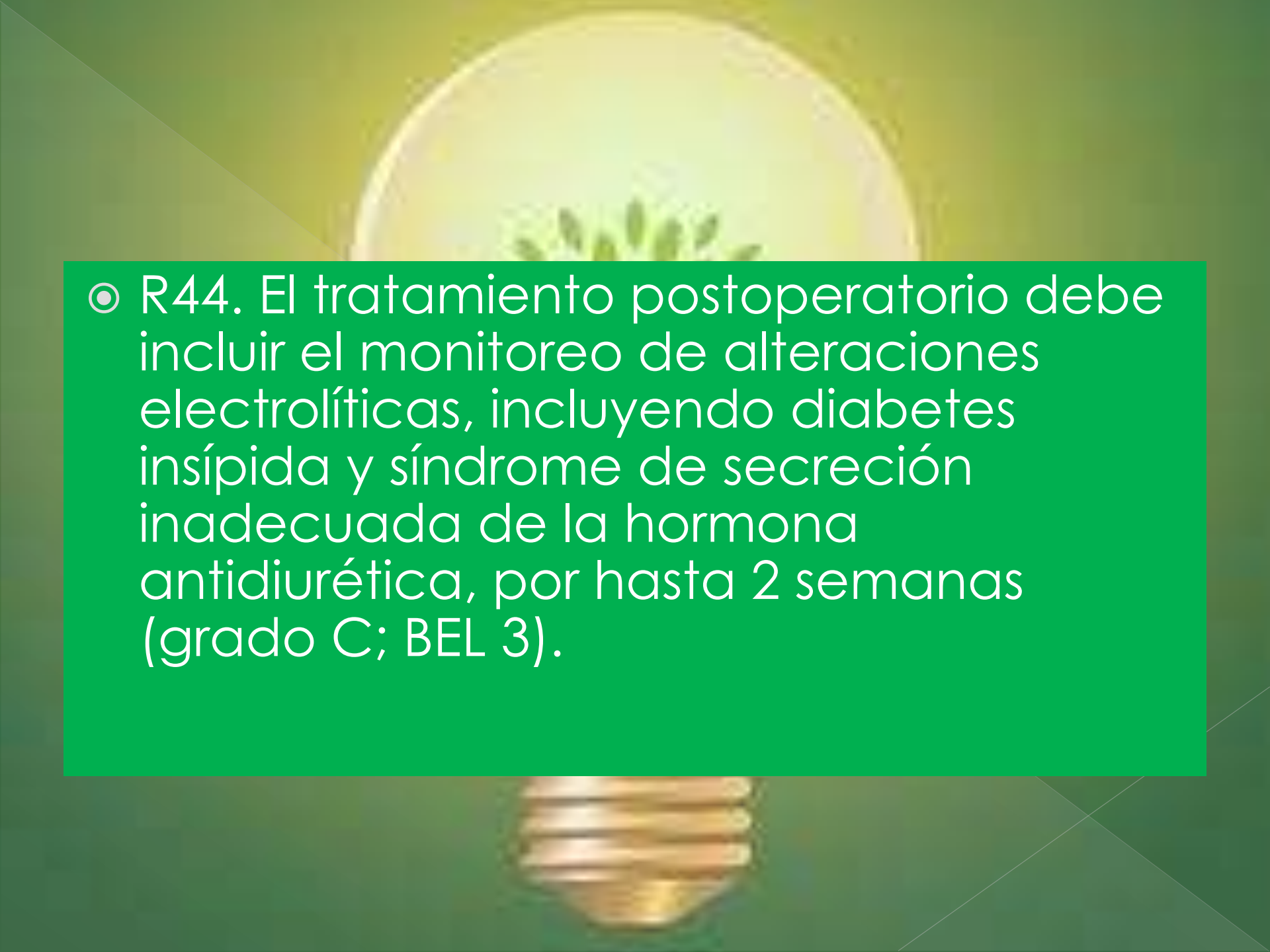
- 
- ◎ R42. Se debe considerar a proveer un manejo de la vía respiratoria perioperatoria cuidadosa ya que los pacientes con acromegalia con frecuencia tienen una vía aérea comprometida (Grado C; BEL 3).

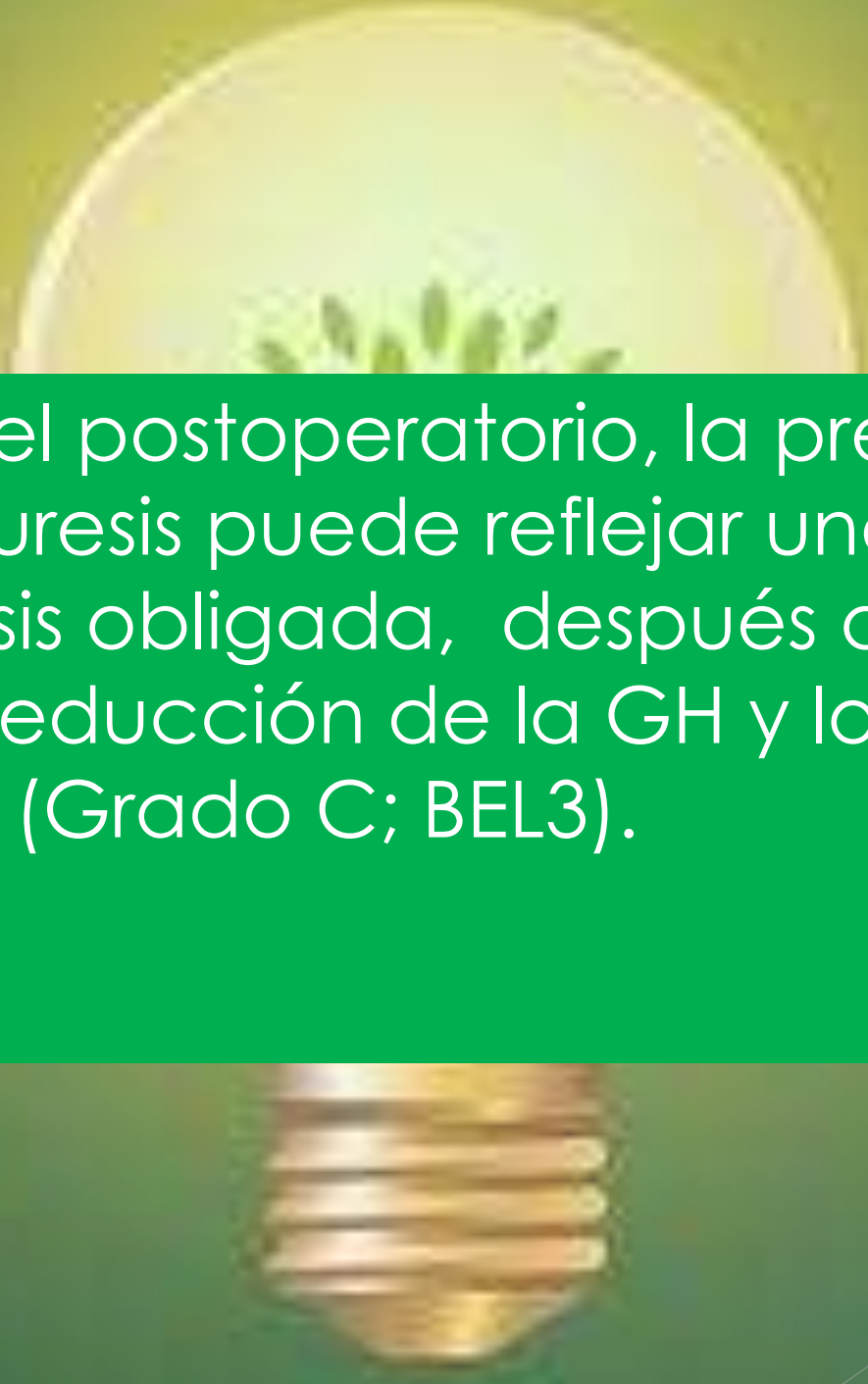
- 
- ◎ R43. Evaluación del riesgo cardiovascular debe realizarse antes de la operación, de acuerdo con el protocolo estándar. Ecocardiografía de rutina no se recomienda antes de la intervención, aunque puede ser sugerido, dependiendo de los signos y síntomas . (Grado C; BEL 4).




MANEJO POST QUIRURGICO



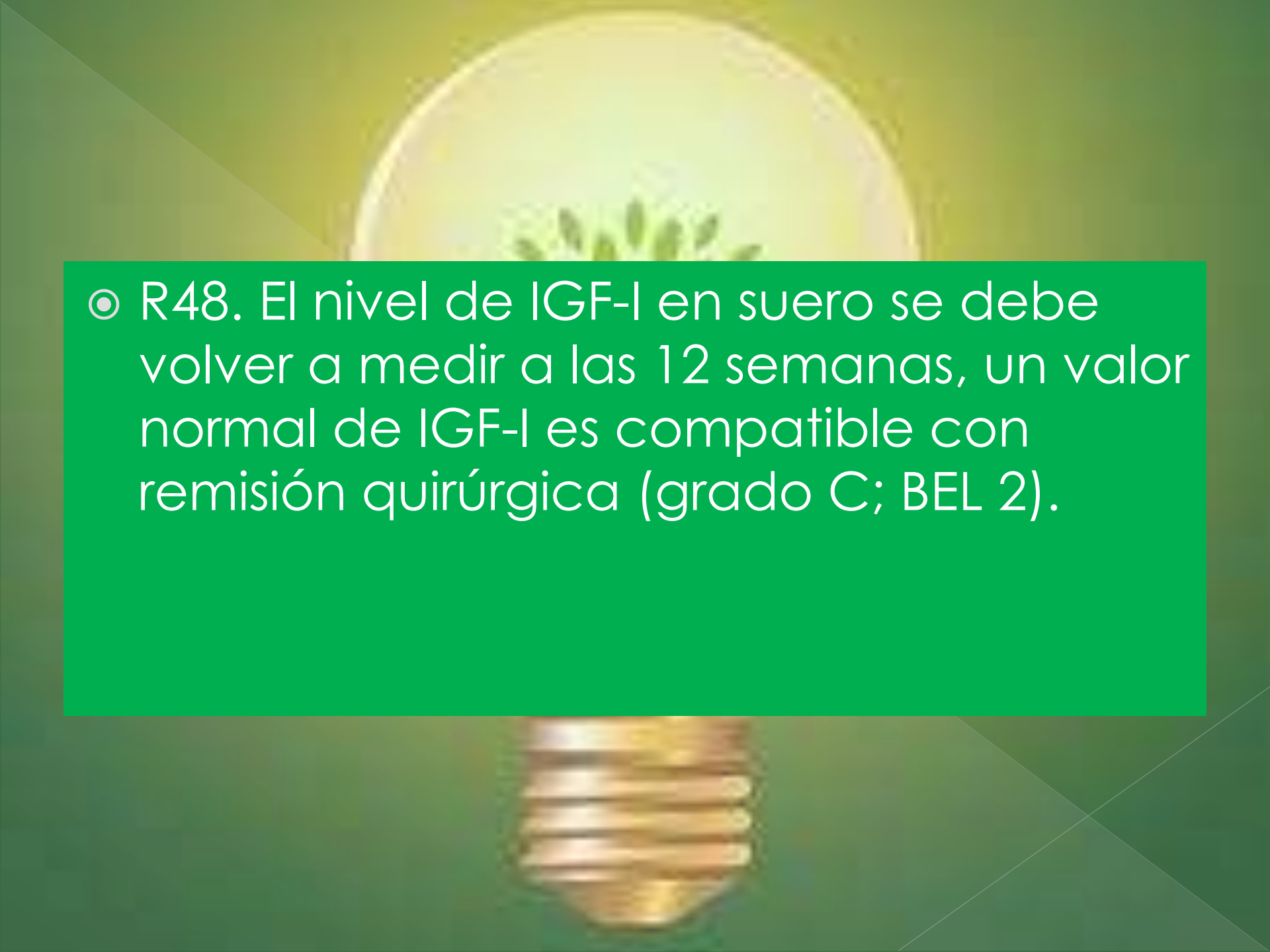
- 
- ◎ R44. El tratamiento postoperatorio debe incluir el monitoreo de alteraciones electrolíticas, incluyendo diabetes insípida y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, por hasta 2 semanas (grado C; BEL 3).

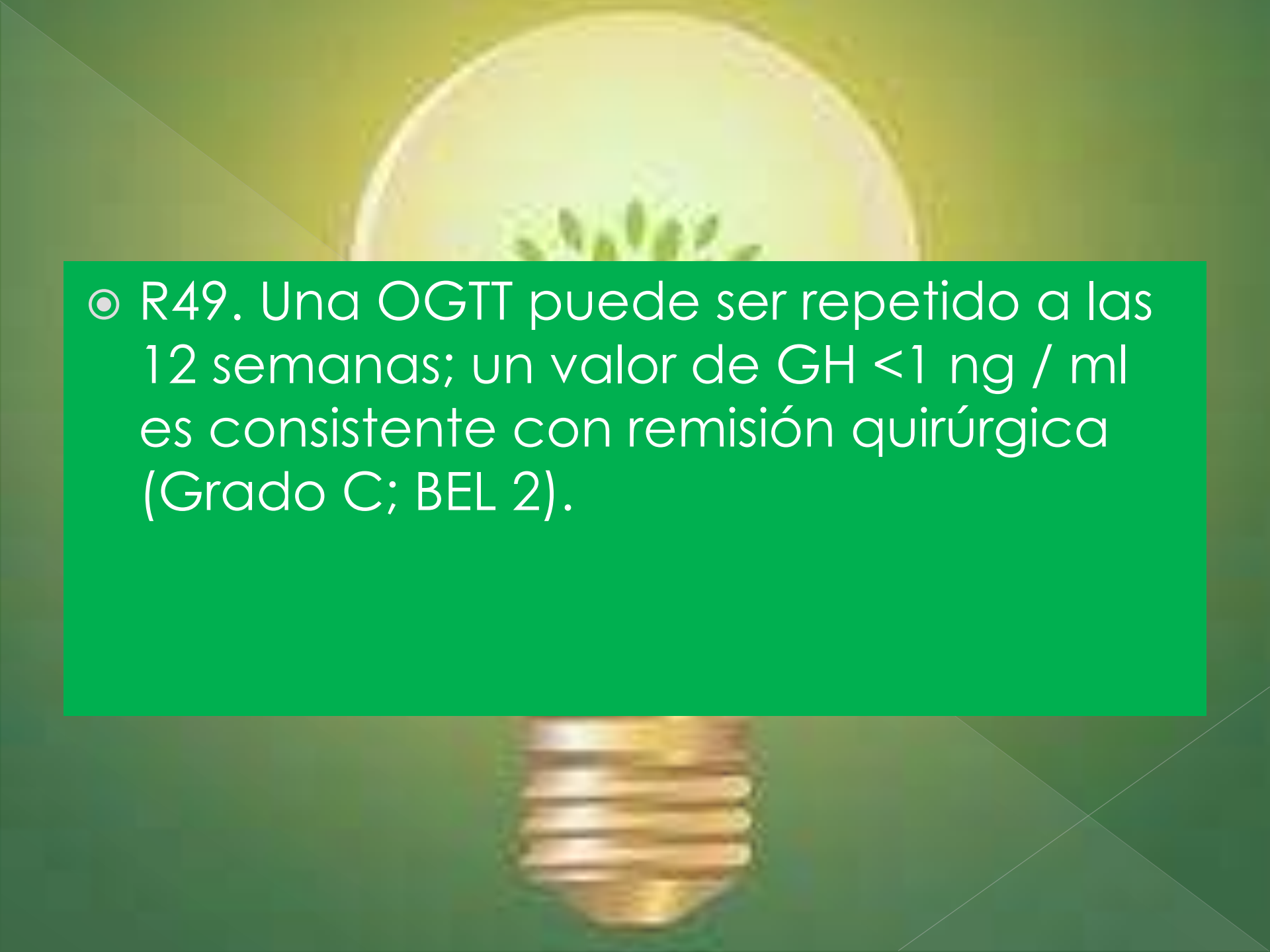
- 
- ◎ R45. En el postoperatorio, la presencia de la diuresis puede reflejar una natriuresis obligada, después de una rápida reducción de la GH y los valores de IGF-I (Grado C; BEL3).

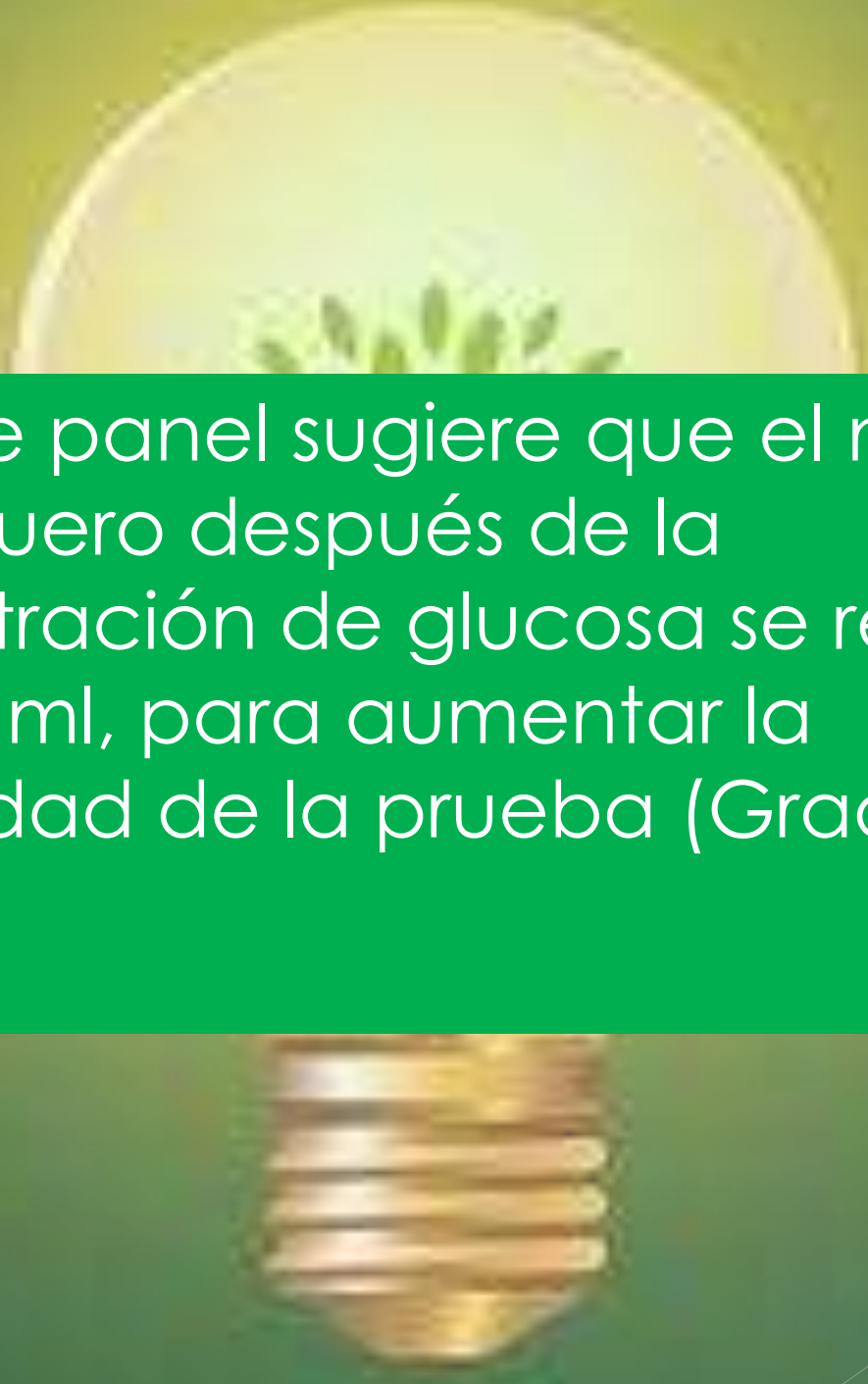
- 
- R46. La función adrenal debe ser monitoreado y proveer reemplazo según sea el caso (Grado C; BEL 3).

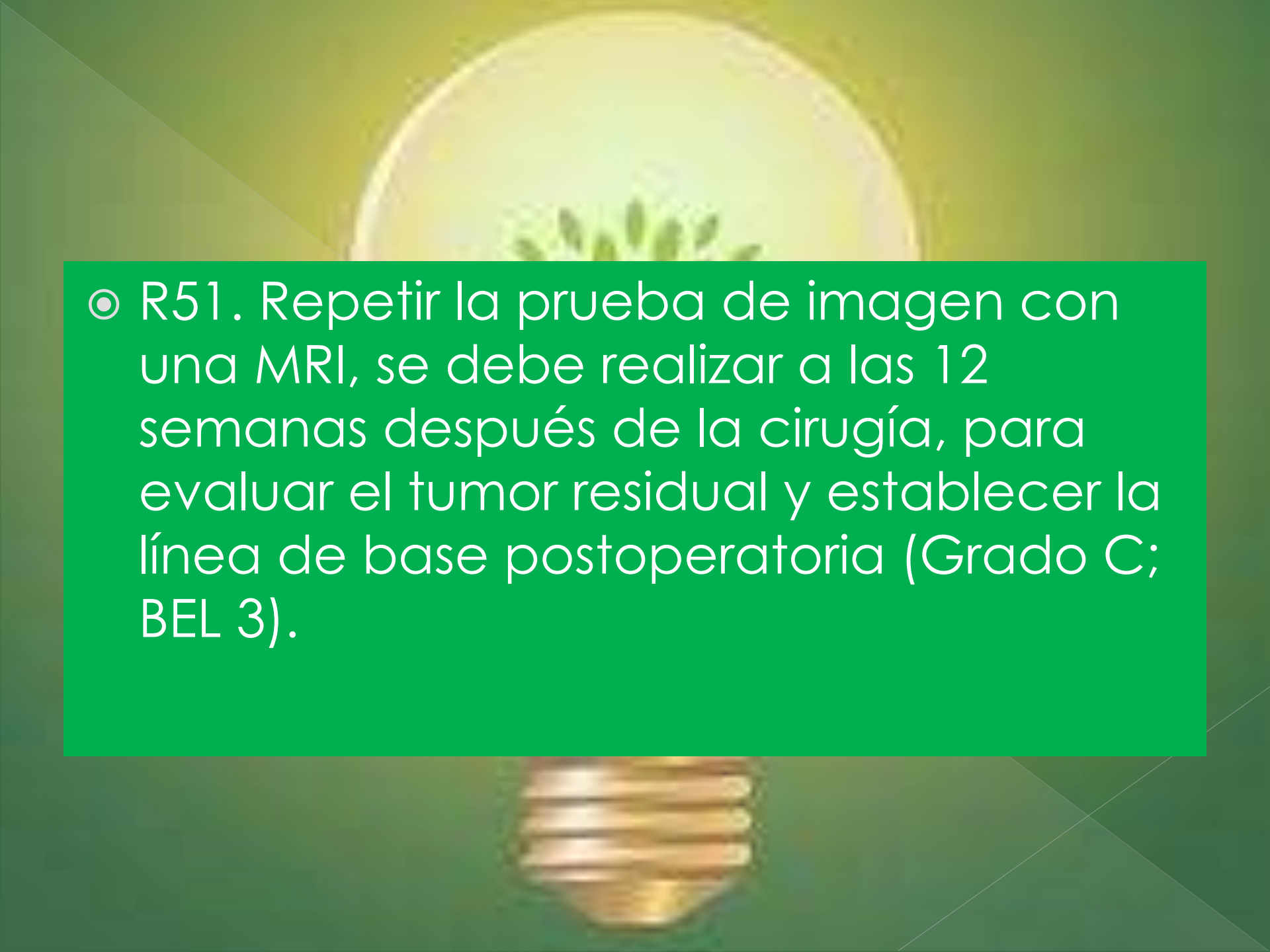


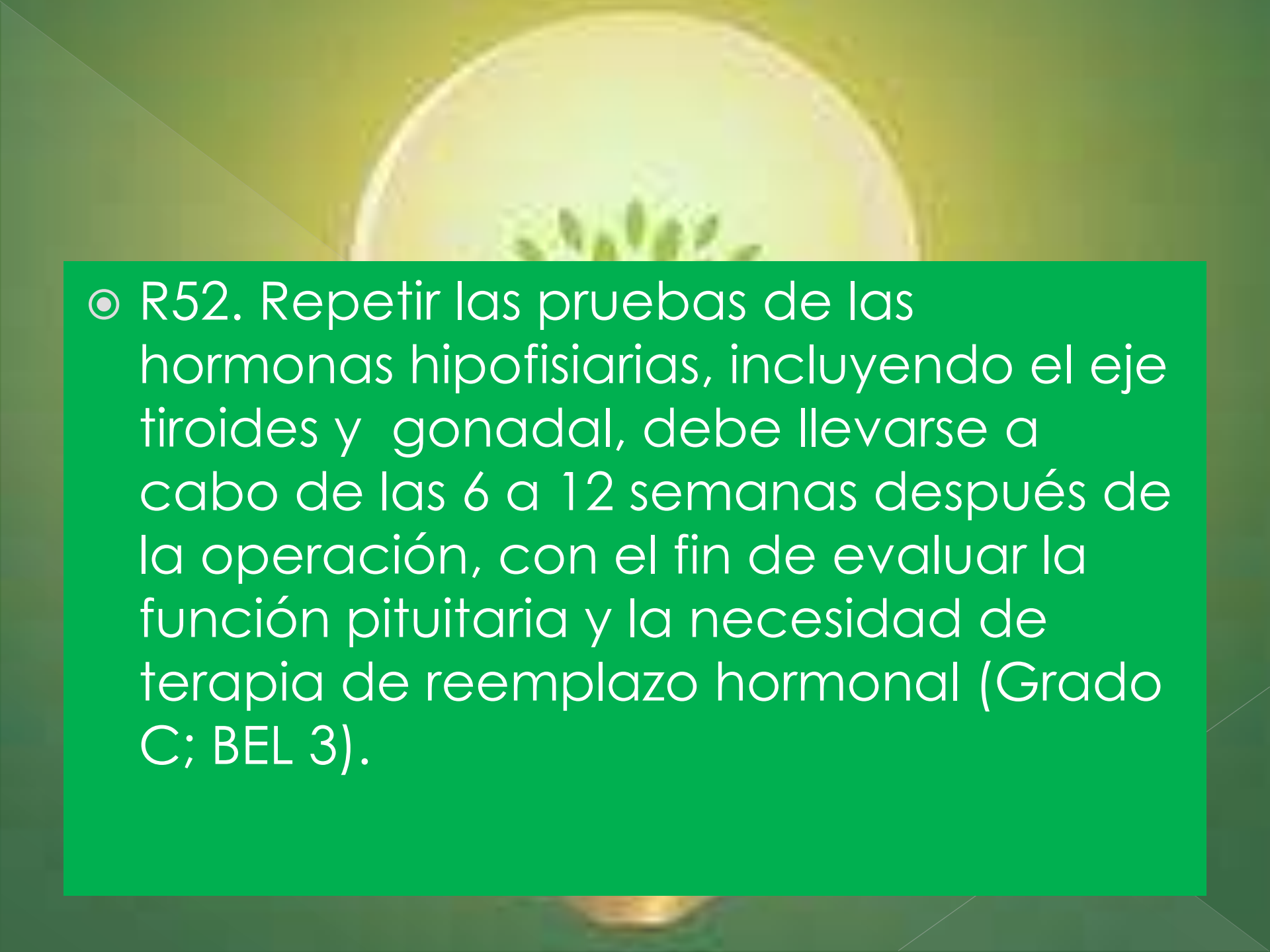
- R47. Se recomienda medir el nivel de GH en ayunas, de forma temprana después de la intervención quirúrgica; un día post qx niveles de GH < 2 ng / mL correlacionan con remisión a largo plazo.
- Un OGTT puede llevarse a cabo de 1 a 2 semanas después de la cirugía para una confirmación adicional de diagnóstico, aunque este procedimiento en general no se lleva a cabo (Grado C; BEL 2).

- 
- ◎ R48. El nivel de IGF-I en suero se debe volver a medir a las 12 semanas, un valor normal de IGF-I es compatible con remisión quirúrgica (grado C; BEL 2).

- 
- ◎ R49. Una OGTT puede ser repetido a las 12 semanas; un valor de GH <1 ng / ml es consistente con remisión quirúrgica (Grado C; BEL 2).

- 
- ◎ R50. Este panel sugiere que el nadir de GH en suero después de la administración de glucosa se reduzca a 0,4 ng / ml, para aumentar la sensibilidad de la prueba (Grado D; BEL 4).

- 
- ◎ R51. Repetir la prueba de imagen con una MRI, se debe realizar a las 12 semanas después de la cirugía, para evaluar el tumor residual y establecer la línea de base postoperatoria (Grado C; BEL 3).


- 
- R52. Repetir las pruebas de las hormonas hipofisarias, incluyendo el eje tiroides y gonadal, debe llevarse a cabo de las 6 a 12 semanas después de la operación, con el fin de evaluar la función pituitaria y la necesidad de terapia de reemplazo hormonal (Grado C; BEL 3).

- R53. Si el valor de IGF-I sérico se redujo según la línea de base, pero todavía está elevada a las 12 semanas, se debe considerar repetir la prueba en otras 9 a 12 semanas, para determinar si hay retraso en la normalización bioquímica, antes de proceder con una potencial re-exploración quirúrgica, terapia médica, o RT (Grado C; BEL 3).

- ◎ R54. Para los pacientes que usan dispositivos como CPAP para el tratamiento del síndrome de apnea del sueño, este último suele ser utilizado después de la operación por un período temporal, según lo recomendado por el neurocirujano y especialista del sueño (Grado C; BEL 4).



Terapia
Médica

- 
- R55. La terapia médica es apropiada, como tratamiento, en pacientes con enfermedad residual después de la cirugía (Grado A; BEL 2).

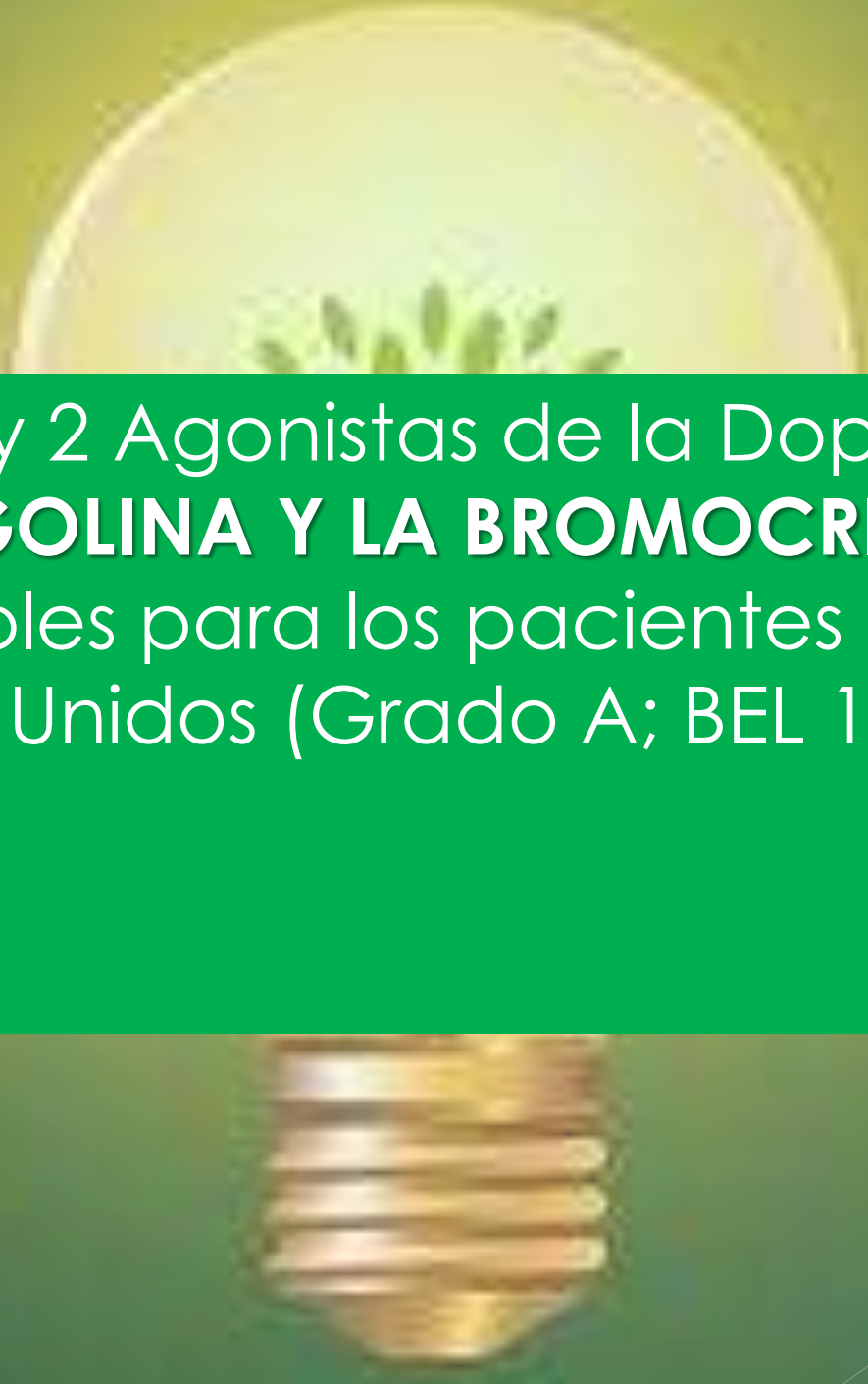
- 
- © R56. Hay 3 tipos de tratamiento médico:
Agonistas de la Dopamina, ASSs, y Antagonista del Receptor de GH (grado A; BEL 1).

- ⦿ R57. Debe haber una discusión a fondo con el paciente, con respecto a los riesgos y beneficios de cada medicamento.
- ⦿ Esta discusión debe incluir asesoramiento financiero, y el médico debe ser capaz de proporcionar material clínico donde el pte pueda obtener información sobre los medicamentos, así como sus costos (Grado A; BEL 2).

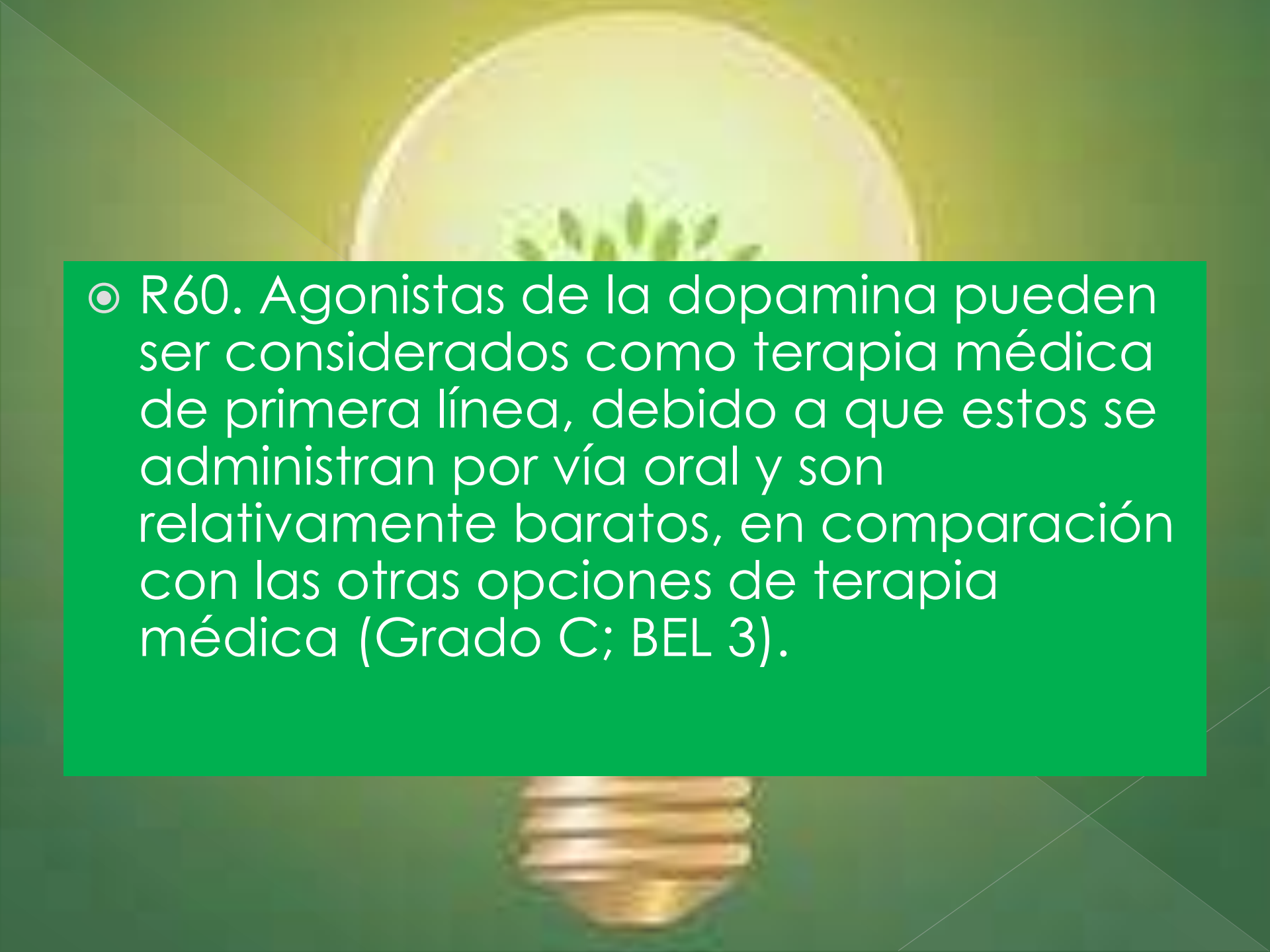


Agonistas de la Dopamina

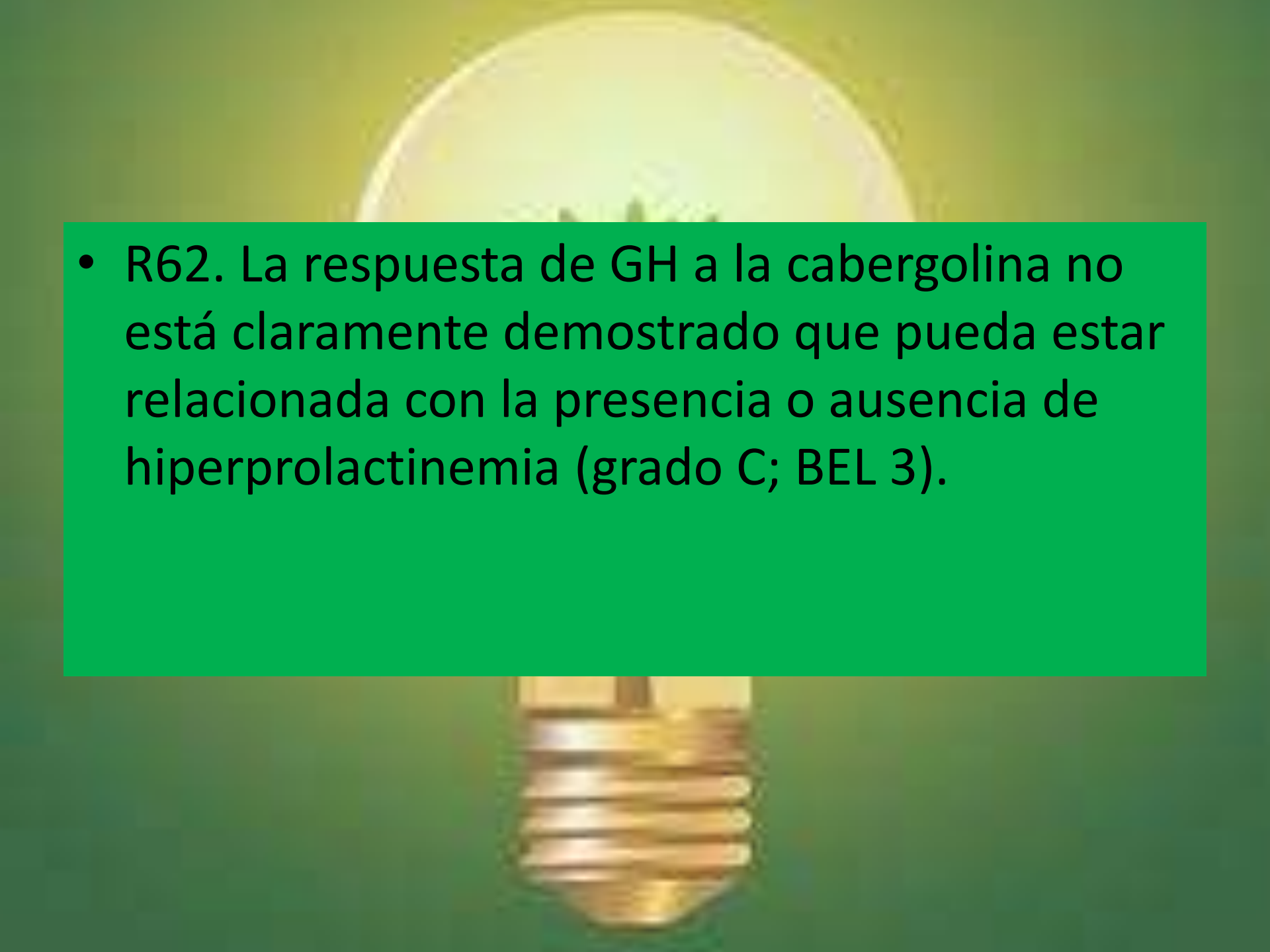


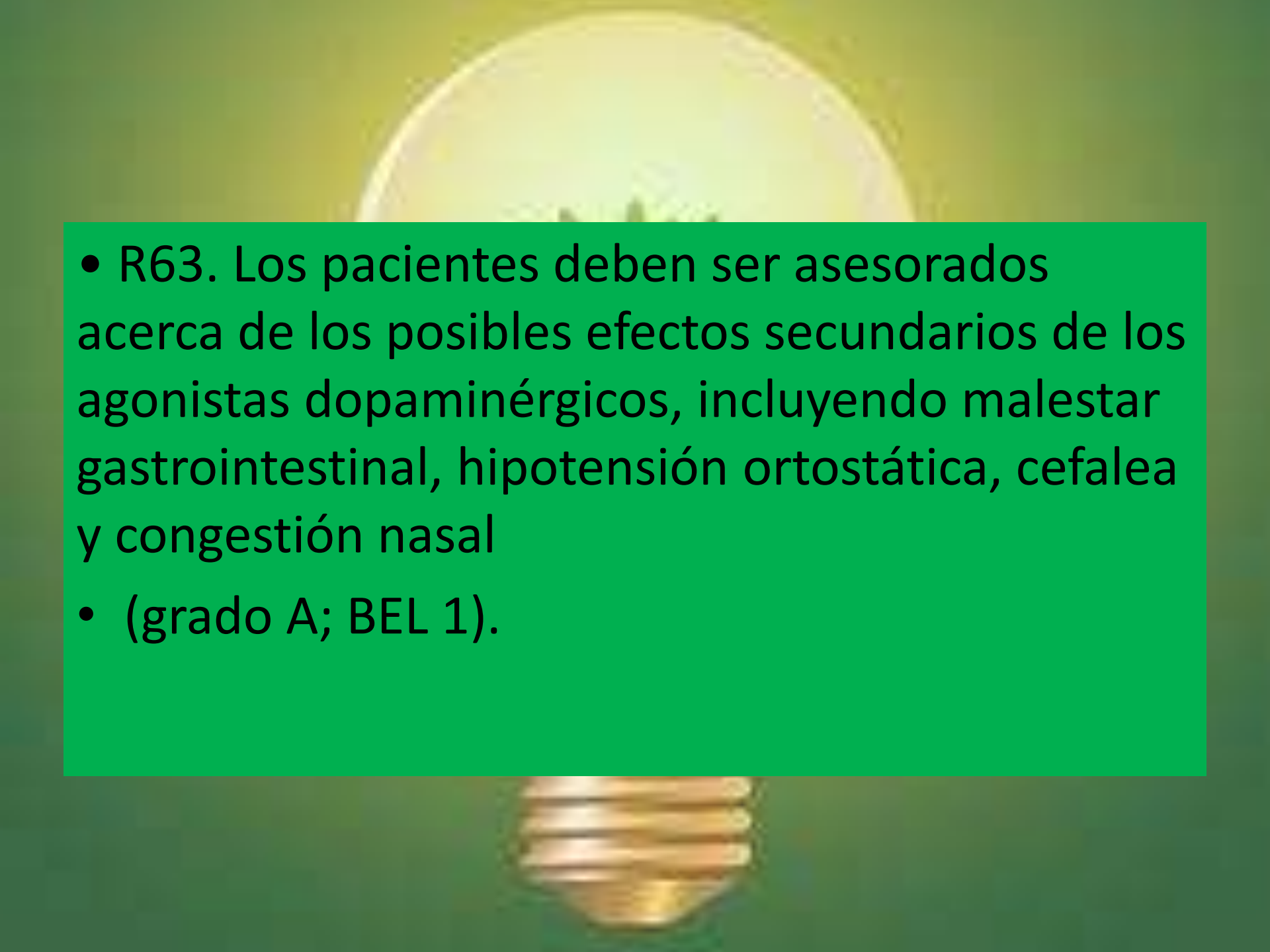
- 
- © R58. Hay 2 Agonistas de la Dopamina, la **CABERGOLINA Y LA BROMOCRIPTINA**, disponibles para los pacientes en Estados Unidos (Grado A; BEL 1).

- 
- R59. La cabergolina puede ser más eficaz y mejor tolerada que la bromocriptina (Grado C; BEL 3).

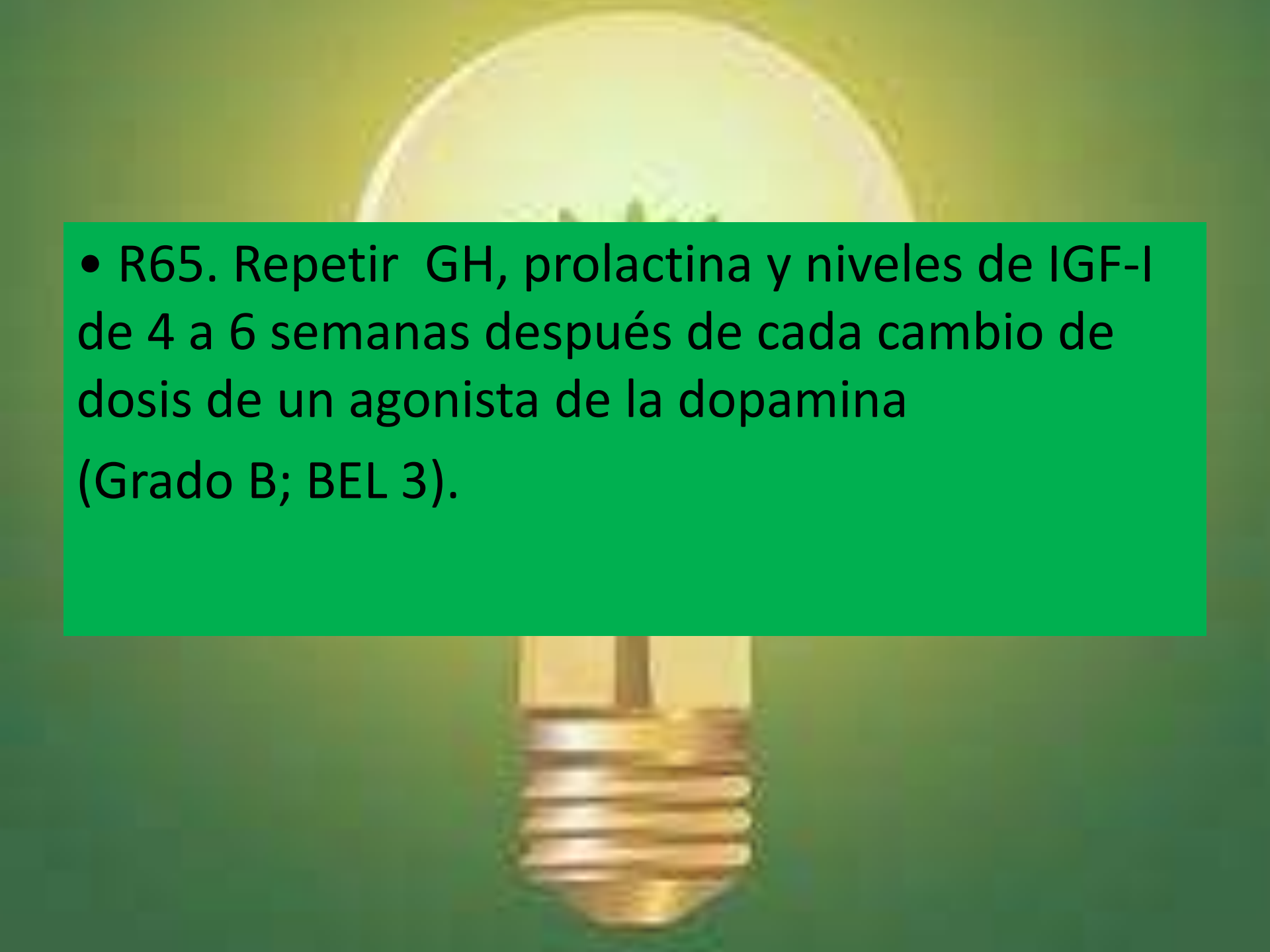
- 
- ◎ R60. Agonistas de la dopamina pueden ser considerados como terapia médica de primera línea, debido a que estos se administran por vía oral y son relativamente baratos, en comparación con las otras opciones de terapia médica (Grado C; BEL 3).

- R61. Los Agonistas de la dopamina pueden ser considerados, en pacientes con actividad bioquímica leve, como en el ajuste de niveles de IGF-1 modestamente elevados en ausencia o presencia concomitante de terapia con SSA (grado B; BEL 3).

- 
- R62. La respuesta de GH a la cabergolina no está claramente demostrado que pueda estar relacionada con la presencia o ausencia de hiperprolactinemia (grado C; BEL 3).

- 
- R63. Los pacientes deben ser asesorados acerca de los posibles efectos secundarios de los agonistas dopaminérgicos, incluyendo malestar gastrointestinal, hipotensión ortostática, cefalea y congestión nasal
 - (grado A; BEL 1).

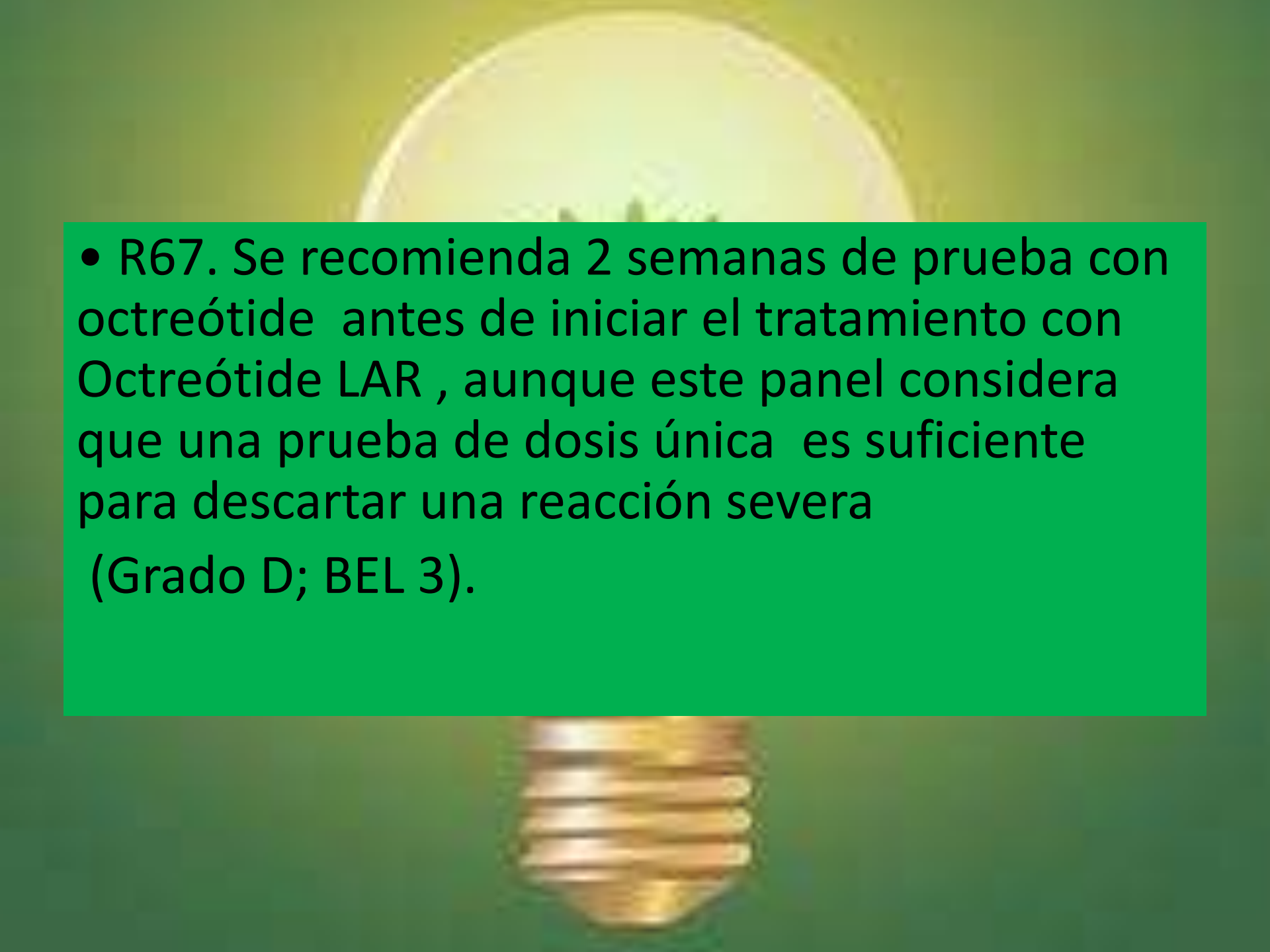
- R64. Los pacientes deben ser informados que la cabergolina, cuando se administra en dosis altas en pacientes con enfermedad de Parkinson, se ha asociado con anomalías valvulares evidentes ecocardiográficamente . El efecto clínico de este hallazgo en pacientes con acromegalia no es clara (grado C; BEL 3).

- 
- R65. Repetir GH, prolactina y niveles de IGF-I de 4 a 6 semanas después de cada cambio de dosis de un agonista de la dopamina (Grado B; BEL 3).

ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

- R66. Hay 2 de acción prolongada, y SSAs depósito disponibles:

Octreotida LAR (de liberación prolongada se administra como una inyección intramuscular) y Lanreótida Autogel (administrada como una inyección subcutánea profunda de depósito) (grado A; BEL 1).

- 
- A glowing lightbulb is centered in the background, emitting a warm yellow light. The background is a solid green color. The text is overlaid on a semi-transparent green rectangular area in the center of the image.
- R67. Se recomienda 2 semanas de prueba con octreótide antes de iniciar el tratamiento con Octreótide LAR , aunque este panel considera que una prueba de dosis única es suficiente para descartar una reacción severa (Grado D; BEL 3).

- R68. SSAs son eficaces en la normalización de IGF-I y los niveles de GH en aproximadamente el 55% de los pacientes.
- Las respuestas clínicas y bioquímicas a los SSAs están inversamente relacionados con el tamaño del tumor y el grado de la hipersecreción de GH.
- La octreótida LAR y lanreótida Autogel tienen perfiles similares de eficacia (grado B; BEL 2).

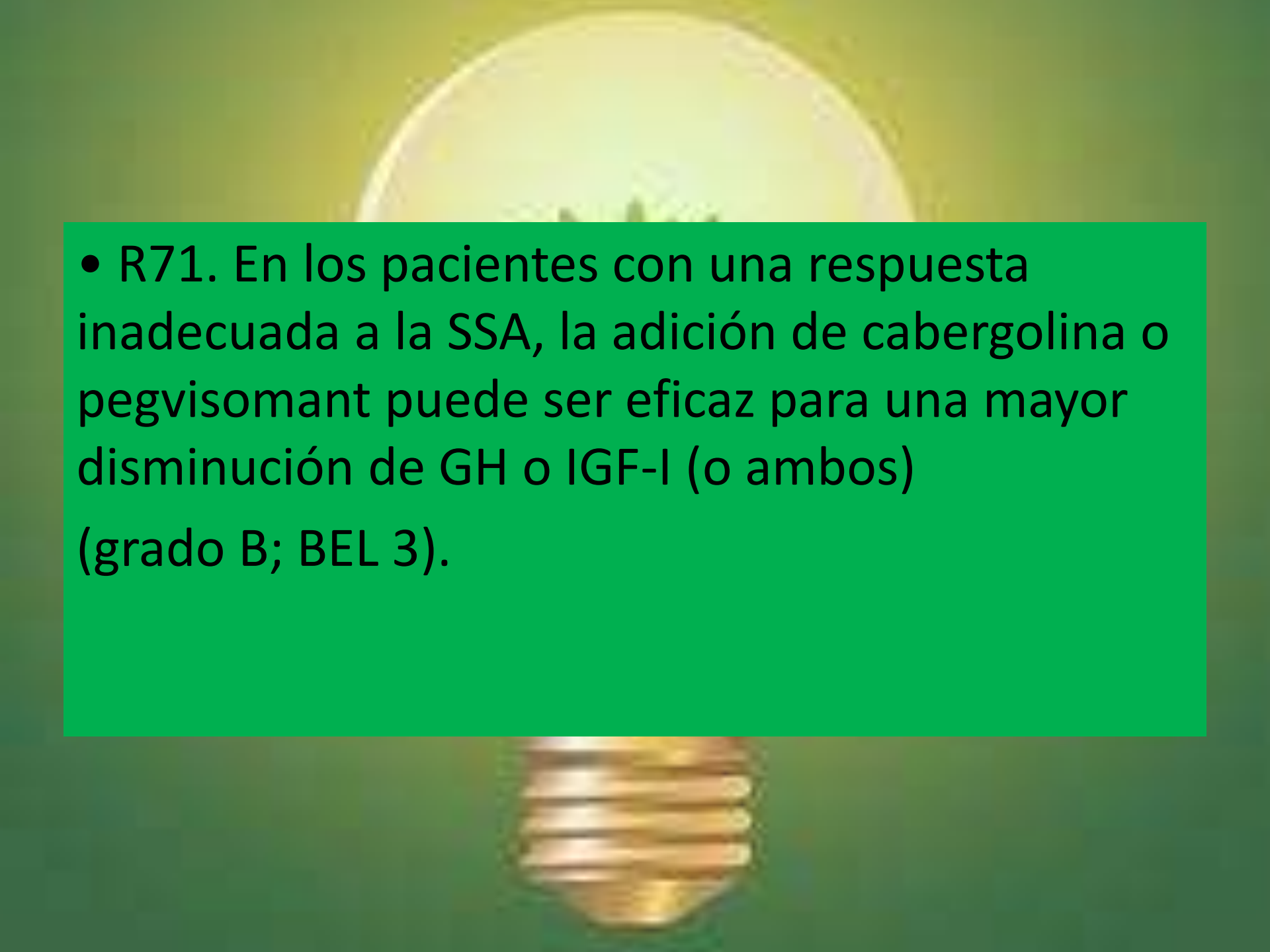
• R69. SSA reduce modestamente el tamaño del tumor hipofisiario en aproximadamente 25% y 70% de los pacientes, dependiendo de si se utilizan como adyuvante o terapia de novo respectivamente.

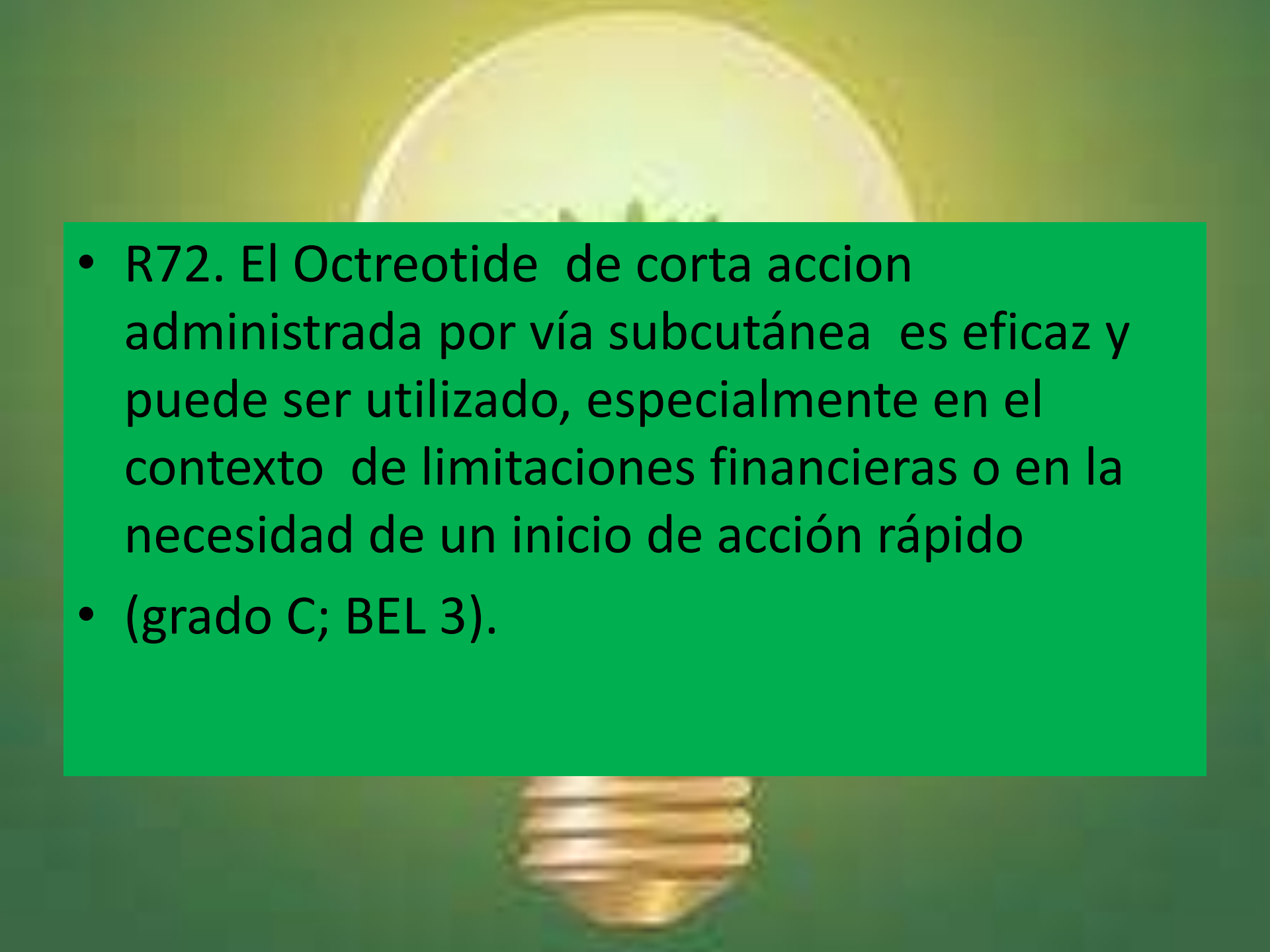
Los pacientes deben ser informados de que, a pesar que pueda ocurrir reducción del tumor, podría no ser suficiente para la descompresión de las estructuras locales en presencia de efectos de masa

(Grado B; BEL 3).

- R70. Los pacientes deben ser asesorados acerca de los efectos secundarios potenciales de los SSAs incluyendo malestar gastrointestinal, mala absorción, estreñimiento, enfermedad de la vesícula, la pérdida del cabello, y la bradicardia.

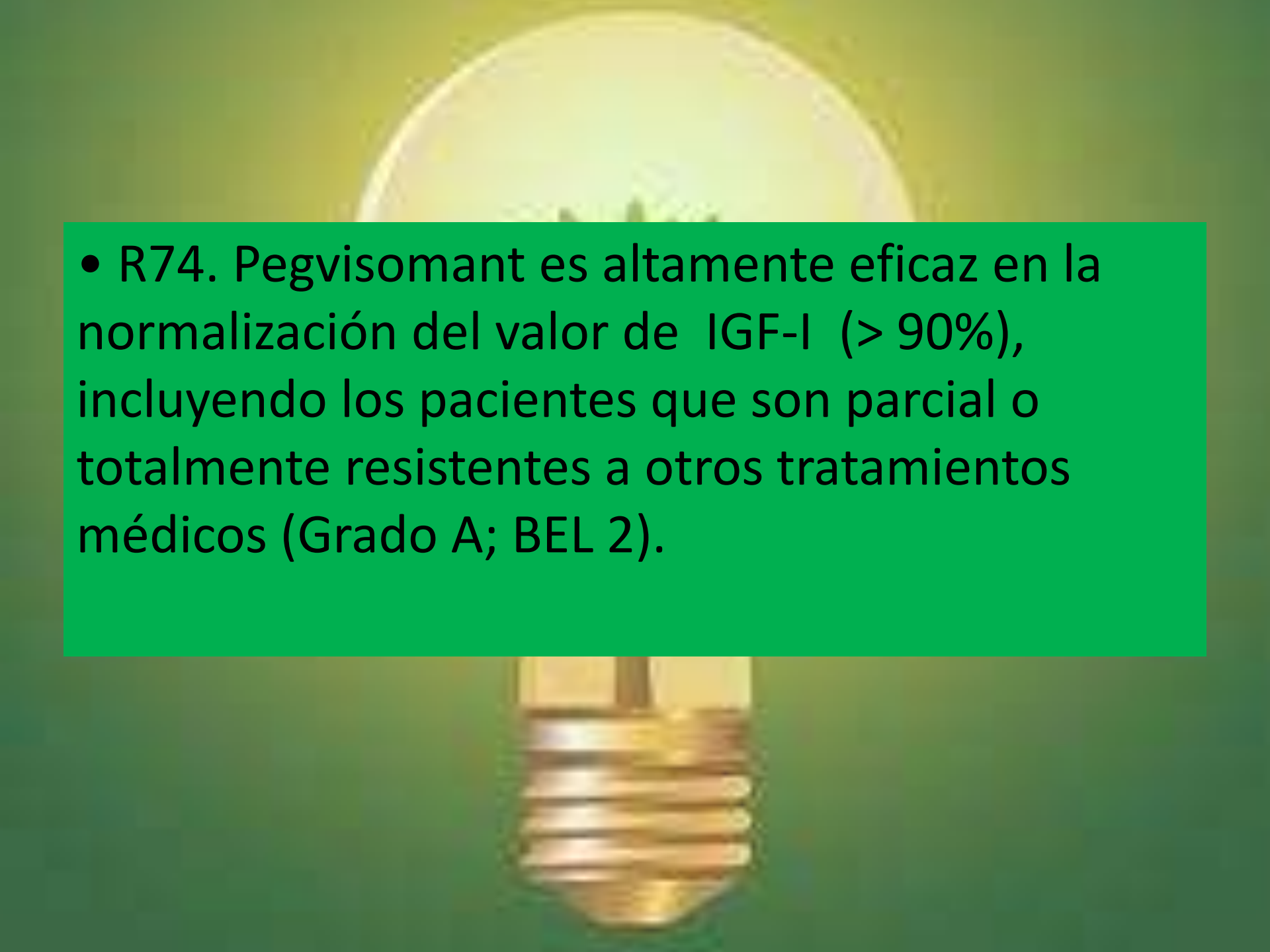
- No se recomienda que los pacientes tengan una estrecha vigilancia radiológica por imágenes de la enfermedad de la vesícula biliar sintomática, pero los pacientes deben ser informados acerca de los potenciales síntomas durante las citas de seguimiento.
- La octreótida LAR y lanreótida Autogel tienen similares perfiles de efectos secundarios (grado B; BEL 2).

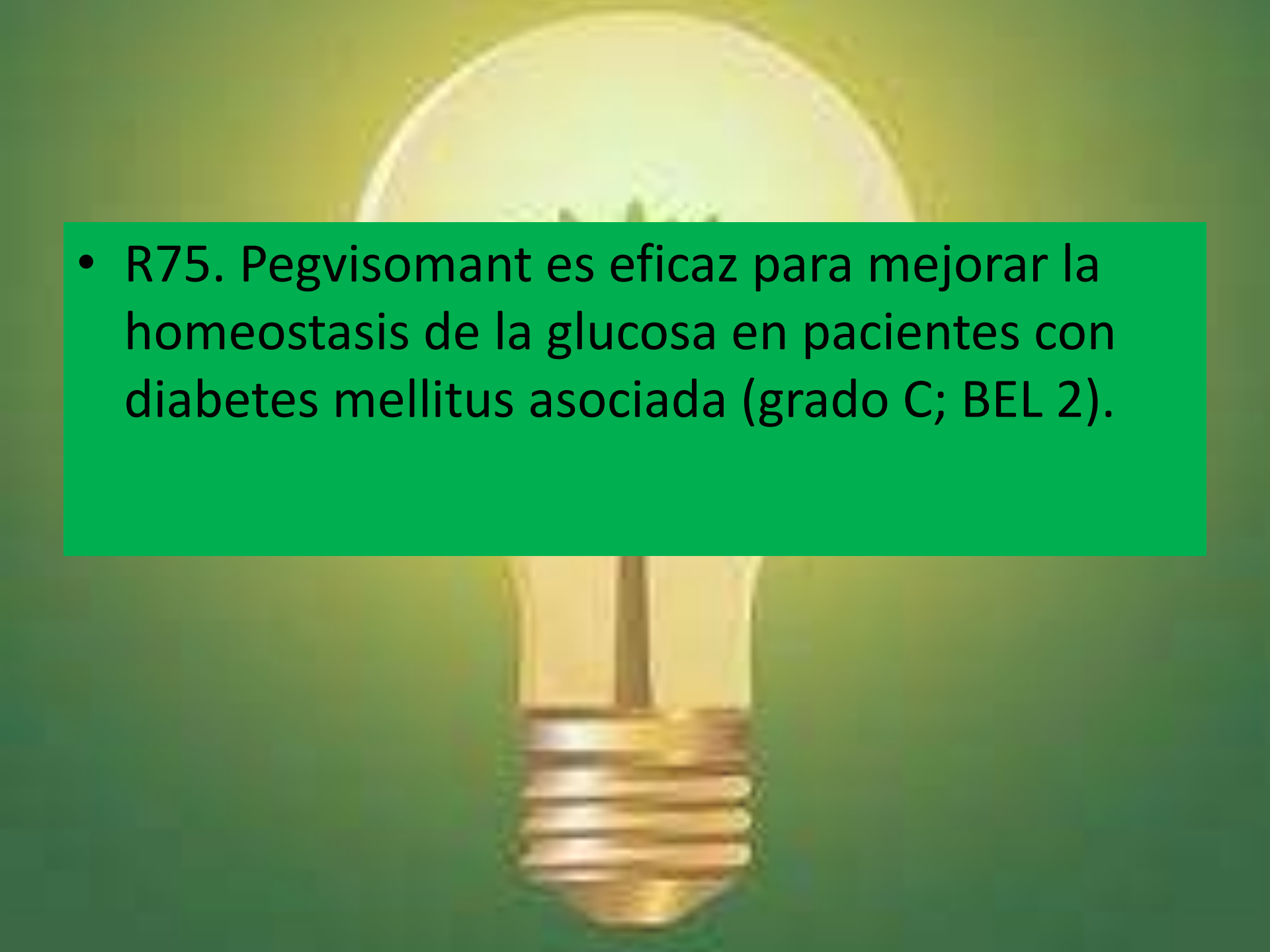
- 
- R71. En los pacientes con una respuesta inadecuada a la SSA, la adición de cabergolina o pegvisomant puede ser eficaz para una mayor disminución de GH o IGF-I (o ambos) (grado B; BEL 3).

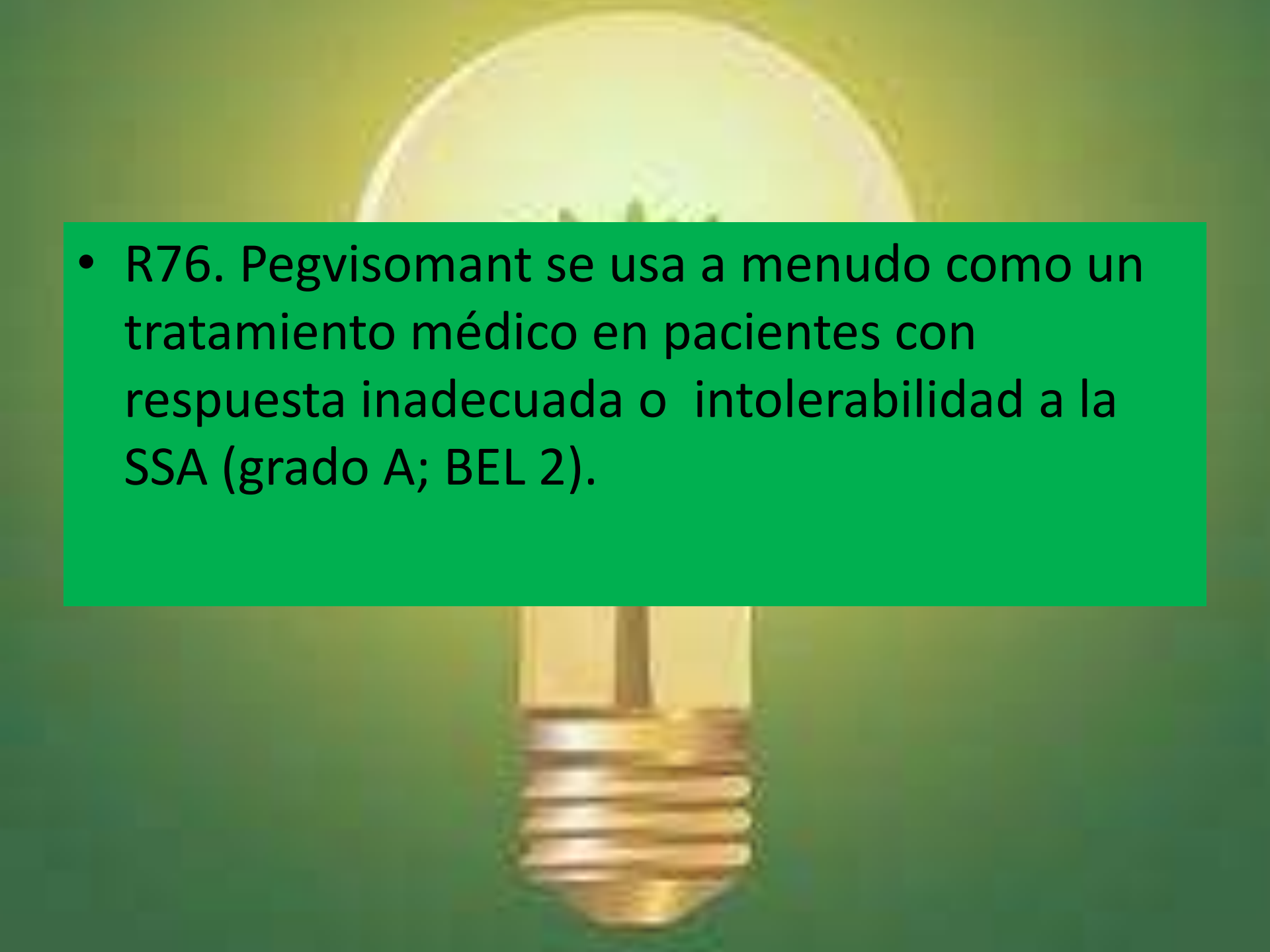
- 
- R72. El Octreotide de corta acción administrada por vía subcutánea es eficaz y puede ser utilizado, especialmente en el contexto de limitaciones financieras o en la necesidad de un inicio de acción rápido
 - (grado C; BEL 3).

ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE GH

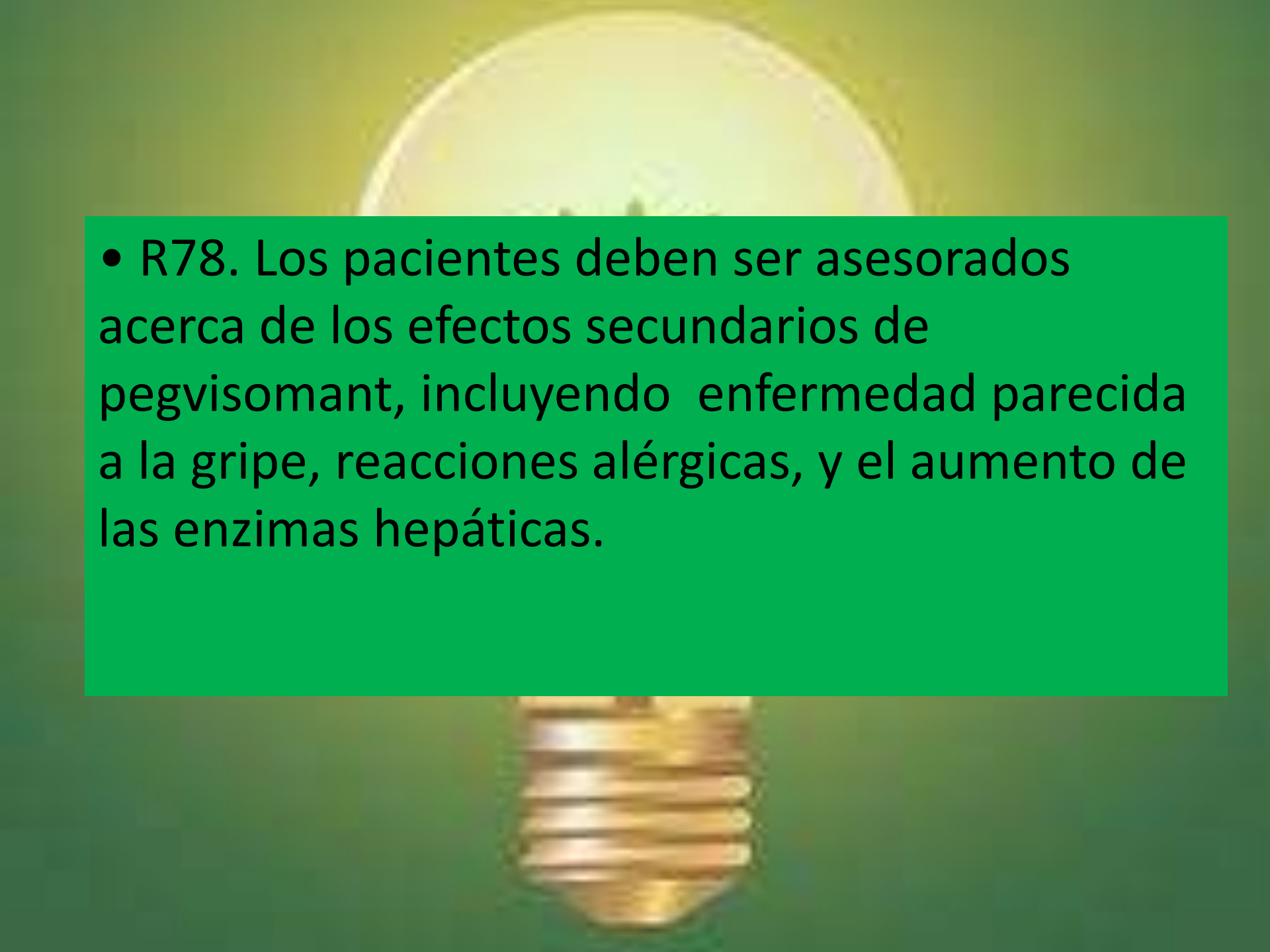
- R73. Pegvisomant es un antagonista del receptor de GH que compite con la GH endógena en su receptor e impide la dimerización funcional y la transducción de señal por parte del receptor de GH (Grado A; BEL 2).

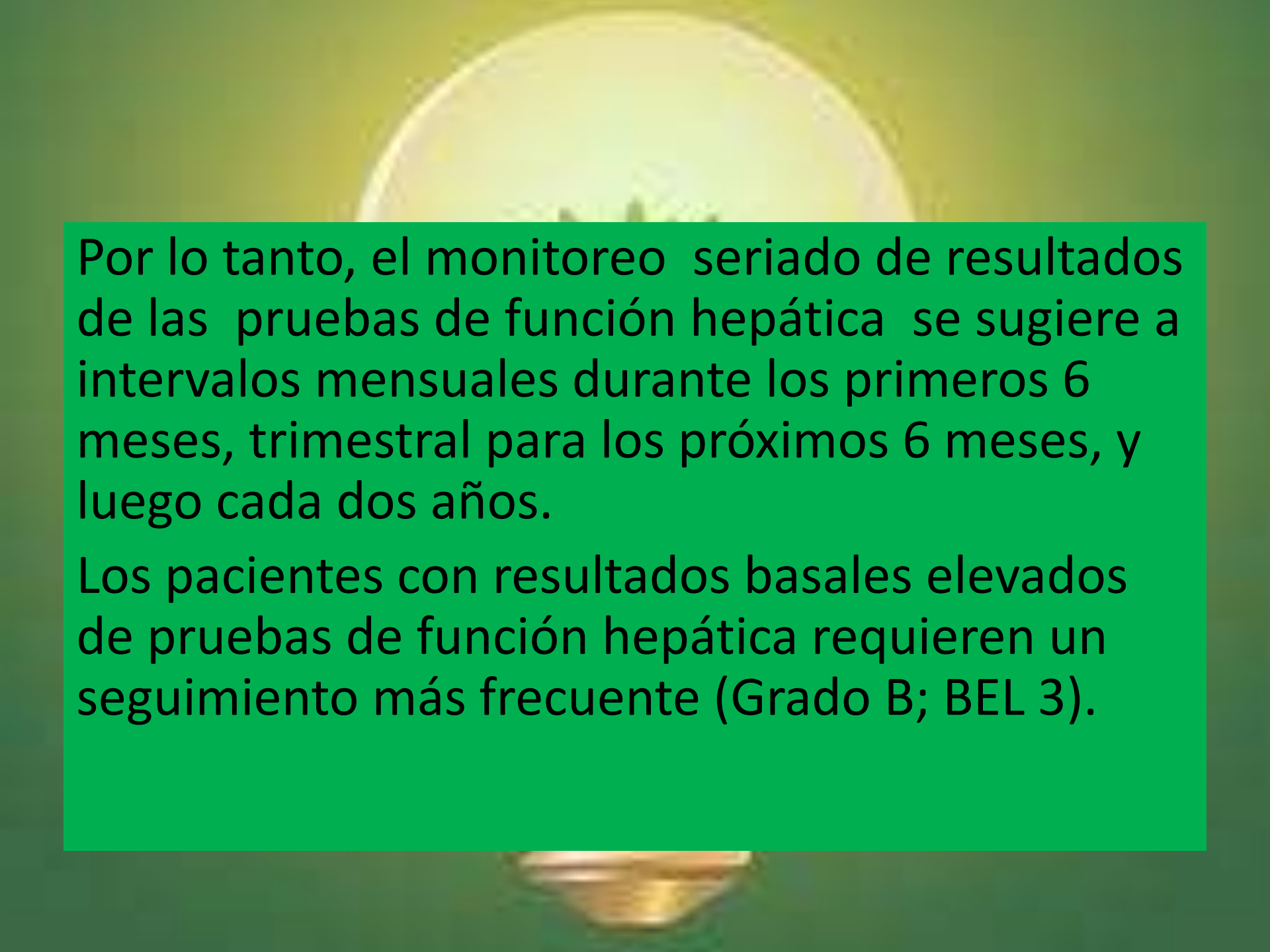
- 
- R74. Pegvisomant es altamente eficaz en la normalización del valor de IGF-I (> 90%), incluyendo los pacientes que son parcial o totalmente resistentes a otros tratamientos médicos (Grado A; BEL 2).

- 
- R75. Pegvisomant es eficaz para mejorar la homeostasis de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus asociada (grado C; BEL 2).

- 
- R76. Pegvisomant se usa a menudo como un tratamiento médico en pacientes con respuesta inadecuada o intolerabilidad a la SSA (grado A; BEL 2).

- R77. Los pacientes deben ser informados de que pegvisomant se administra como una inyección subcutánea diaria, aunque los protocolos alternativos, que incluyen la administración de dos veces a la semana o una vez a la semana, son sugeridos en pacientes específicos (grado B; BEL 3).

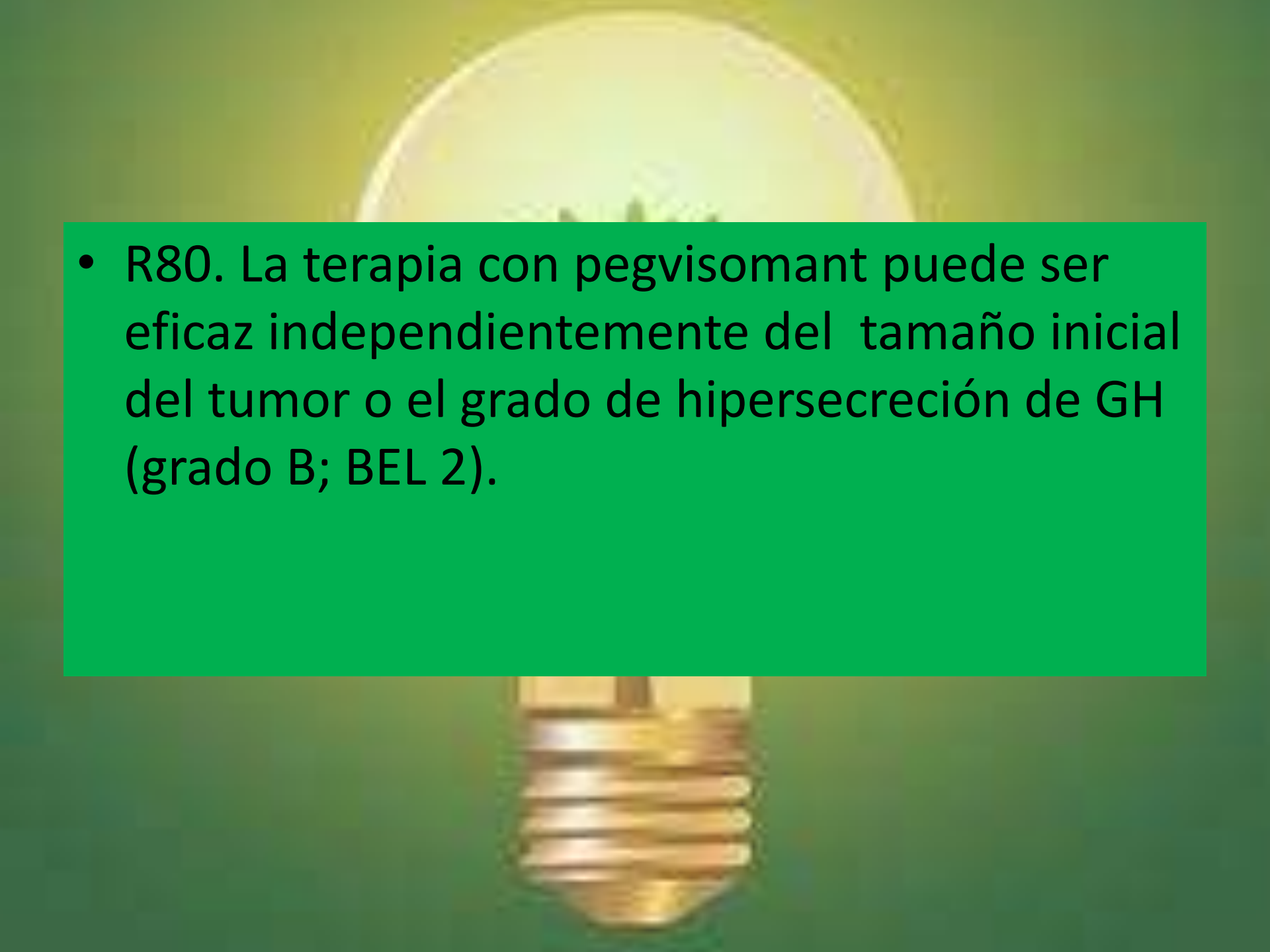
- 
- R78. Los pacientes deben ser asesorados acerca de los efectos secundarios de pegvisomant, incluyendo enfermedad parecida a la gripe, reacciones alérgicas, y el aumento de las enzimas hepáticas.



Por lo tanto, el monitoreo seriado de resultados de las pruebas de función hepática se sugiere a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses, trimestral para los próximos 6 meses, y luego cada dos años.

Los pacientes con resultados basales elevados de pruebas de función hepática requieren un seguimiento más frecuente (Grado B; BEL 3).

- R79. Los pacientes deben ser informados que el aumento del tamaño del tumor se ha asociado frecuentemente con el uso de pegvisomant. Por lo tanto, se ha sugerido la vigilancia con imágenes de hipofisis seriadas por RMI (grado C; BEL 3).

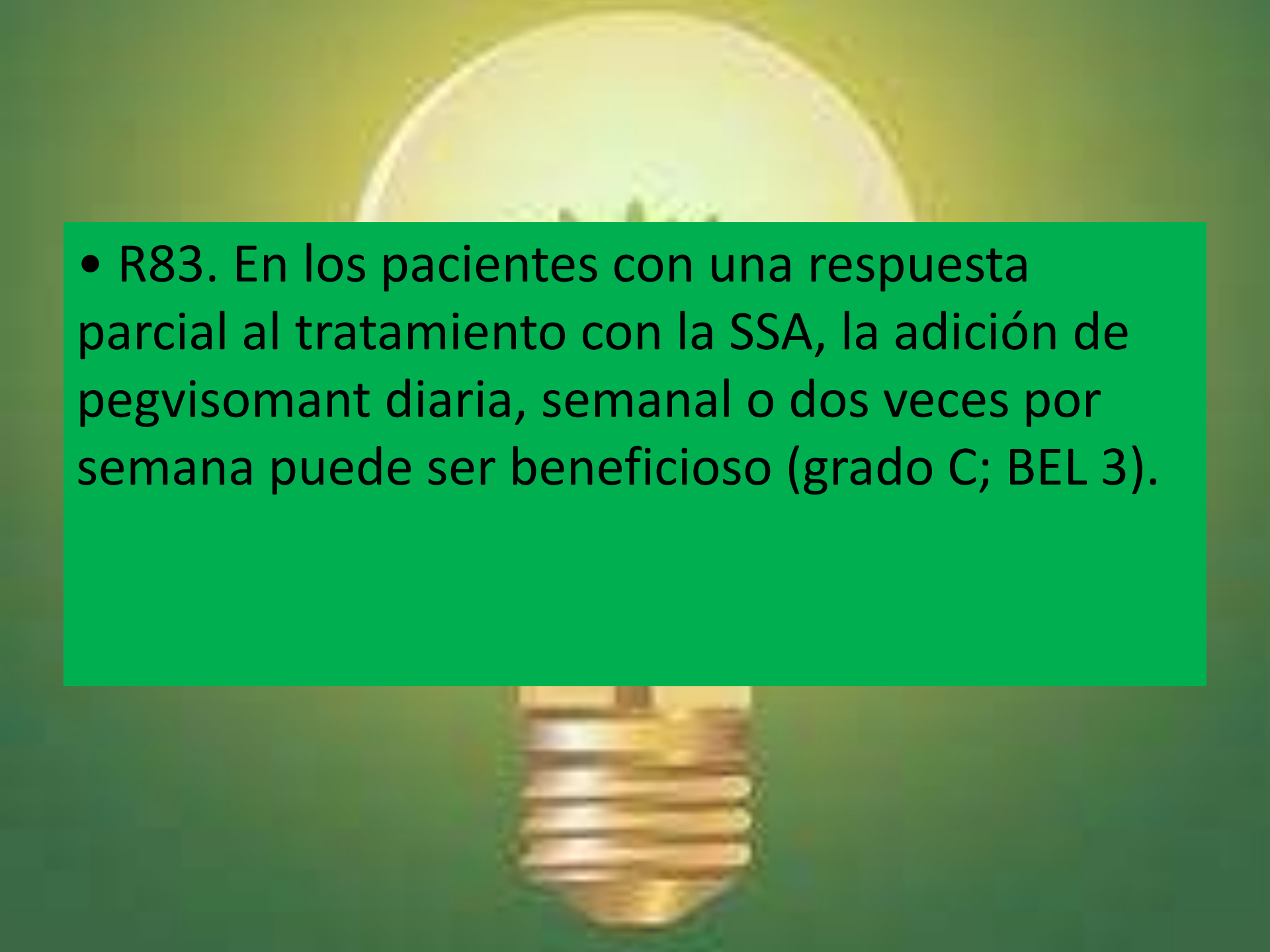
- 
- R80. La terapia con pegvisomant puede ser eficaz independientemente del tamaño inicial del tumor o el grado de hipersecreción de GH (grado B; BEL 2).

- R81. Debido a que los niveles de GH endógena aumentan con la administración de pegvisomant, esto medidos en ensayos cruzados con hormona del crecimiento, los niveles séricos de hormona del crecimiento no son específicos y no deben ser monitorizados en pacientes que reciben pegvisomant (Grado A, BEL 2).

TERAPIA COMBINADA

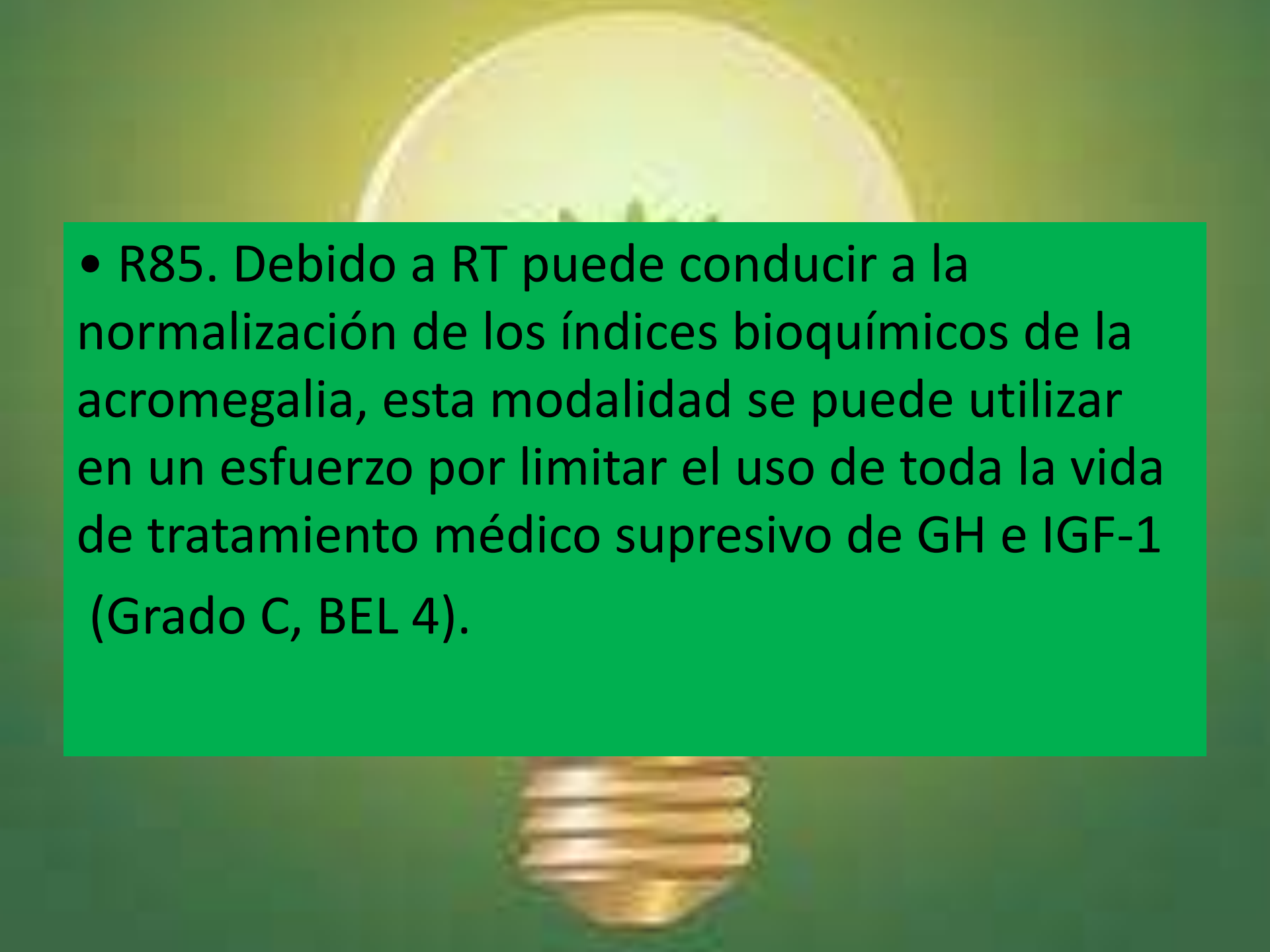
- R82. En pacientes con una respuesta parcial al tratamiento SSA, la adición de cabergolina puede ser útil para una mayor disminución de los niveles de GH o IGF-I-(grado C; BEL 3).

.

- 
- R83. En los pacientes con una respuesta parcial al tratamiento con la SSA, la adición de pegvisomant diaria, semanal o dos veces por semana puede ser beneficioso (grado C; BEL 3).

RADIOTERAPIA

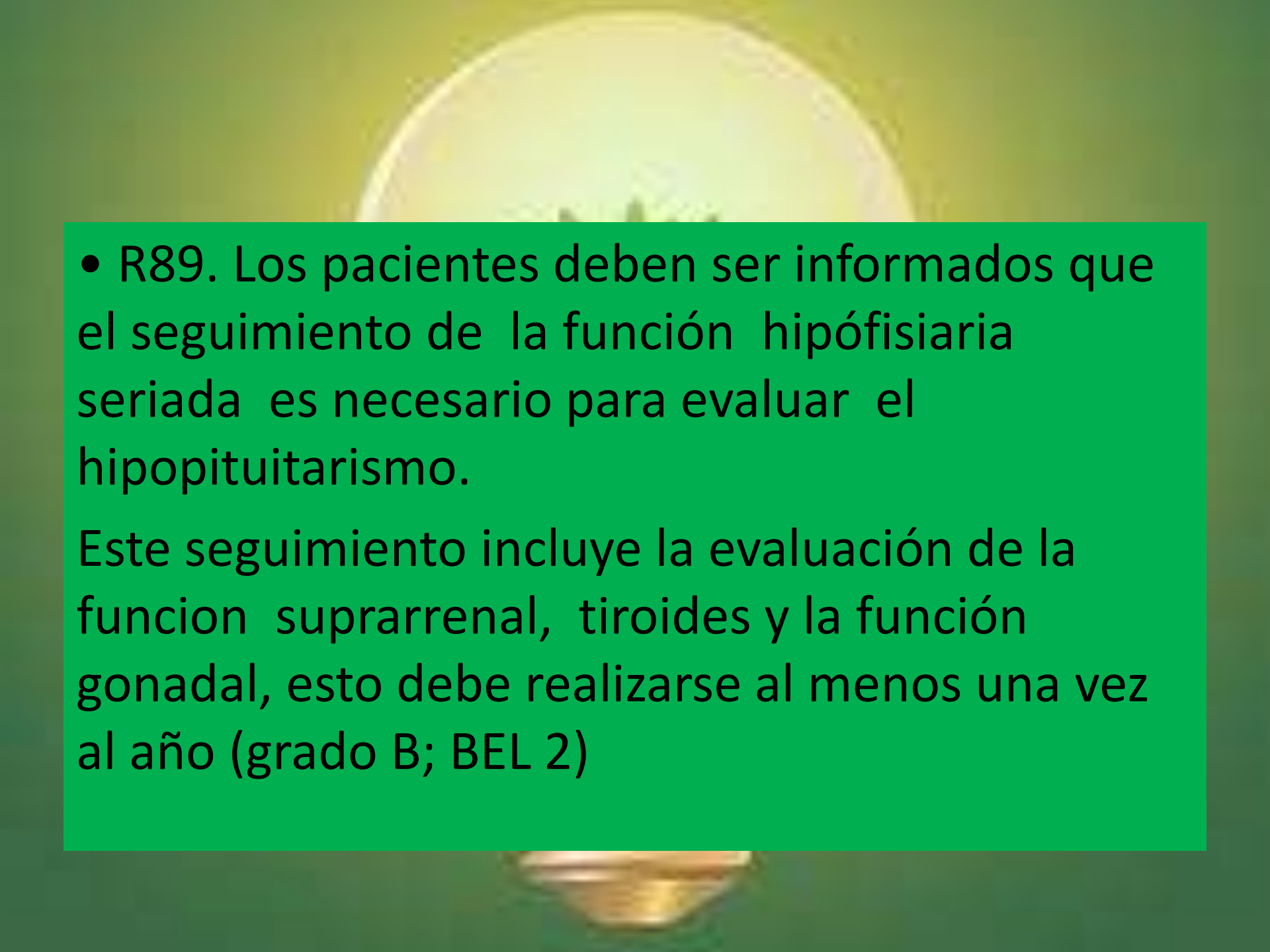
- R84. RT hipofisiaria en acromegalia se debe considerar un tratamiento adyuvante en pacientes que no responden plenamente a los tratamientos médicos o quirúrgicos (o ambos) (grado C, BEL 4).

- 
- R85. Debido a RT puede conducir a la normalización de los índices bioquímicos de la acromegalia, esta modalidad se puede utilizar en un esfuerzo por limitar el uso de toda la vida de tratamiento médico supresivo de GH e IGF-1 (Grado C, BEL 4).

- R86. Los pacientes pueden ser aconsejados sobre las opciones de RT, incluso la radioterapia fraccionada convencional vrs Radiocirugía estereotáxica, que puede ser administrado por rayos gamma (Gamma Knife), CyberKnife, o un acelerador lineal (grado C, BEL 4).

- R87. Debido a los avances técnicos y de conveniencia, la radiocirugía estereotáxica se puede considerar el modo preferido de RT sobre la RT convencional, en pacientes con acromegalia, a menos que la técnica no este disponible, tenga tamaño sustancial el tumor residual, o que el tumor este demasiado cerca (<5 mm) del quiasma óptico (grado C; BEL 4).

- R88. Los pacientes deben ser informados de que los beneficios de la RT en la hipersecreción de GH puede retrasarse, hasta años, y la terapia médica será necesaria hasta que el efecto de la radiación sea sostenido. El destete intermitente del tratamiento médico, será necesario a fin de evaluar la secreción de GH (grado C; BEL 4).

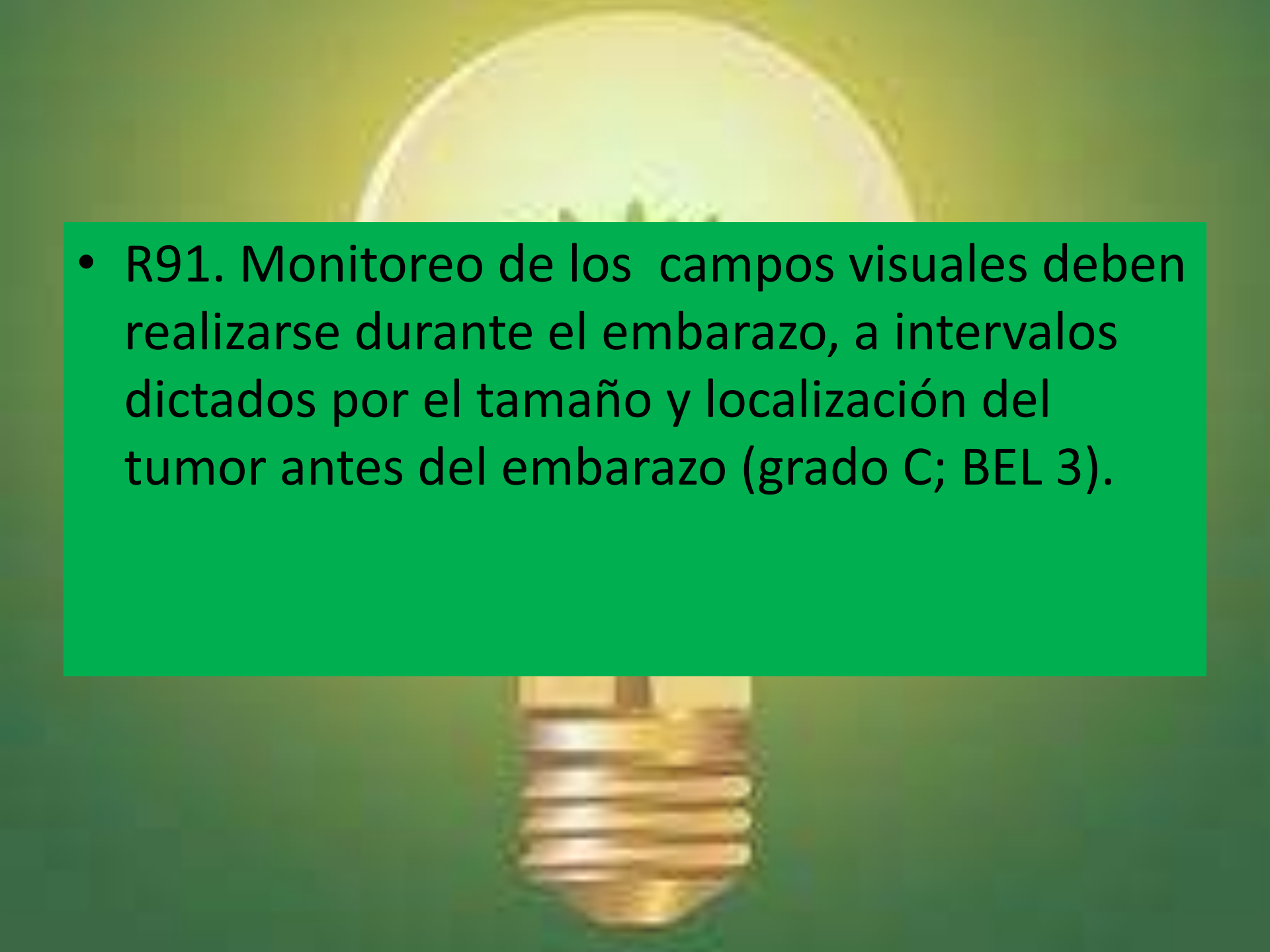


- R89. Los pacientes deben ser informados que el seguimiento de la función hipofisiaria seriada es necesario para evaluar el hipopituitarismo.

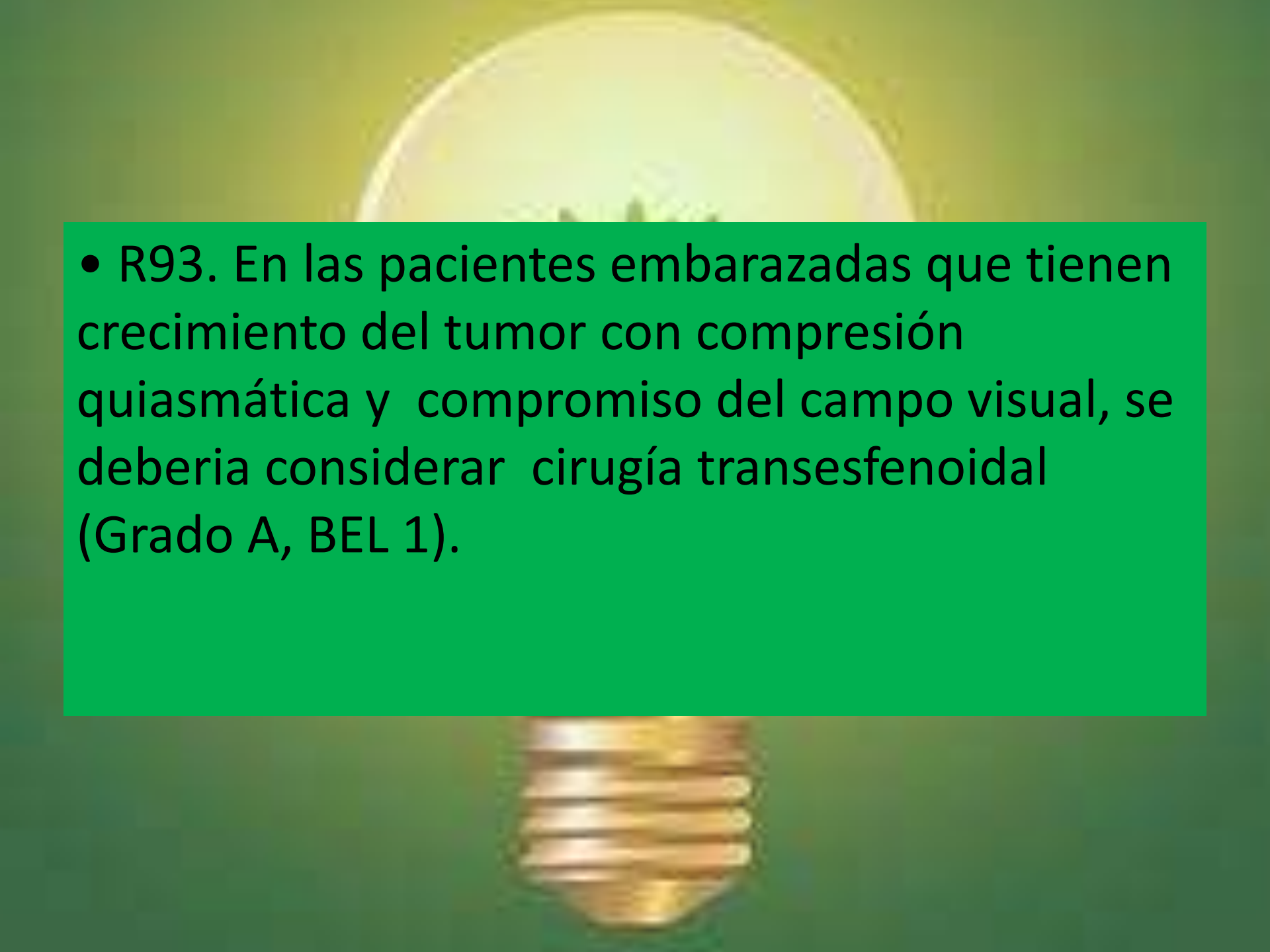
Este seguimiento incluye la evaluación de la función suprarrenal, tiroides y la función gonadal, esto debe realizarse al menos una vez al año (grado B; BEL 2)

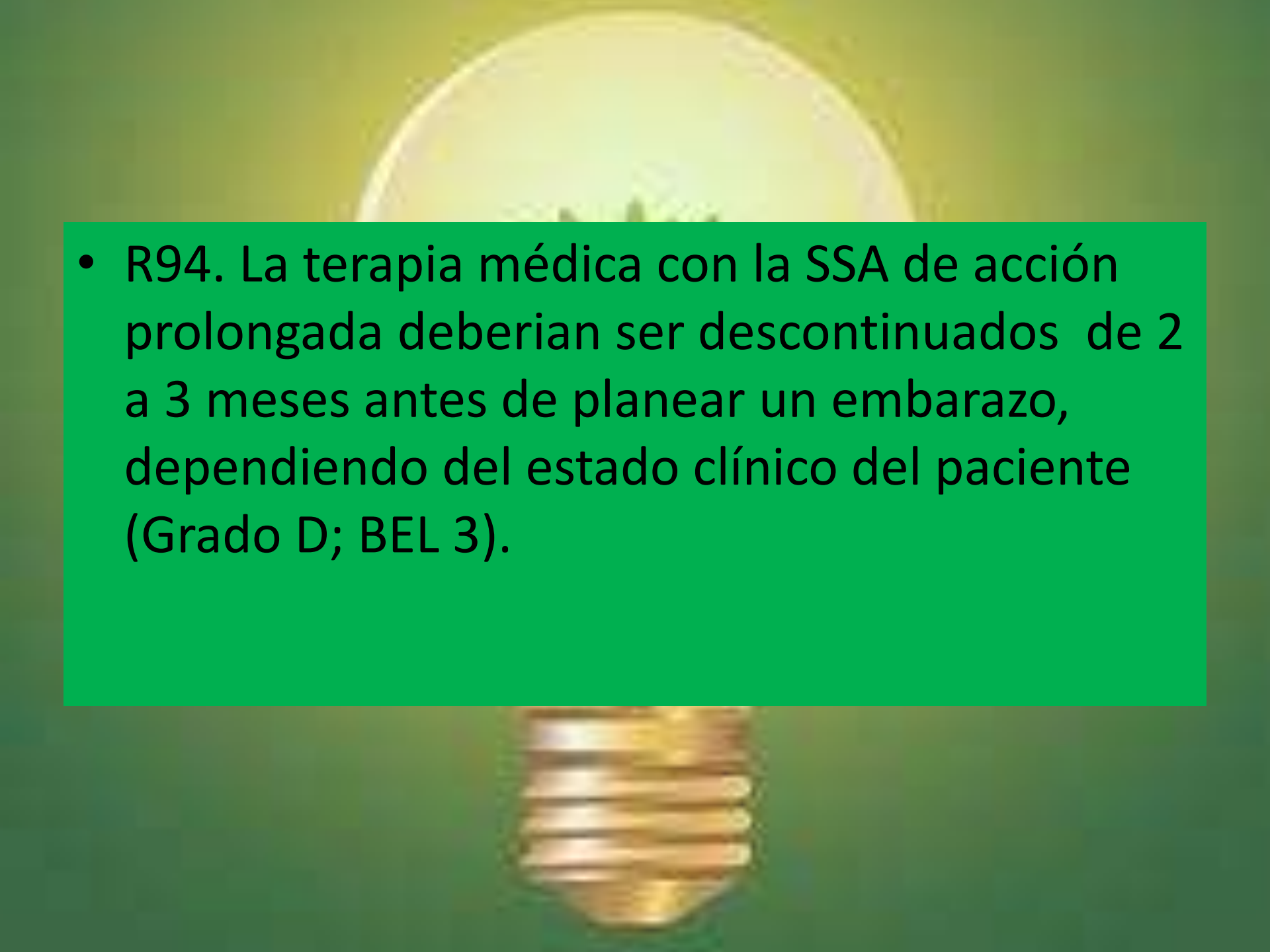
ACROMEGALIA Y EMBARAZO

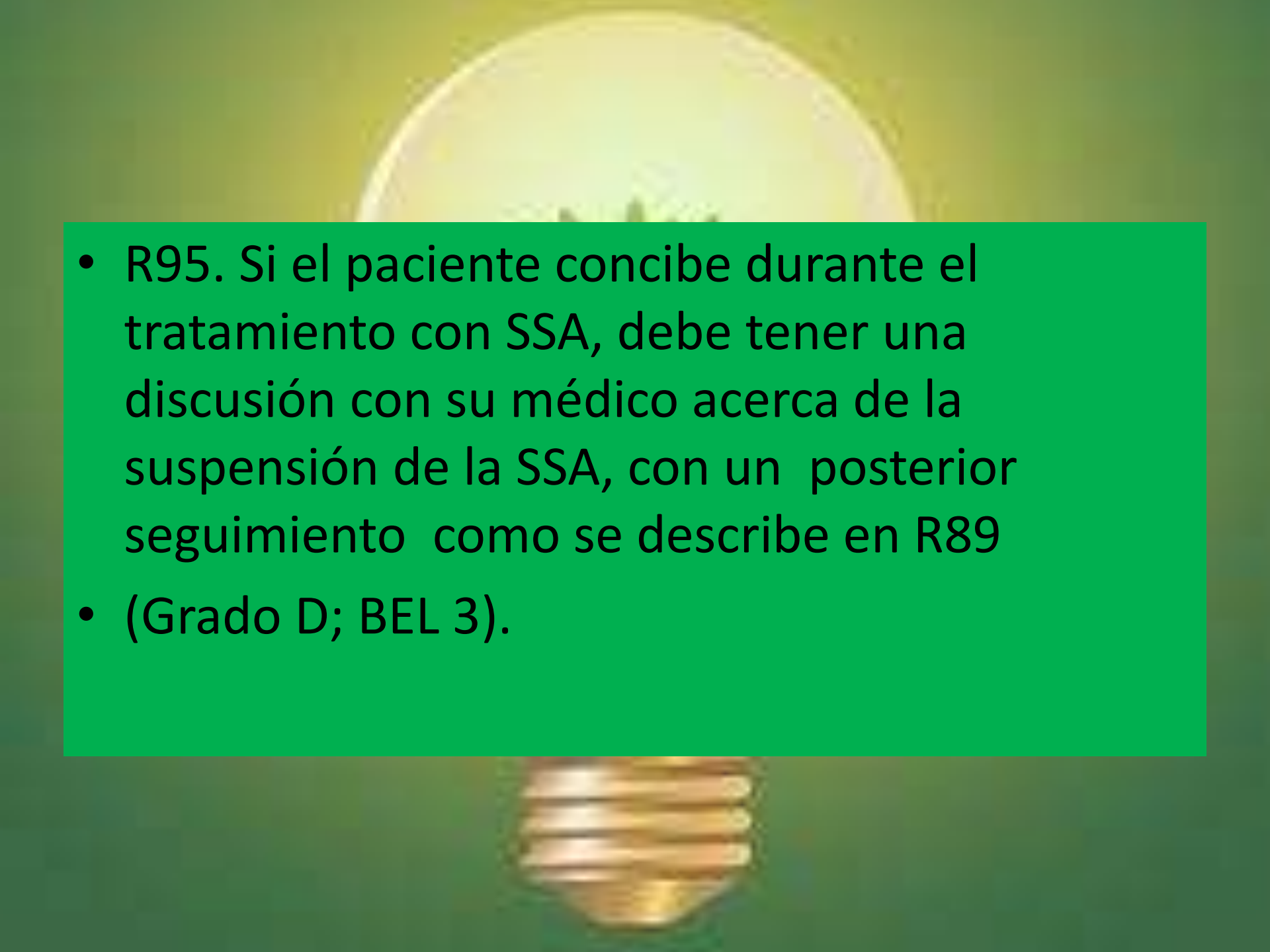
- R90. En una paciente embarazada con acromegalia, el control bioquímico con la medición de los niveles de GH o IGF-I es de uso limitado (Grado B; BEL 3).

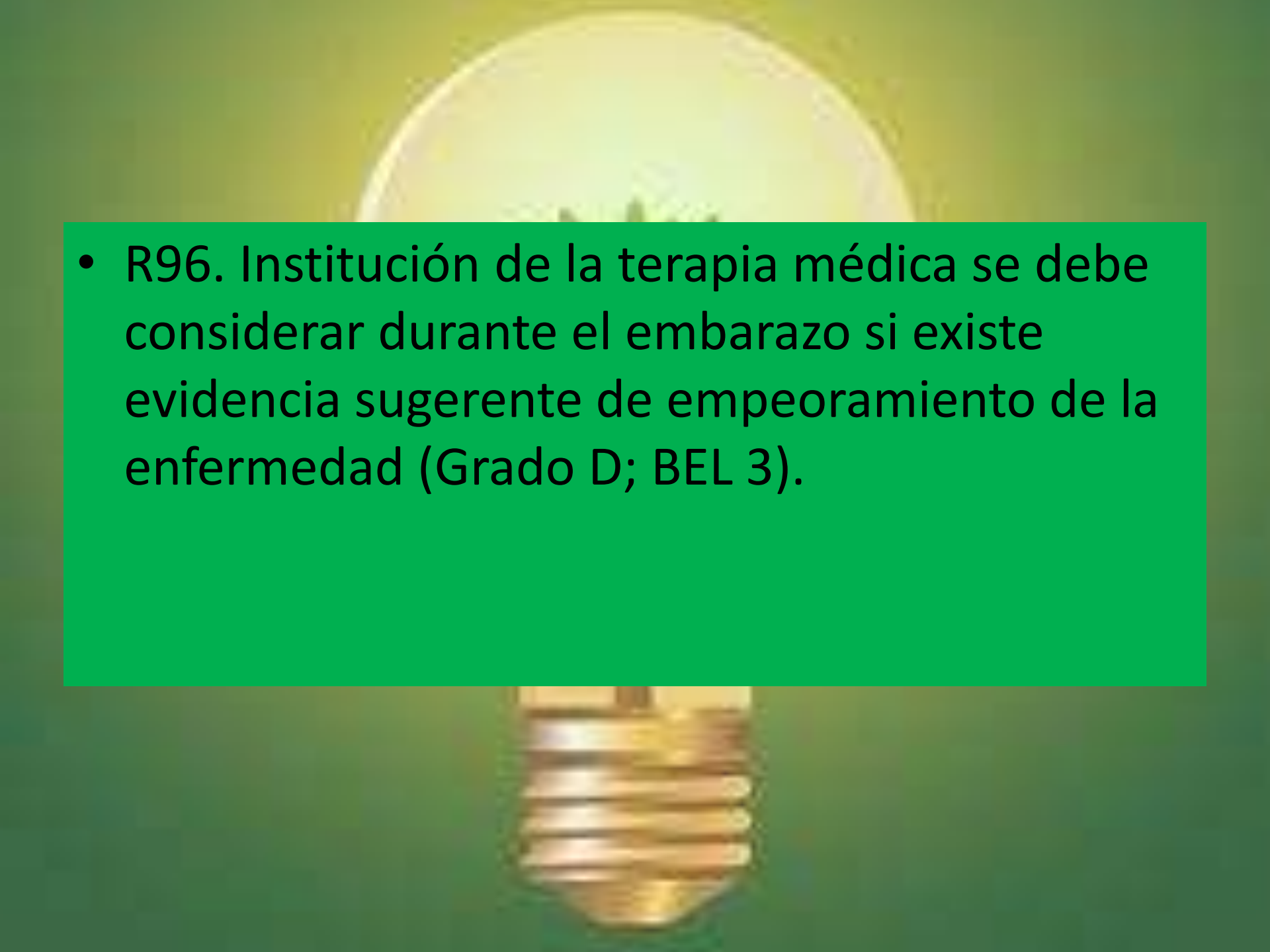
- 
- R91. Monitoreo de los campos visuales deben realizarse durante el embarazo, a intervalos dictados por el tamaño y localización del tumor antes del embarazo (grado C; BEL 3).

- R92. Imágenes por resonancia magnética no debe ser realizada de forma rutinaria durante el embarazo a menos que haya evidencia de nuevo o empeoramiento del compromiso del campo visual. Si se realiza, la resonancia magnética se debe hacer sin la administración de un agente de contraste (Grado A, BEL 1).

- 
- R93. En las pacientes embarazadas que tienen crecimiento del tumor con compresión quiasmática y compromiso del campo visual, se debería considerar cirugía transesfenoidal (Grado A, BEL 1).

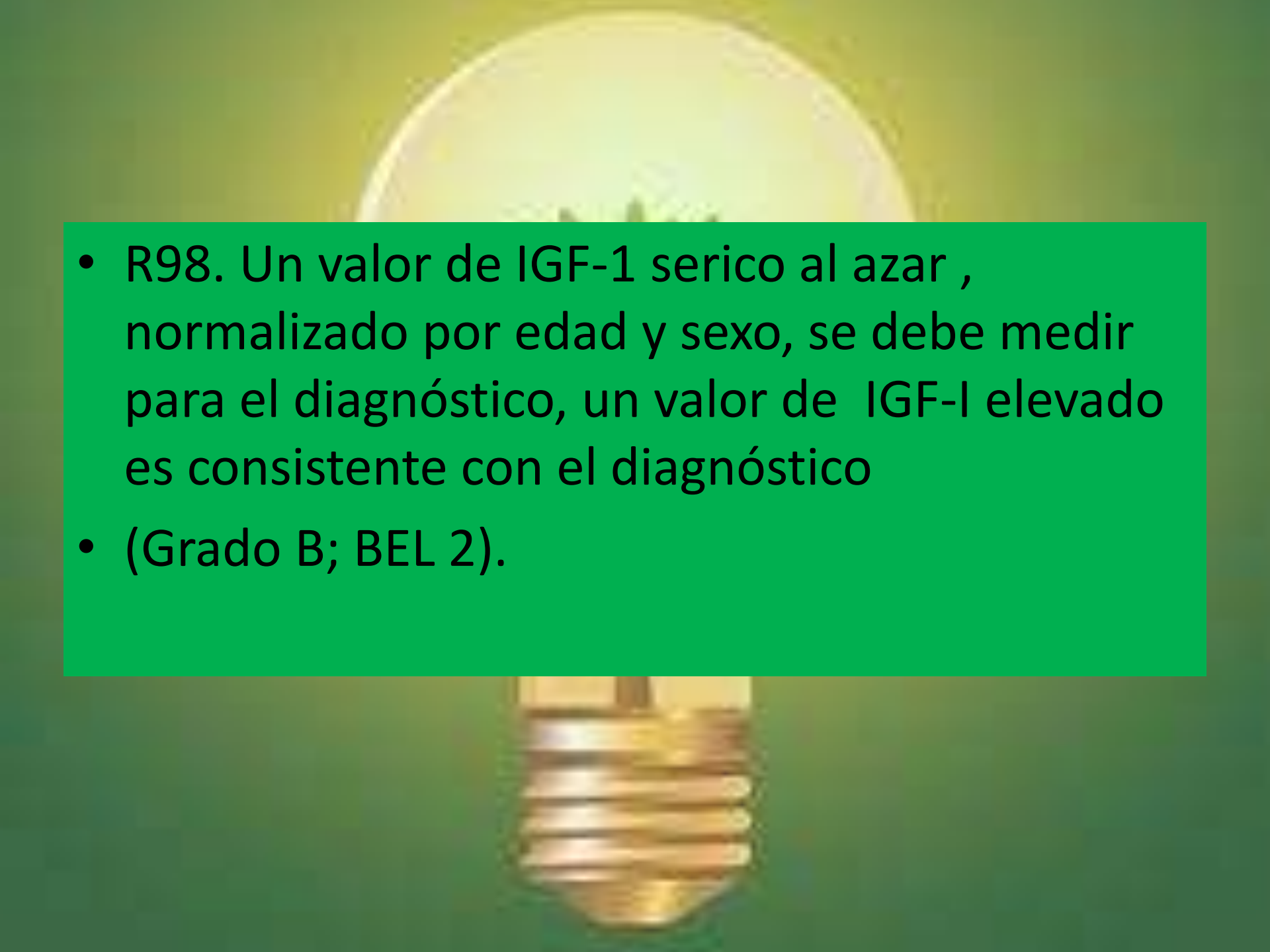
- 
- R94. La terapia médica con la SSA de acción prolongada deberían ser descontinuados de 2 a 3 meses antes de planear un embarazo, dependiendo del estado clínico del paciente (Grado D; BEL 3).

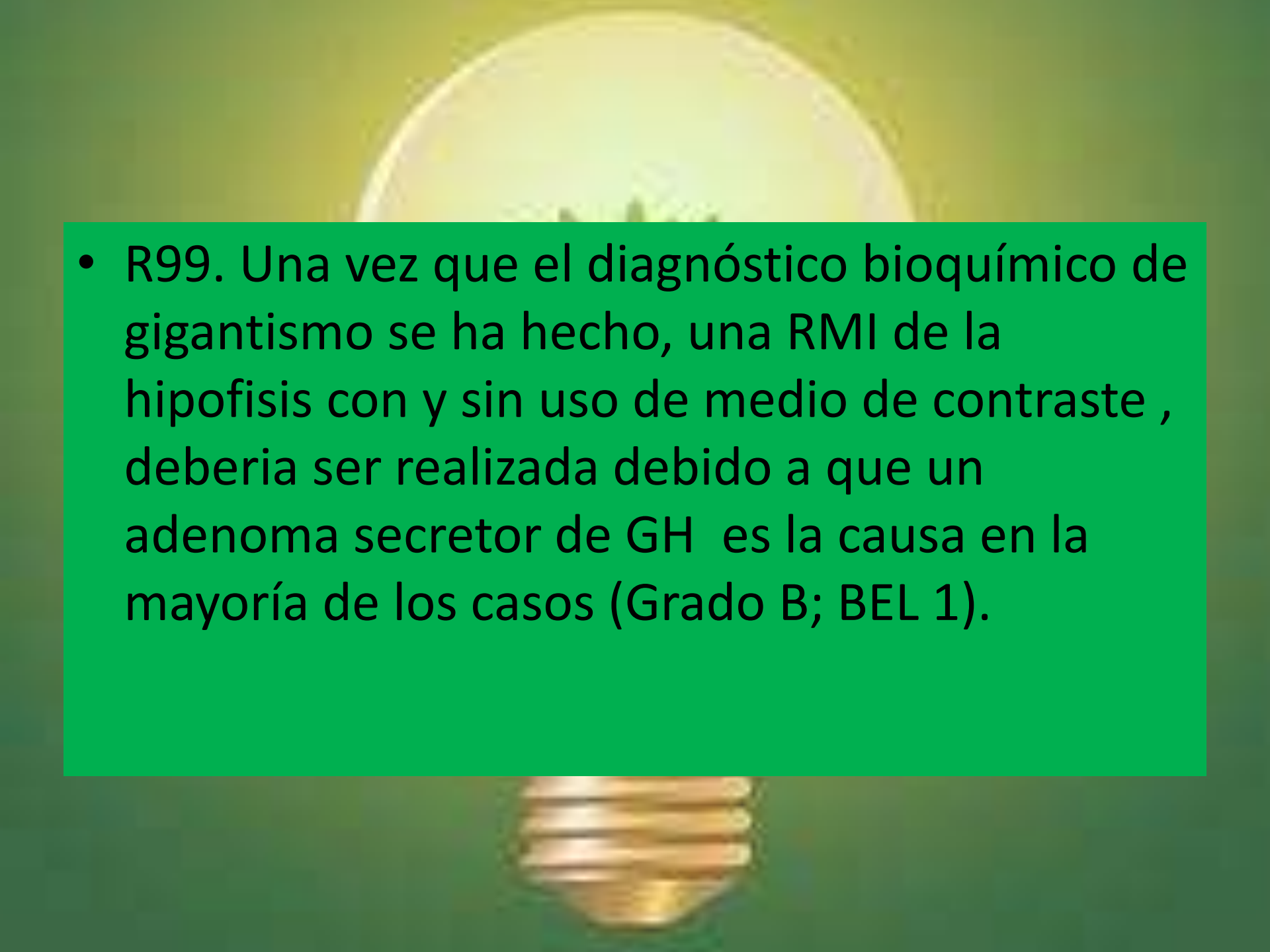
- 
- R95. Si el paciente concibe durante el tratamiento con SSA, debe tener una discusión con su médico acerca de la suspensión de la SSA, con un posterior seguimiento como se describe en R89
 - (Grado D; BEL 3).

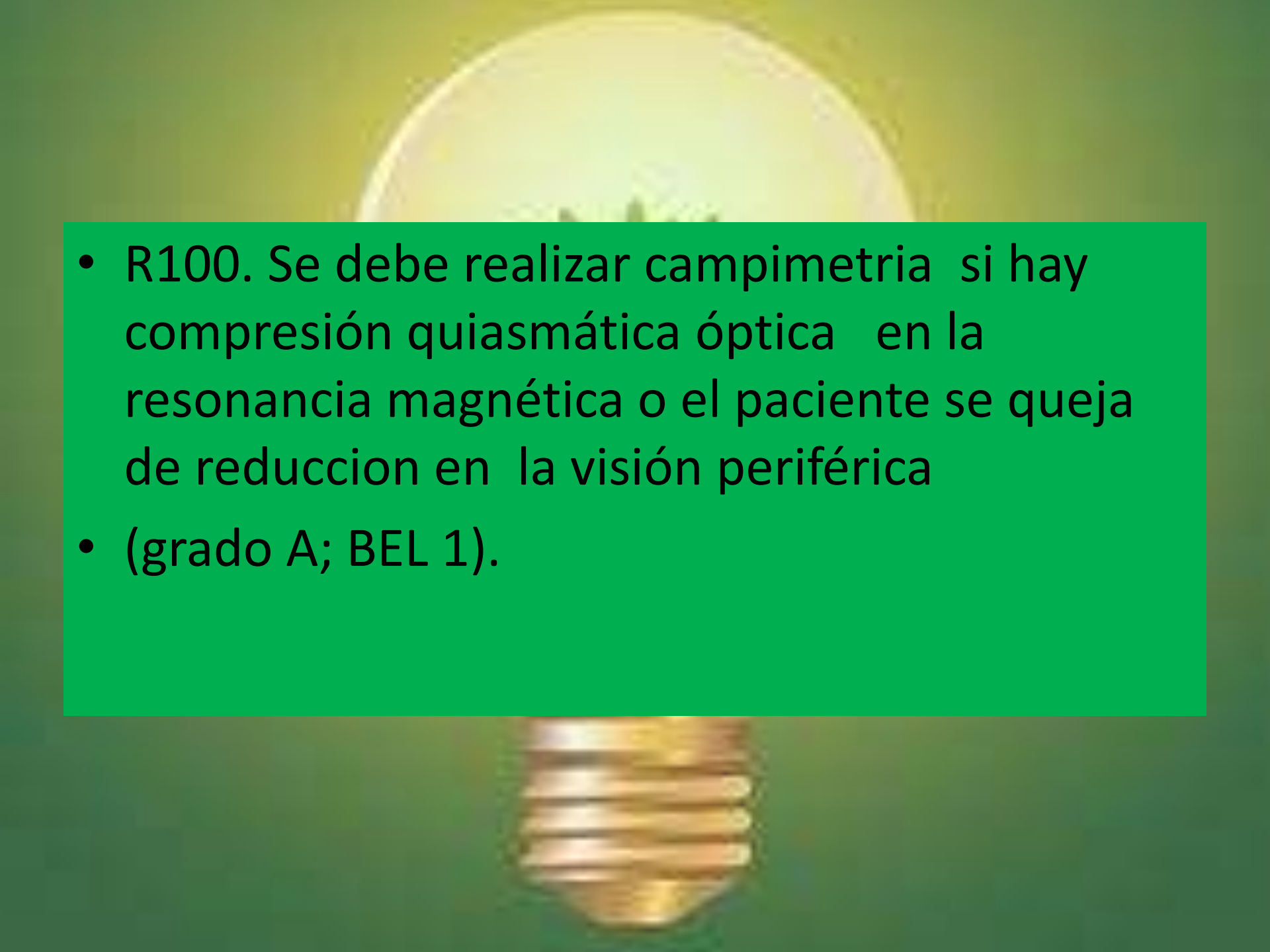
- 
- R96. Institución de la terapia médica se debe considerar durante el embarazo si existe evidencia sugerente de empeoramiento de la enfermedad (Grado D; BEL 3).

ABORDAJE DEL GIGANTISMO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

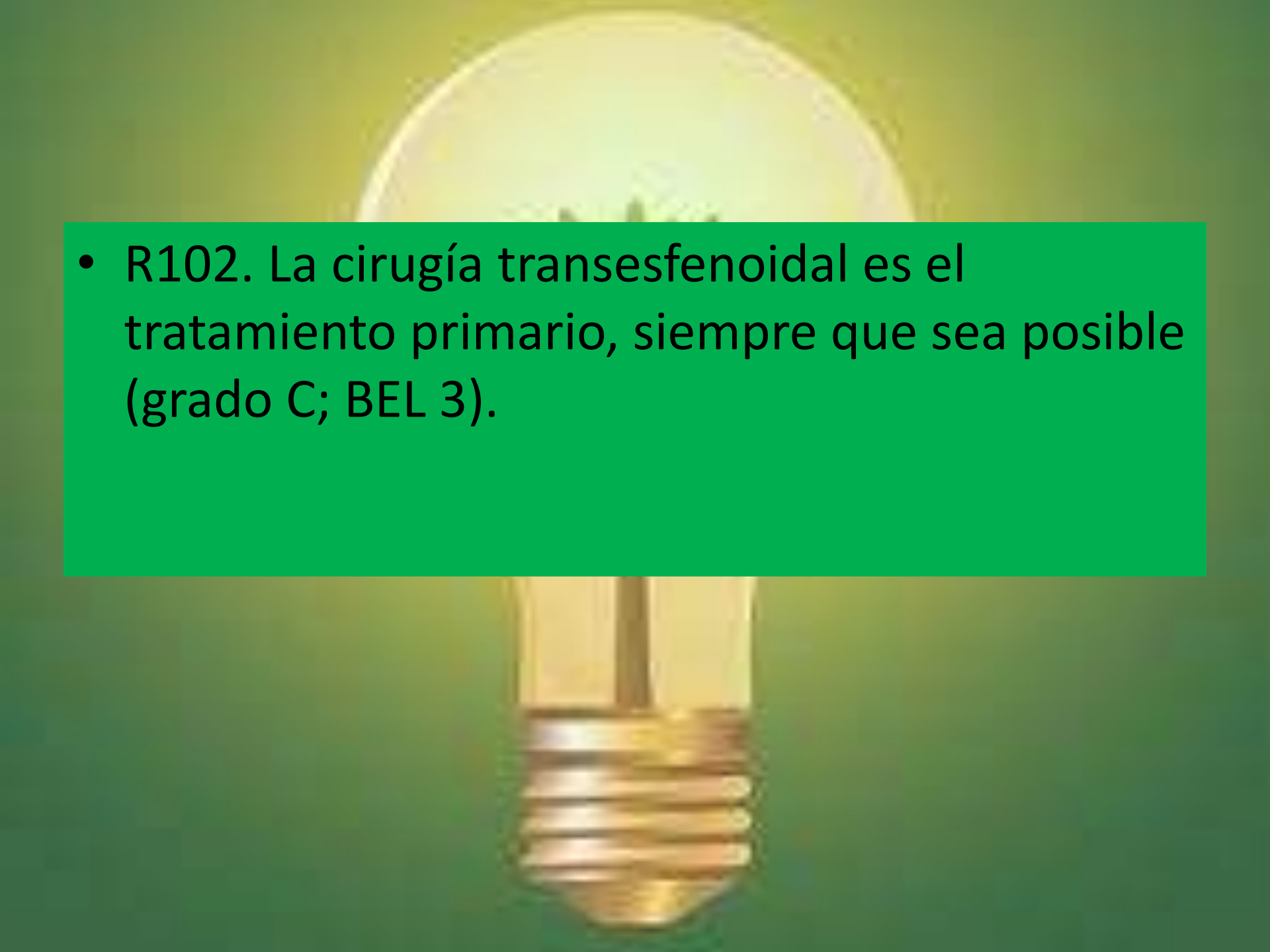
- R97. El gigantismo es un síndrome clínico poco frecuente que se asocia con una aceleración espectacular crecimiento lineal (Grado A, BEL 1).

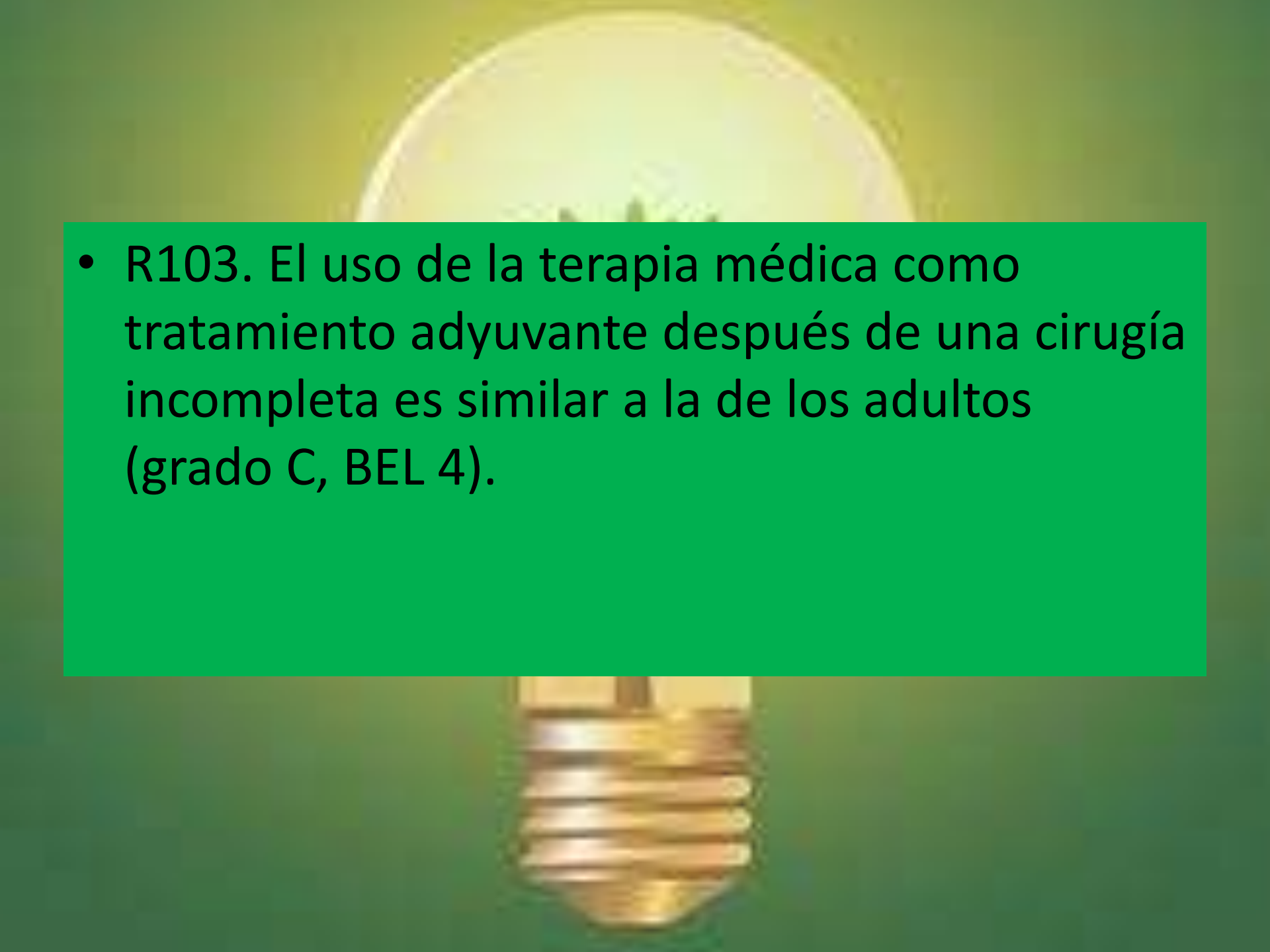
- 
- R98. Un valor de IGF-1 serico al azar , normalizado por edad y sexo, se debe medir para el diagnóstico, un valor de IGF-I elevado es consistente con el diagnóstico
 - (Grado B; BEL 2).

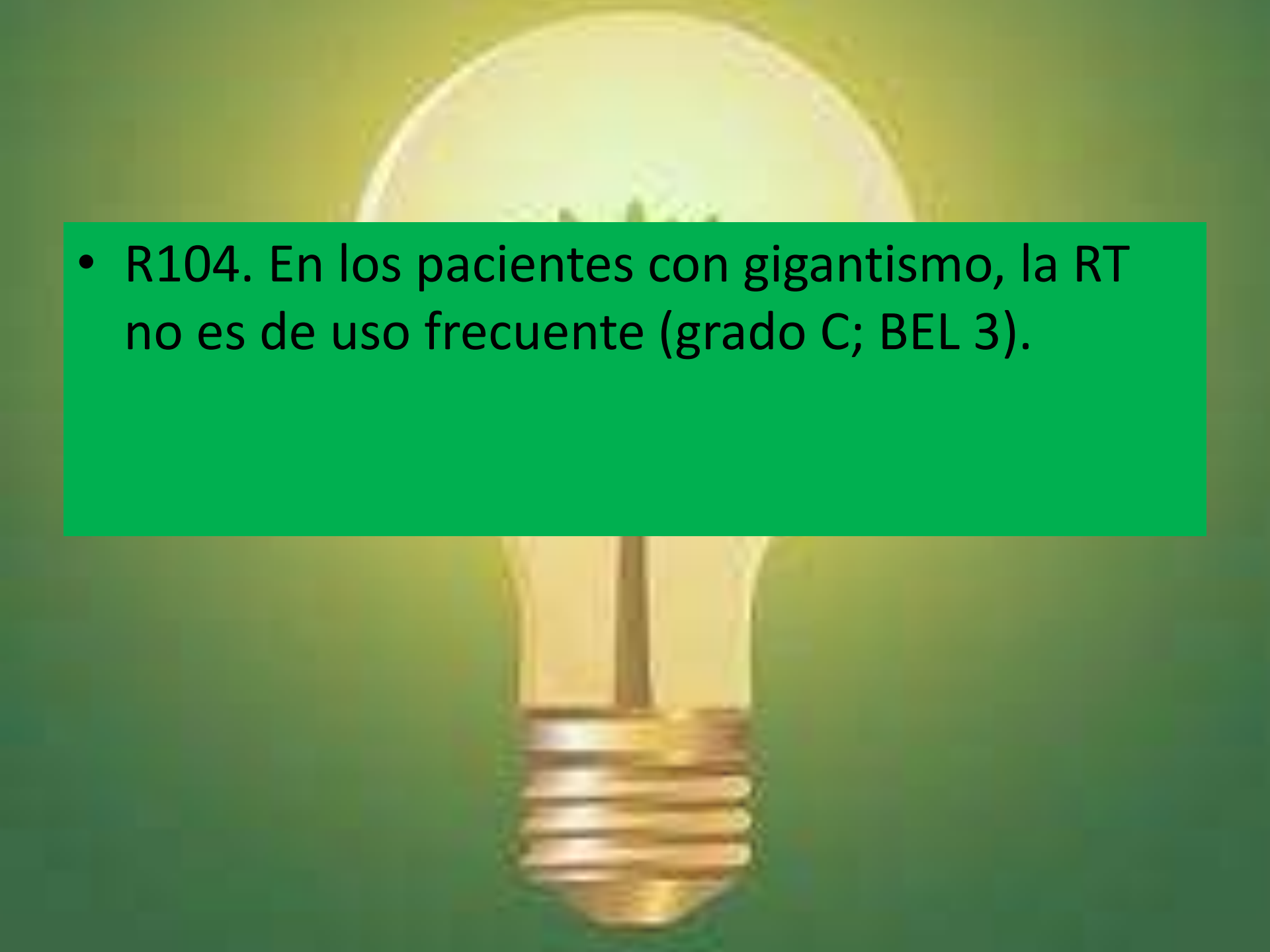
- 
- R99. Una vez que el diagnóstico bioquímico de gigantismo se ha hecho, una RMI de la hipofisis con y sin uso de medio de contraste , debería ser realizada debido a que un adenoma secretor de GH es la causa en la mayoría de los casos (Grado B; BEL 1).

- 
- R100. Se debe realizar campimetria si hay compresión quiasmática óptica en la resonancia magnética o el paciente se queja de reduccion en la visión periférica
 - (grado A; BEL 1).

- R101. Los objetivos del tratamiento son el control de las variables bioquímicas y reducir el volumen del tumor, como en la acromegalia.
- Otro objetivo del tratamiento es controlar el crecimiento acelerado lineal (grado A; BEL 1).

- 
- R102. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento primario, siempre que sea posible (grado C; BEL 3).

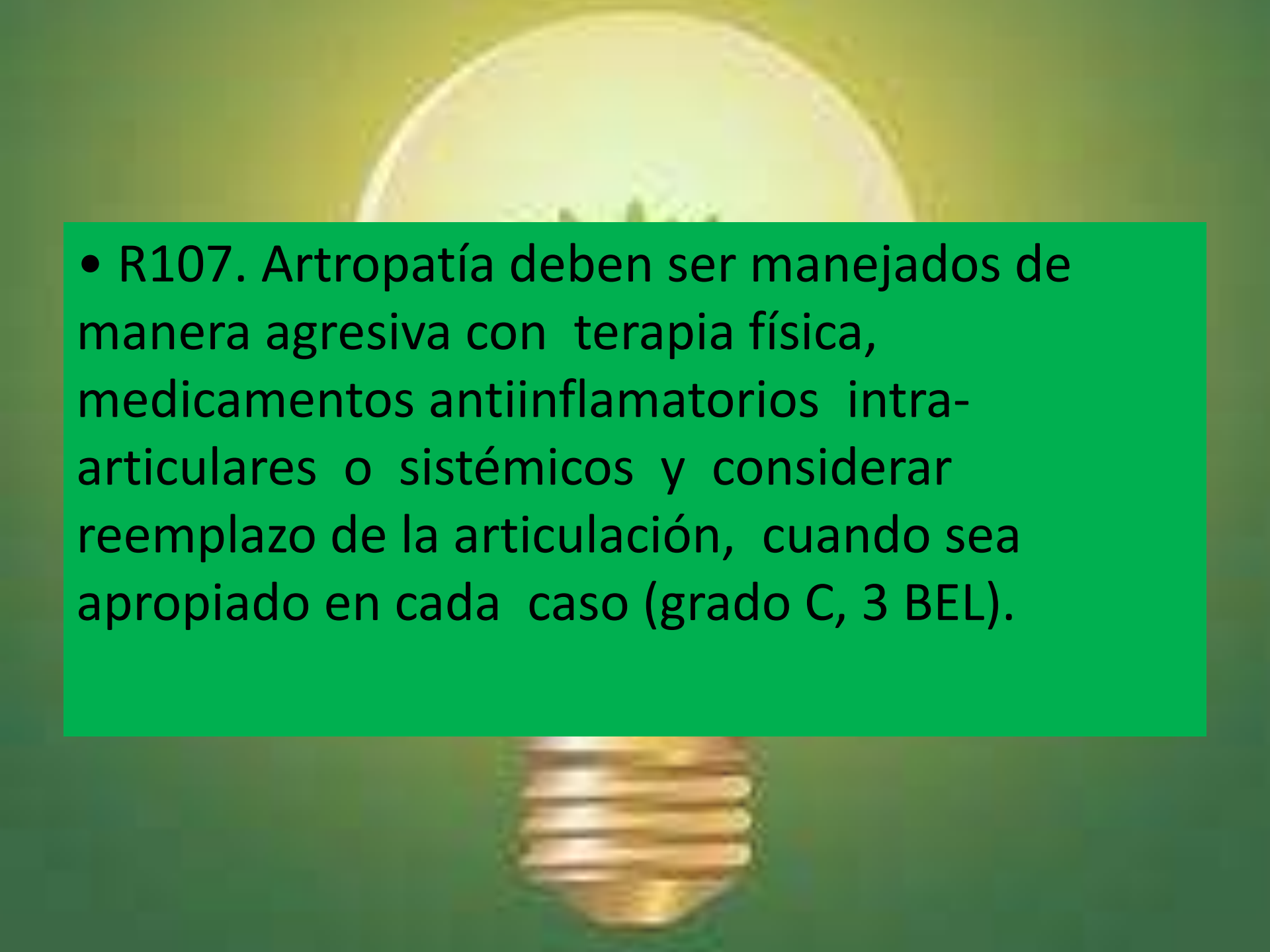
- 
- R103. El uso de la terapia médica como tratamiento adyuvante después de una cirugía incompleta es similar a la de los adultos (grado C, BEL 4).

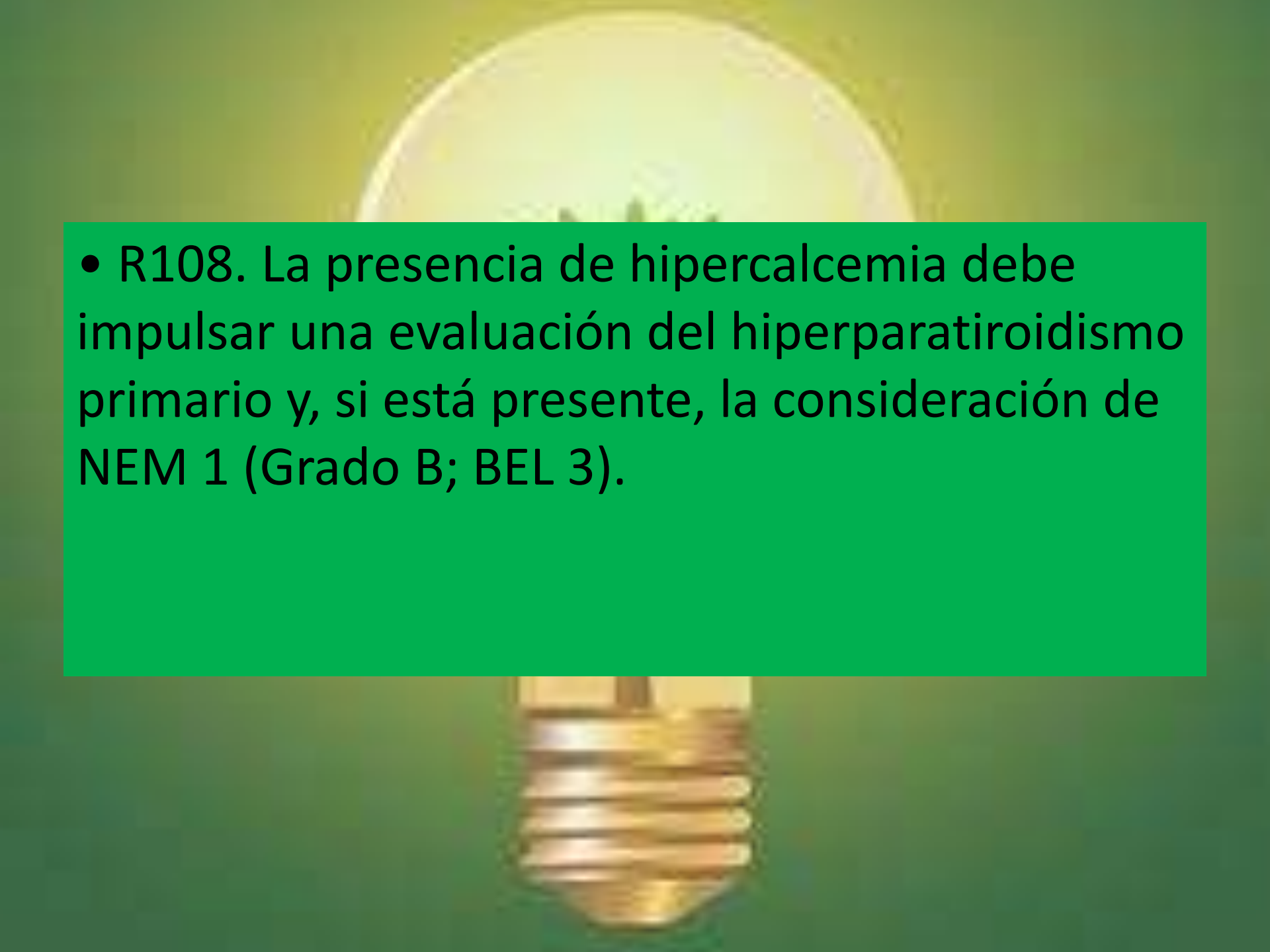
- 
- A glowing lightbulb is centered in the background, emitting a warm, yellowish light. The background is a soft, greenish-yellow gradient. A semi-transparent green rectangular box is overlaid in the center, containing a bullet point.
- R104. En los pacientes con gigantismo, la RT no es de uso frecuente (grado C; BEL 3).

¿Cómo deberían ser monitorizadas las comorbilidades médicas?

- R105. Cualquier procedimiento quirúrgico correctivo, tales como la corrección maxilofacial de una maloclusión dental, debe posponerse hasta que los niveles de GH e IGF-I se normalizen, al menos por 6 meses (grado D, BEL 4).

- R106. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas del síndrome del túnel carpiano, y dirigir la atención, a considerar un procedimiento de liberación, para los síntomas persistentes o progresivos (grado C; BEL 3).

- 
- R107. Artropatía deben ser manejados de manera agresiva con terapia física, medicamentos antiinflamatorios intra-articulares o sistémicos y considerar reemplazo de la articulación, cuando sea apropiado en cada caso (grado C, 3 BEL).

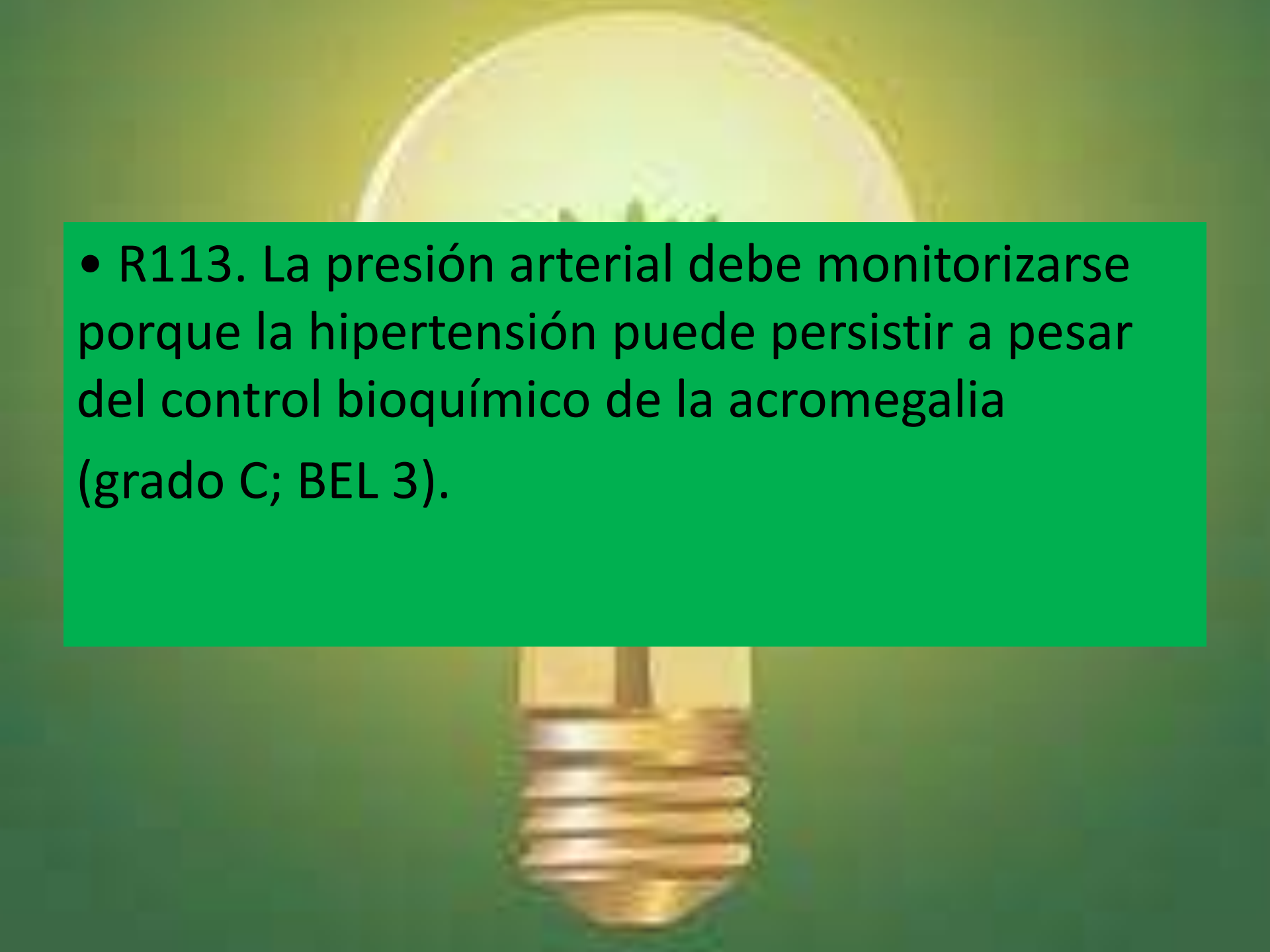
- 
- R108. La presencia de hipercalcemia debe impulsar una evaluación del hiperparatiroidismo primario y, si está presente, la consideración de NEM 1 (Grado B; BEL 3).

- R109. La densitometría ósea se debe realizar en pacientes con antecedentes de hipogonadismo o una fractura.
- Si la osteoporosis está presente y no mejora con la corrección del hipogonadismo, la hipercalcemia, exceso de GH e IGF-I, o cualquier combinación de estos factores, el tratamiento con antirresortivos se debe considerar
- (grado C; BEL 3).

- R110. Polisomnografía formal durante la noche o la oximetría durante la noche en casa (como una prueba de detección de la apnea del sueño), seguido por polisomnografía nocturna formal debe llevarse a cabo si los síntomas son sugestivos en los pacientes con acromegalia activa o bioquímicamente controlada (grado C; BEL 3).

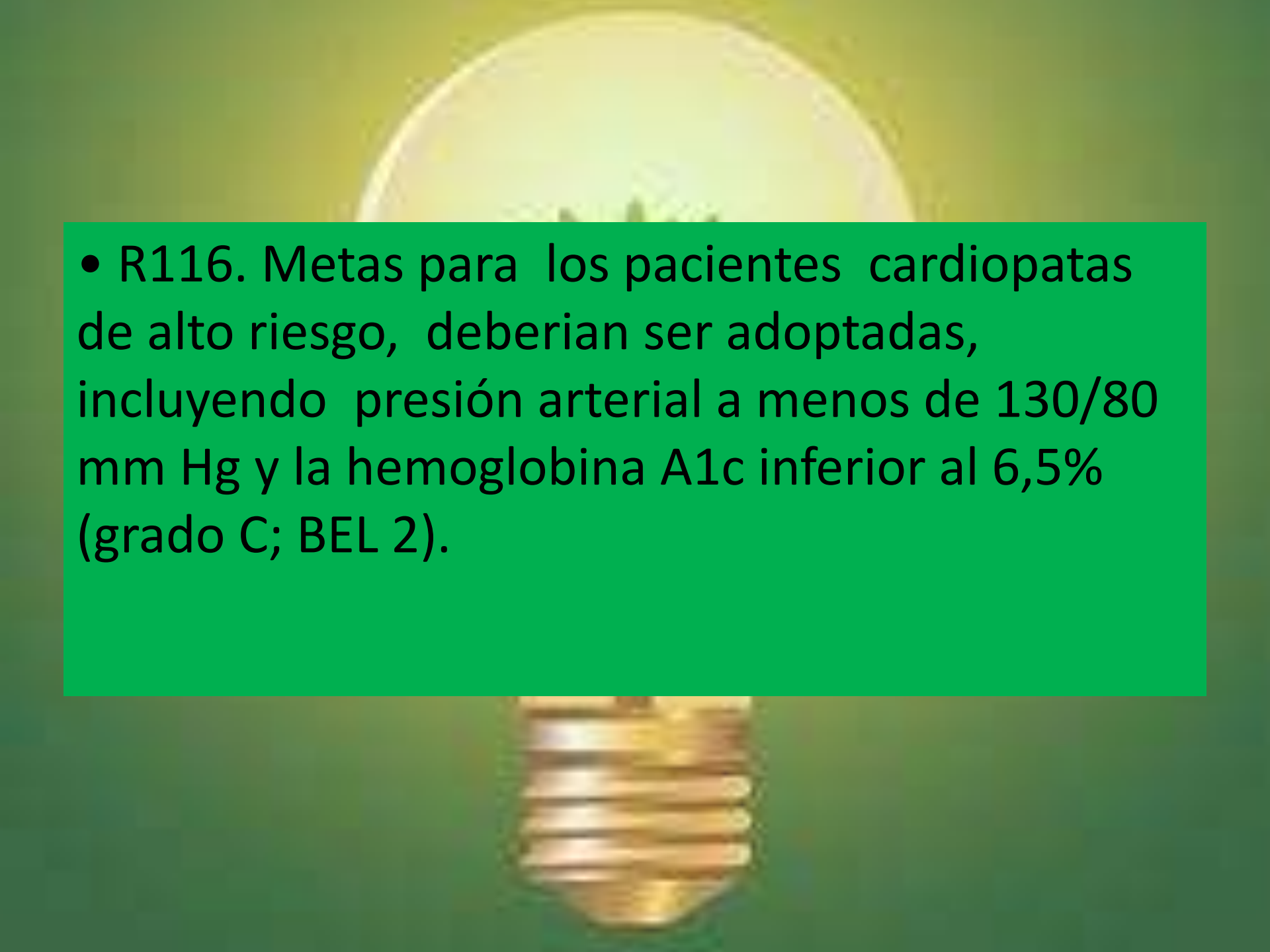
- R111. La terapia estándar debe usarse en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica, arritmias, alteraciones de la conducción, enfermedad valvular cardíaca, o la enfermedad isquémica del corazón
- (grado C, BEL 4).

- R112. La ecocardiografía de rutina debe ser considerada en pacientes que tienen evidencia de hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma o que tienen síntomas como disnea
- (grado C; BEL 3).

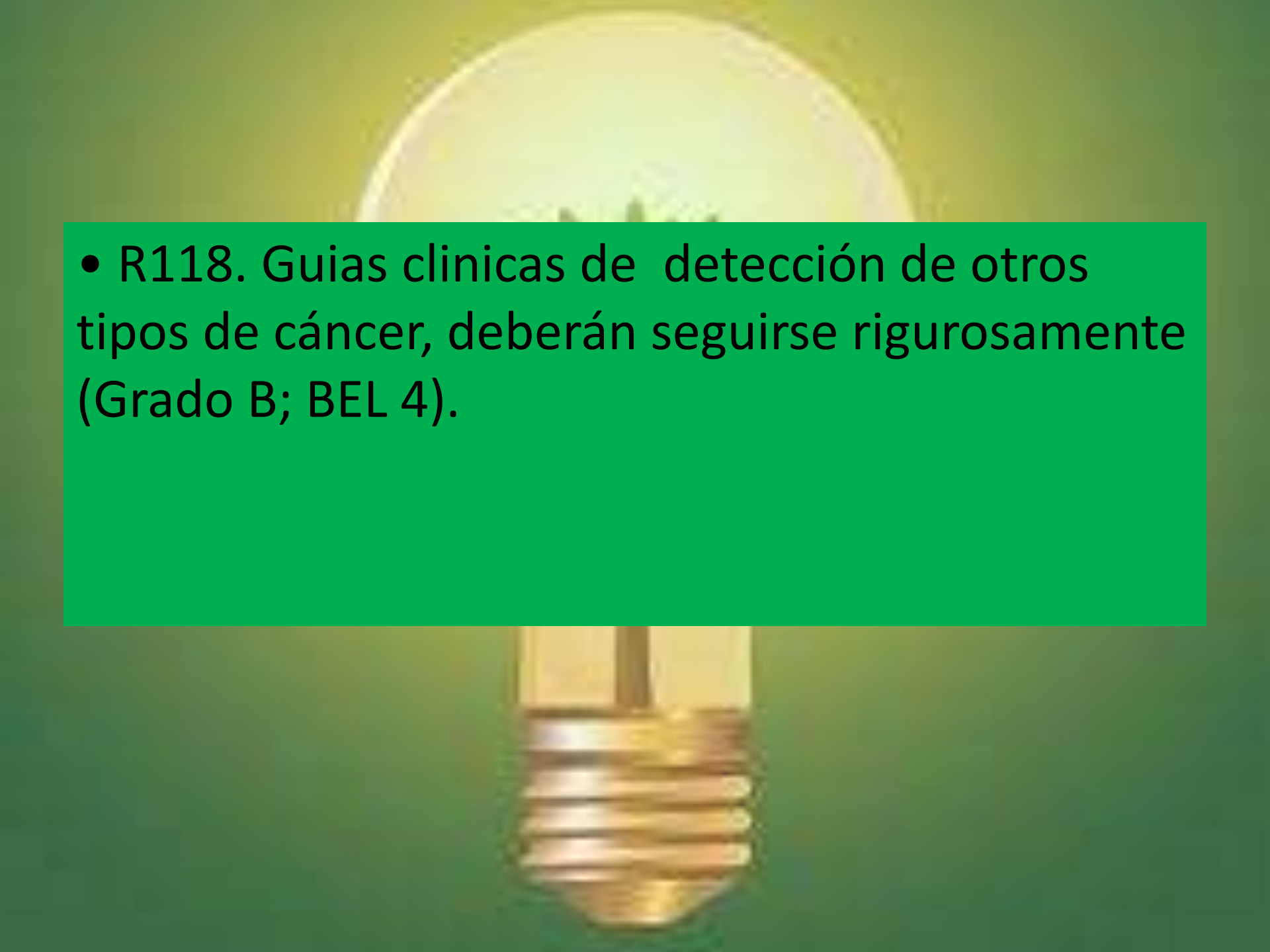
- 
- R113. La presión arterial debe monitorizarse porque la hipertensión puede persistir a pesar del control bioquímico de la acromegalia (grado C; BEL 3).

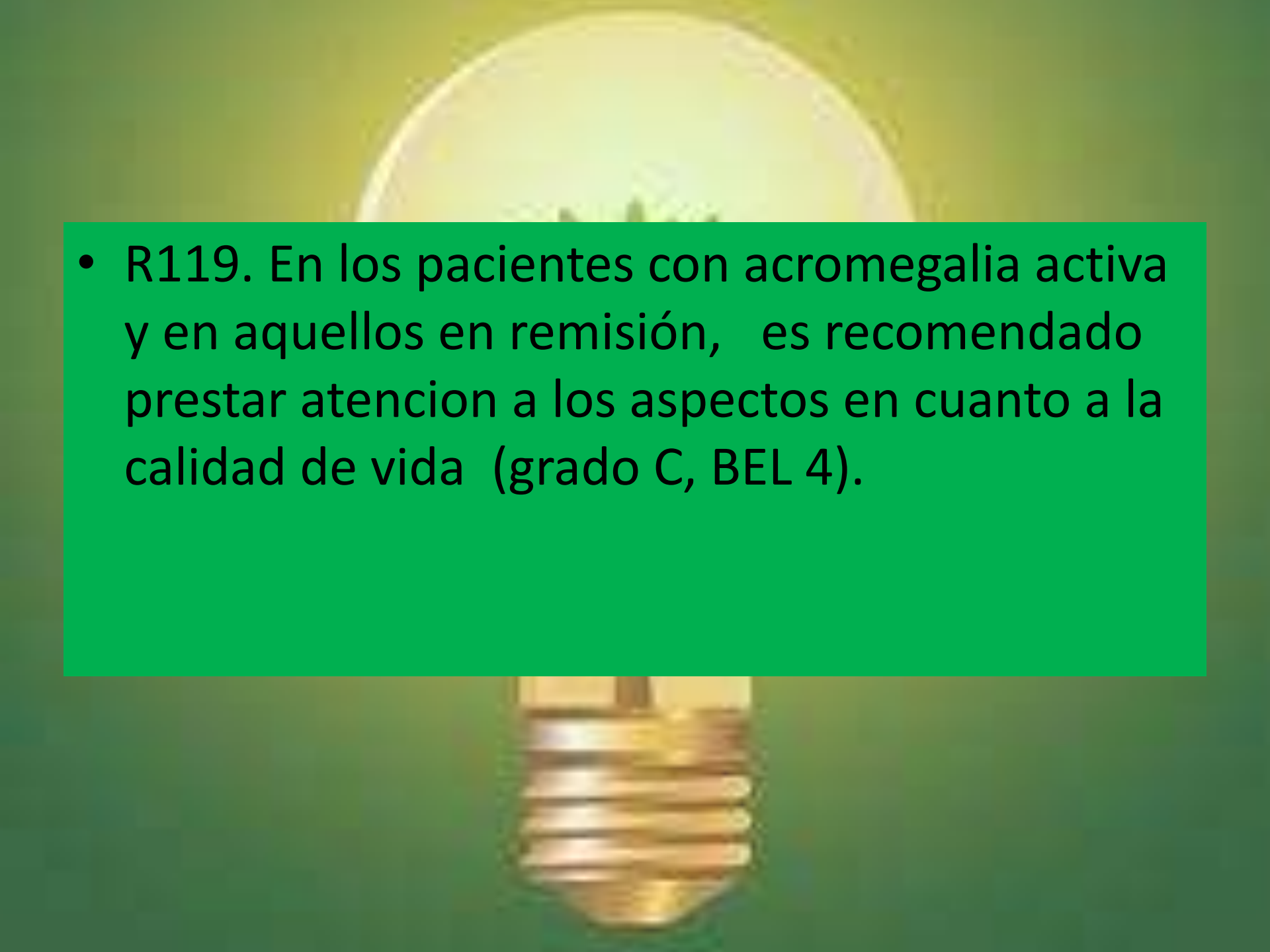
- R114. Todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar evidencia de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 manifiesta y las medidas correctivas se deben tomar según sea necesario
- (grado C; BEL 3).

- R115. En los pacientes en quienes la terapia SSAs empeora el control de la glucosa, la reducción de la dosis del SSA, además de, o la sustitución por un antagonista del receptor de GH, o el manejo de la diabetes con agentes hipoglucemiantes deben ser considerados (grado C; BEL 3).

- 
- R116. Metas para los pacientes cardiopatas de alto riesgo, deberían ser adoptadas, incluyendo presión arterial a menos de 130/80 mm Hg y la hemoglobina A1c inferior al 6,5% (grado C; BEL 2).

- R117. La colonoscopia debe realizarse después del diagnóstico de la acromegalia. Los pacientes con pólipos en el tamizaje o con persistencia de niveles elevados de IGF-I deben someterse a una colonoscopia de seguimiento. Otros pacientes deben someterse a una colonoscopia de seguimiento, con un programa basado en las recomendaciones generales actuales
- (grado C, BEL 4).

- 
- A glowing lightbulb with a green-tinted background. The lightbulb is the central focus, emitting a warm, yellowish glow. The background is a solid, muted green color. The lightbulb's glass is slightly blurred, and the base is visible at the bottom.
- R118. Guías clínicas de detección de otros tipos de cáncer, deberán seguirse rigurosamente (Grado B; BEL 4).

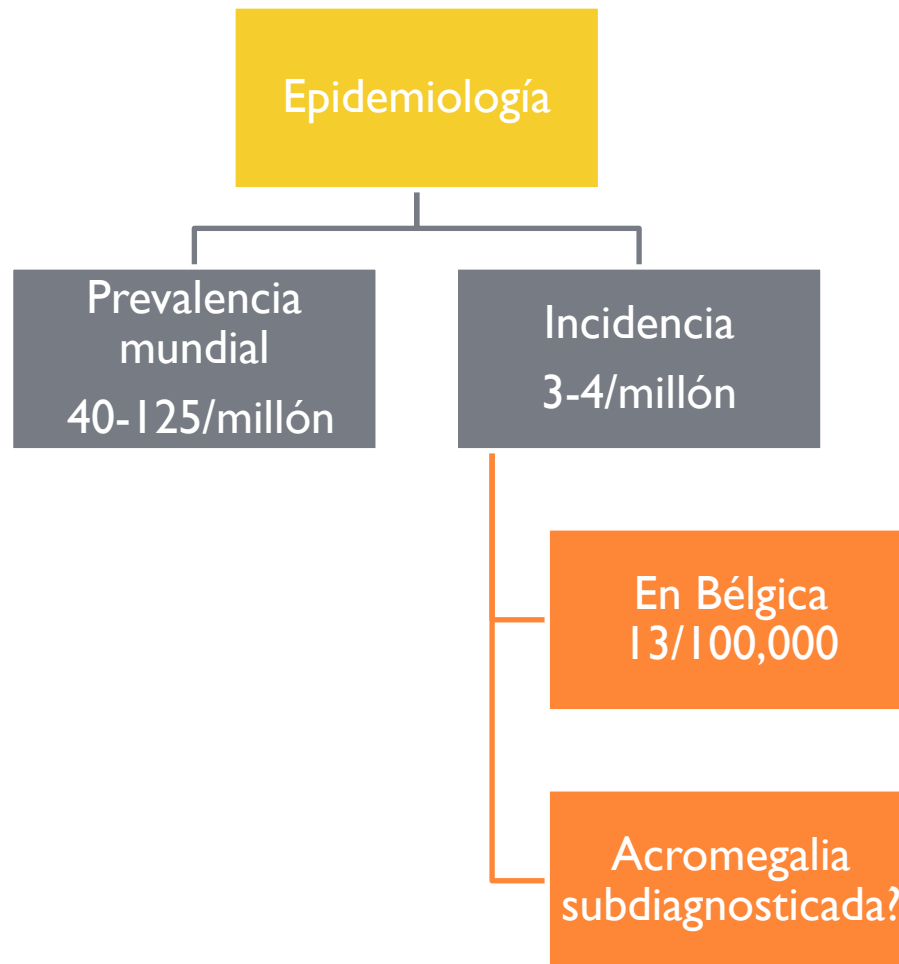
- 
- R119. En los pacientes con acromegalia activa y en aquellos en remisión, es recomendado prestar atención a los aspectos en cuanto a la calidad de vida (grado C, BEL 4).





Discusion de la Evidencia Clinica

Signos y síntomas clínicos. ¿Porqué tratarlos?



Presentación clínica inicial

- Presentación igual en hombres y mujeres
- Edad más frecuente 40 años

Feature	Percent
Acral enlargement	86
Maxillofacial changes	74
Excessive sweating	48
Arthralgias	46
Headache	40
Hypogonadal symptoms	38
Visual deficit	26
Fatigue	26
Weight gain	18
Galactorrhea	9

Presentación clínica inicial

- Estudio en 164 pacientes
 - 56 con defectos visuales, sd., túnel carpiano, cefalea
 - Consultaron por alteraciones inespecíficas
 - No por crecimiento

**DIAGNÓSTICO DE ACROMEGALIA SE
RETARDA POR 7 A 10 AÑOS**


Especialidades involucradas


- Médicos generales
- Ortopedas
- Otorrinolaringólogos
- Reumatólogos
- Cardiólogos
- Dentistas



Consecuencias clínicas relacionadas a efecto de masa

- Tumores somatotropos mayormente macroadenomas $>10\text{mm}$

- 
- Cefalea es la manifestación más común reportada en 55% de pacientes
 - Asociadas a crecimiento de tumor
 - Extensión supraselar
 - Invasión de duramadre
 - Invasión del seno cavernoso e irritación del trigémino
 - Apoplejía debe considerarse si hay cefalea aguda
 - RMN
 - Prevalencia de 3.5% de pacientes

- 
- Defectos visuales asociados a efecto de masa
 - Compresión del quiasma óptico
 - Todos los pacientes deben ser examinados por oftalmólogo

Endocrinopatía


- Hipopituitarismo se hace prevalente en pacientes con acromegalia
- Se ha descrito Insuficiencia adrenal e hipotiroidismo central en un 20 % y 9 % respectivamente

Hipogonadismo en 70%

Hiperprolactinemia 45%

Origen de hiperprolactinemia es el tumor

50% de los tumores somatotropos cosecretan prolactina

- 
- Alteraciones menstruales asociadas a hirsutismo
 - Exceso de andrógenos
 - Déficit de testosterona puede presentarse en 50% de hombres
 - Por hiperprolactinemia e hipogonadismo gonadotrópico
 - Si existen nódulos tiroideos amerita evaluar niveles de tiroxina
 - Tirotropina con niveles elevados y normales pueden significar cosecreción de tirotropina por el adenoma pituitario

Consecuencias clínicas de hipersecreción de HG

- **Crecimiento somático**
 - Manos y pies de gran tamaño
 - Incrementa talla anillos, guantes y zapatos
 - Piel delgada asociada a edema
 - Acumulación de **glucosaminoglucanos, ácido hialurónico y condroitina** en la dermis
 - Sudoración excesiva y seborrea en 60-80% pacientes



- ***Cambios dentales***

- Separación de los dientes maxilares y mandibulares
- Maloclusión dental

- ***Artropatía***

- Se desarrolla temprano
- Osteoartritis
- Asociada a discapacidad
- Alta incidencia de fracturas vertebrales



- ***Alteraciones electrolíticas***

- Hipercalcemia
- Hiper calciuria
- Alteraciones del metabolismo de vitamina D
- Si hay hiperparatiroidismo primario descartar MEN I




- **Alteraciones neurológicas**


- Aneurismas en pacientes con adenomas
- Hemorragias como resultado de ruptura
- Sd túnel del carpo en 64% pacientes



- **Condiciones respiratorias**

- Apnea del sueño en 70%
- Obstrucción asociada a adelgazamiento faríngeo y macroglosia
- SAOS ppal causa de somnolencia diurna asociada a arritmias
- Deformidad de la laringe, macroglosia, hipertrofia epiglotis asociada a obstrucción


- 
- **Alteraciones cardiológica**
 - Insulinoresistencia
 - Intolerancia a la glucosa 46%
 - DM-2 56%
 - HTA 40%
 - Adelgazamiento de la íntima carotídea
 - Ateroesclerosis
 - **Cardiomiopatía acromegálica**
 - Hipertrofia biventricular
 - Disfunción diastólica
 - Insuficiencia sistólica

- 
- **Alteraciones cardiológicas**
 - **Disfunción diastólica raramente avanza a cardiomiopatía congestiva**
 - **Anormalidades valvulares**
 - **Arritmias**
 - FA
 - TSV
 - BRHH



- **Alteraciones psicológicas**


- Alteraciones en la personalidad
- Distorsión de la imagen corporal
- Alteraciones de las relaciones interpersonales
- Depresión
- Adinamia, labilidad emocional
- Reducción de la memoria
- Alteraciones cognitivas

- 
- Síntomas Constitucionales
 - Fatiga
 - Debilidad
 - SAOS
 - Cardiomiopatía
 - Hipopituitarismo
 - DM



- Neoplasias

- Riesgo incrementado de cáncer
- Ppal colon
 - Pólipos colónicos
- Alta conexión entre sobreproducción de GH y crecimiento de neoplasias
- Colonoscopia de screening debe ser realizada en pacientes con **ACROMEGALIA ACTIVA** y el seguimiento según lo menciona esta guia

- 
- **Mortalidad**
 - Aumento de 2- 2.5 veces
 - Normalización de GH e IGF-I disminuye riesgo de muerte

Diagnóstico de acromegalia

- Sospecha clínica
- Múltiples especialistas
 - Odontólogo → mala oclusión
 - Oftalmólogo → compresión quiasmática
 - Reumatólogo → osteoartritis
 - Síntomas insidiosos
 - Letargia, cefalea, diaforesis
 - Más común crecimiento facial, acral o cambios de tejidos blandos

Diagnóstico de acromegalia

- Diagnóstico bioquímico
- IGF- I
 - Marcador integrado del estado de secreción de GH
- Test de Supresion de GH con glucosa

Diagnóstico bioquímico

- Medición IGF-I
- Sujeto a cambios por el ritmo circadiano en menor grado que GH
- Pueden determinarse a cualquier hora del día sin que sea necesario el ayuno

Elevaciones falsas positivas

Embarazo: placenta secreta pequeñas moléculas biológicamente activas de GH

IGF-I debe ser ajustado a la edad

Enfermedad sistémica, estado catabólico, enfermedad hepática o renal, malnutrición y DM disminuyen niveles de IGF-I y resultan falsos negativos



Estrógenos orales antagonizan acción de GH y disminuye valores de IGF-I a rangos normales

IGF-I sérica es un screening excelente para diagnóstico de acromegalia

Si IGF-I se encuentra elevado puede omitirse OGTT

Medición de GH

- GH secreción pulsátil
 - Influenciada por ingesta de alimentos
- Estimulada por ejercicio y sueño
- GH con vida $\frac{1}{2}$ corta de 20 min
- Se recomienda medición de GH cada hora en 3 mediciones con una variación menor de 1 ng/ml

Test de Tolerancia a la Glucosa


- El nadir de supresión d GH luego de admón de glucosa es el gold standard para acromegalia
- Medición basal
 - Cada 30 min hasta los 120 min posterior a la admón de glucosa
 - No existen datos sobre sensibilidad de 75-100g
 - Proponen que se estandarize el uso de 75g

Test de tolerancia a la glucosa

- GH se ve influenciada por edad, sexo y peso
- Falsos positivos pueden ser vistos en pubertad, DM-2, anorexia nerviosa, IRC
- La incapacidad de suprimir GH < 1 ng/ml luego de bolo de glucosa es considerado el criterio diagnóstico de acromegalia


Evaluaciones Adicionales

- Otros test que no se realizan de rutina
 - GHRH y estimulación de la liberación de gonadotropina
 - Prolactina sérica debe medirse en todos los pacientes con acromegalia
 - TSH y tiroxina libre son útiles para excluir la posibilidad de secreción inadecuada de TSH desde un tumor tirotropo

- 
- Si no existe evidencia de tumor pituitario por estudio de imagen debe buscarse un sitio ectópico
 - Si contenido selar no es claro para tumor deben medirse valores de GHRH
 - GH o GHRH producidos por tumores generalmente provienen de tumores carcinoides bronquiales

Puntos Claves

- Acromegalia es un sd que no se manifiesta con síntomas claros
- El nadir de GH luego de la administración de 75g de glucosa oral debe provocar valores de GH < 1.0 ng/ml. Se considera el Gold Stándard
- Se considera disminuir valores a 0.4ng/ml por el incremento de la sensibilidad de pruebas de GH

- 
- Ensayos séricos de IGF-I deben ser acoplados al sexo y edad del paciente
 - El diagnóstico clínico de acromegalia depende de hallazgos clínicos y de laboratorio
 - El diagnóstico de acromegalia debe ser hecho en base a historia, hallazgos físicos, estudio de imagen y resultados bioquímicos

Summary of Diagnostic Features of Acromegaly

Category	Major diagnostic features	Additional diagnostic features
Symptoms	Headache	Hypogonadism (amenorrhea, impotence)
	Heat intolerance	Visual changes
	Ring and shoe sizes	Sleep apnea
	Facial bony changes	
Signs	Prominent forehead	Large hands and feet
	Broad nose	Skin tags
	Prominent lower jaw	Bite abnormalities
	Visual field loss	Carpal tunnel Oily skin

Magnetic resonance
imaging findings

Dedicated pituitary magnetic
resonance imaging
Commonly, macroadenoma

Microadenoma (rarely)
Extension lateral to carotid predicts
incomplete resection

Biochemical results

Elevated level of insulinlike
growth factor-I
Growth hormone nadir >1.0 ng/mL
after oral glucose dose
Panel suggests lower growth
hormone nadir (>0.4 ng/mL)
after oral glucose dose

Elevated prolactin level
Random growth hormone <0.4 ng/mL
and normal insulinlike growth factor-I
make the diagnosis highly unlikely

Pathologic findings

Growth hormone-staining pituitary
adenoma

Somatostatin resection subtype
characterization to predict response to
somatostatin analogue therapy

Tratamiento

- Metas

Control bioquímico de la actividad

Control del tamaño del tumor y prevenir efectos de masa

Reducción de signos y síntomas de la enfermedad

Prevención o mejoría de las comorbilidades médicas

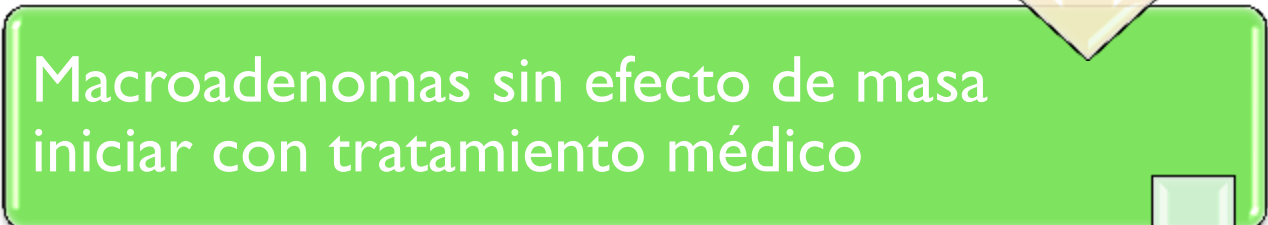
Prevenir mortalidad temprana

Tratamiento

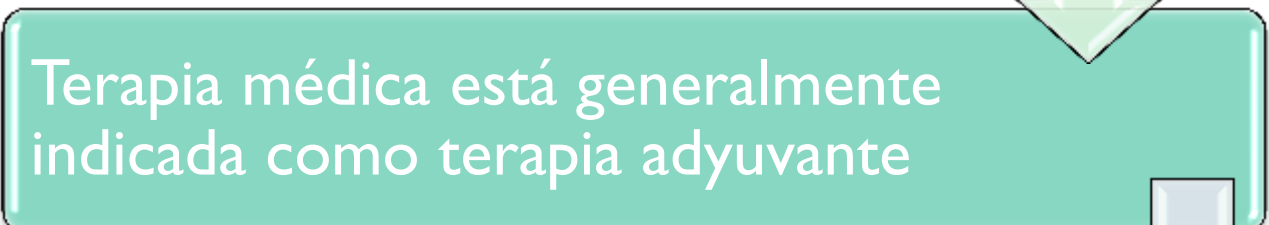
Cirugía en pacientes con efecto de masa




Macroadenomas sin efecto de masa iniciar con tratamiento médico

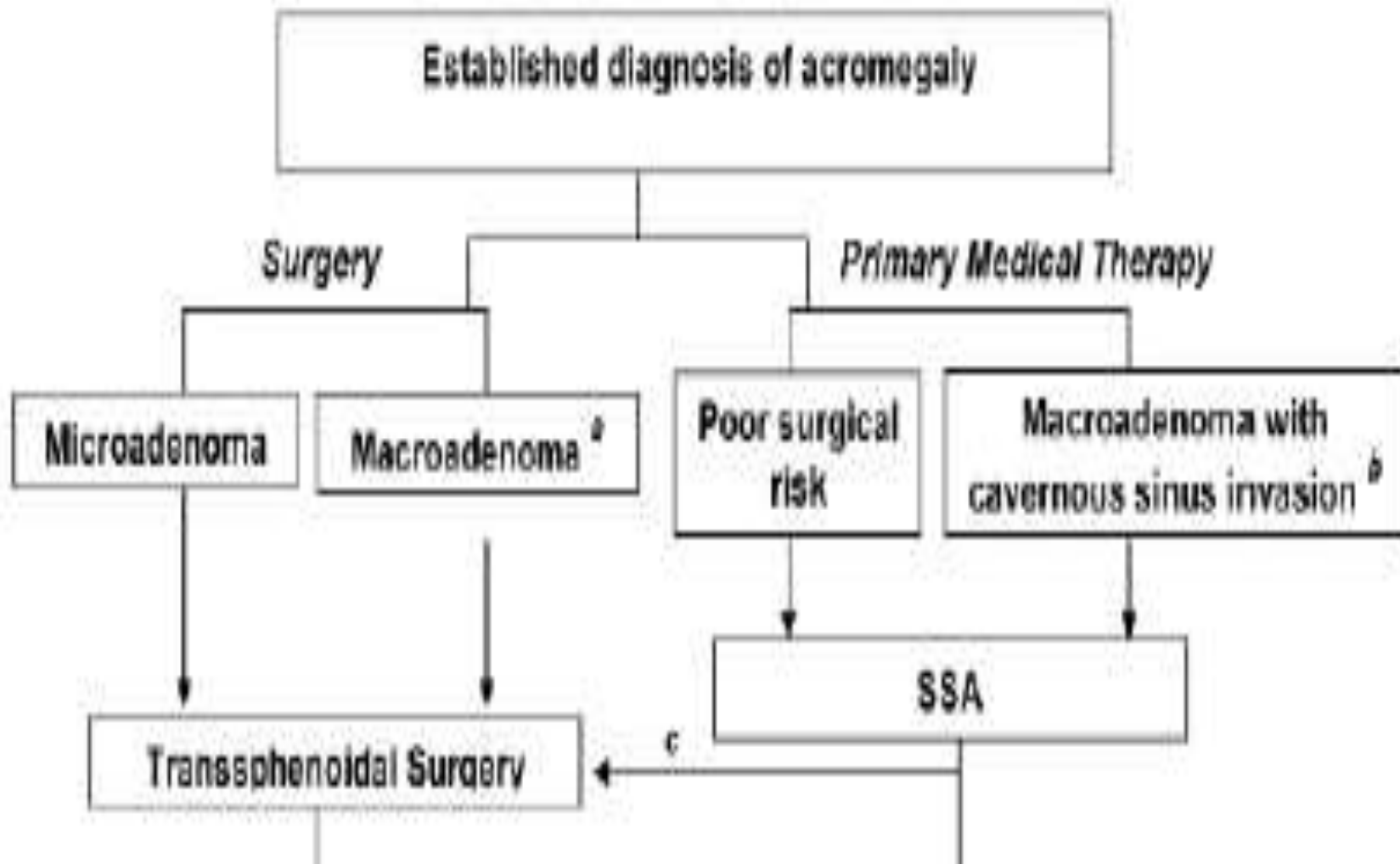


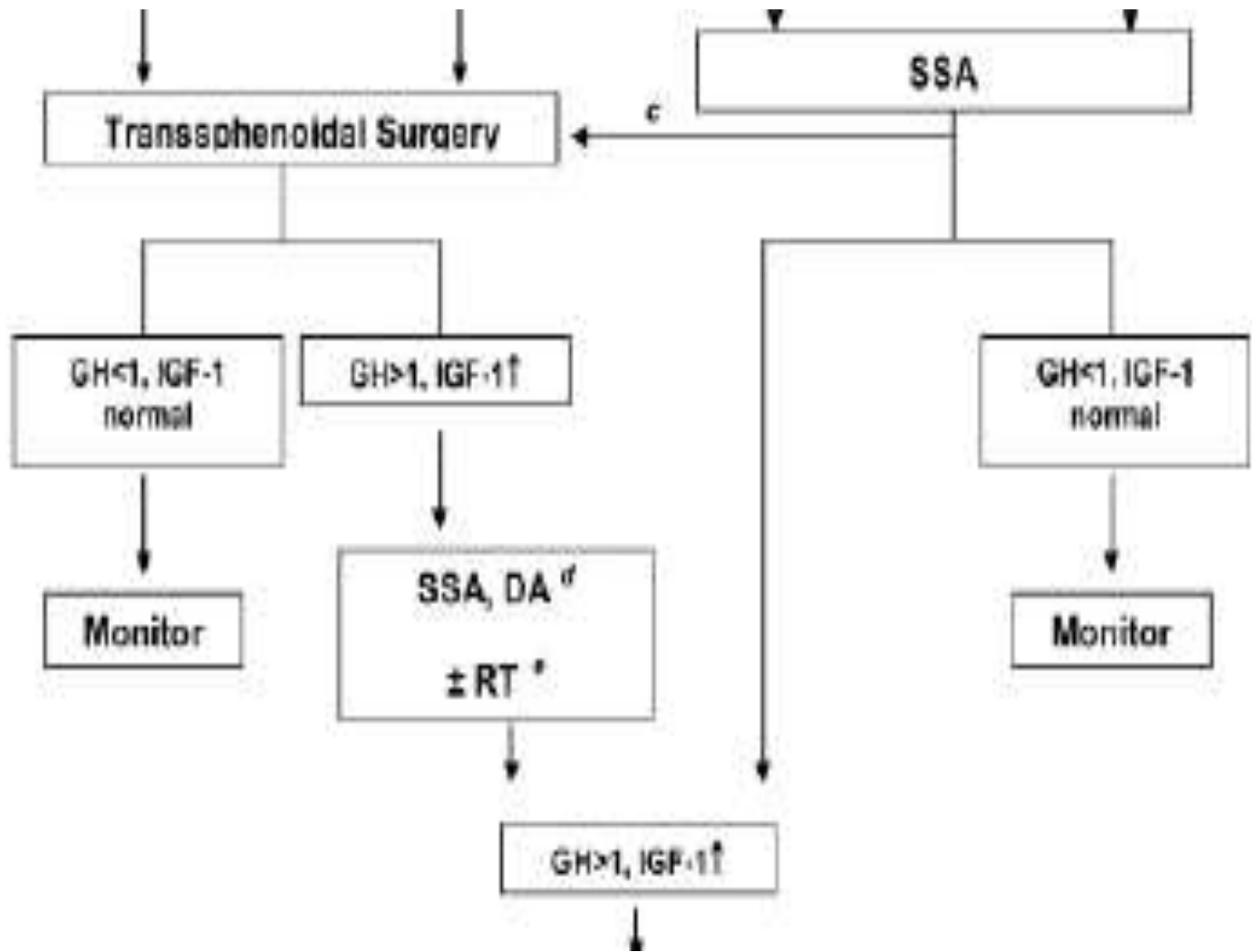
Terapia médica está generalmente indicada como terapia adyuvante

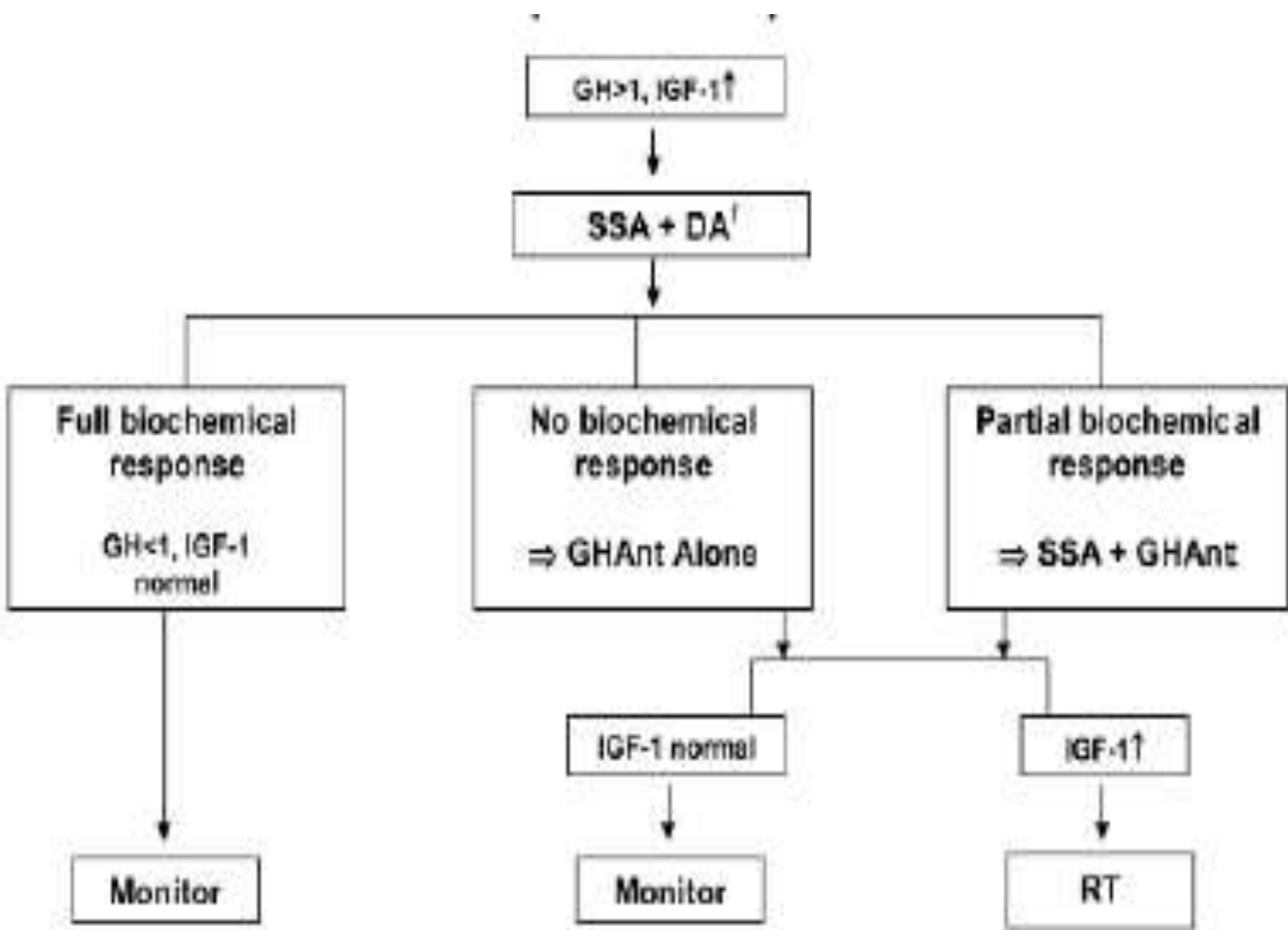


Radioterapia juega papel coadyuvante también









Cirugía

- Metas de la cirugía

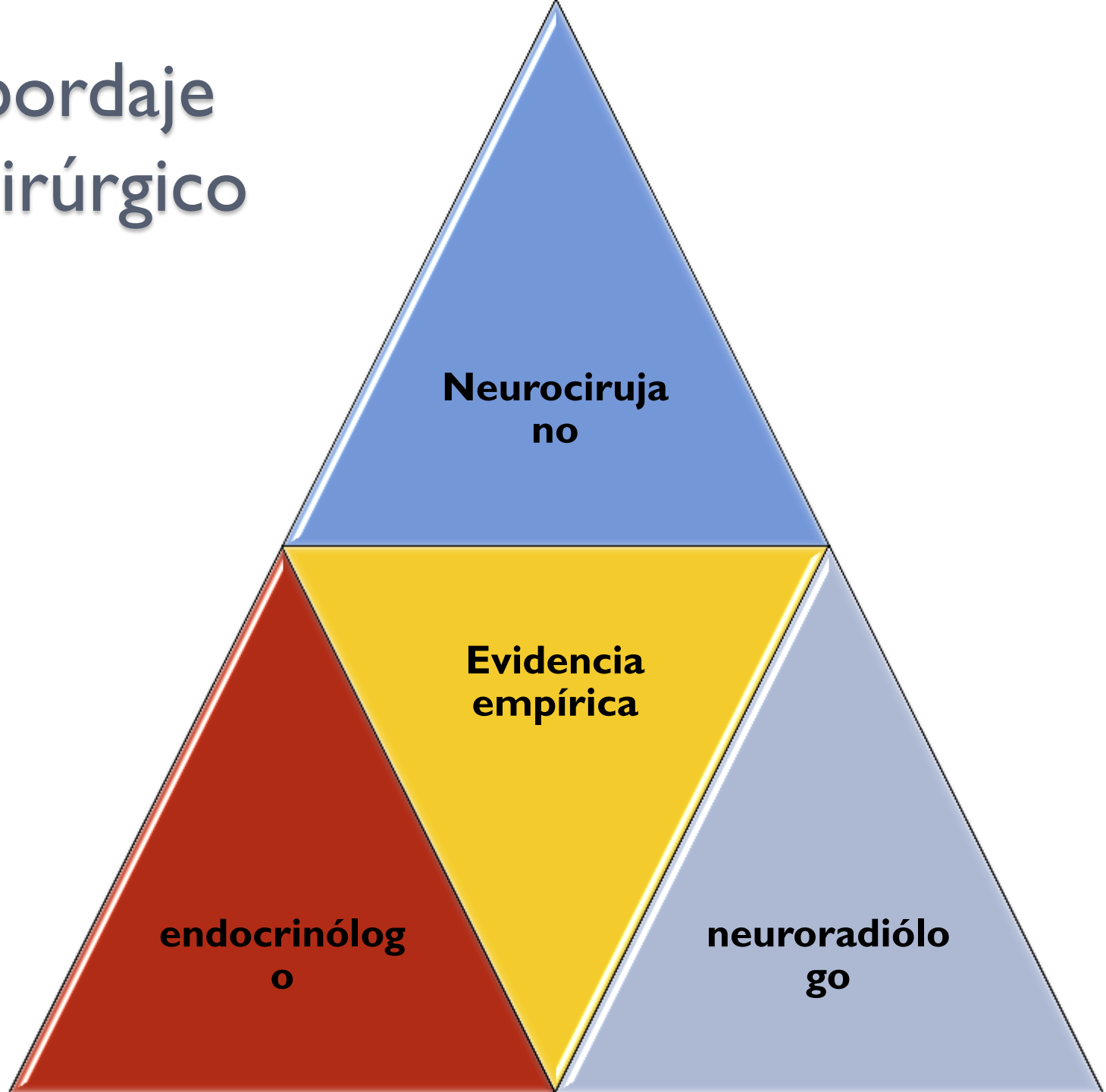
Retirar tumor y
conservar función
hipofisiaria

**Descomprimir el
efecto de masa de
macroadenomas en
nervios o quiasma**

**Disminuir
rápidamente
niveles de GH e
IGF-I**

Obtener tejido
patológico para
inmunohistoquímica,
análisis estructural y
molecular

Abordaje quirúrgico



Abordaje quirúrgico




- Se considera un neurocirujano experto con 50 o más cirugías transesfenoidales por año

Abordaje quirúrgico

- Factores predictores de cura posquirúrgica



- 
- Microadenomas que no presenten invasión cavernosa en la RMN con bajos niveles de Gh y IGF-I presentan aproximadamente 80% o más de curación
 - En 40-50% la cirugía es curativa en adenomas mayores de 2cm
 - Altos niveles de GH y IGF-I $> 30\text{ng/ml}$ presentan 20-50% de curación
 - GH preoperatorio $> 200\text{ng/ml}$ es incurable quirúrgicamente y suele ir acompañado de invasión cavernosa

Consideraciones quirúrgicas que mejoran el pronóstico

- Imagen intraoperatoria
- Neuronavegación
- Determinación intraoperatoria de niveles de GH

RMN intraoperatoria

- Técnica muy cara
- Muy pocos centros médicos ofrecen este servicio
- USG es el único procedimiento de imagen verdaderamente realizable intraoperatorio
 - Se remueve una pequeña porción de cráneo y ofrece verdadera visión del tumor
 - Mejora remoción de tumores de alto volumen

Neuronavegación


- Realizar imagenología preoperatoria e intraoperatoria es una buena estrategia para analizar variaciones anatómica
- La presencia de anomalías óseas, aperturas carotídeas o maldirección de los procedimientos quirúrgicos


Medición intraoperatoria de GH


- Técnica muy costosa
- La vida media variable de GH puede prolongar un procedimiento quirúrgico y ser malentendido
- Al momento no se ha encontrado que las mediciones intraoperatorias de GH sean útiles clínicamente

Existe un rol para la terapia médica preoperatoria?

- ¿ Realmente la administración de SSA mejoran el resultado quirúrgico?

- 
- Existe una discusión considerable sobre el rol preoperatorio de la terapia médica
 - Mejoría de la resección quirúrgica
 - Remisión bioquímica

- 
- Un estudio en 286 pacientes mostró que la remisión y complicaciones en pacientes con acromegalia pretratados fueron similares a aquellos que no recibieron tratamiento
 - Estudio multicéntrico en Norway reveló que un pretratamiento de 6 meses con octreótide resultó en remisión del 50% de pacientes con macroadenomas vsus 16% en aquellos no tratados.



¿ Puede la terapia médica
preoperatoria disminuir las
comorbilidades cardiopulmonares y
los riesgos anestésicos del tto
quirúrgico?




**Enfermedad
cardiovascular**

Disfunción pulmonar

Hiperglucemia


Acromegalia

**Riesgo anestésico
incrementado**

- 
- Mejoría de estas comorbilidades disminuyen el riesgo
 - Hay mayores dificultades para intubar a los pacientes por el edema laríngeo y de las cuerdas vocales
 - SAOS en 20-80%
 - Mayor riesgo cardiovascular
 - Luego de 6 meses de tto con octréotide hay mejoría.

Curso postoperatorio

- Test bioquímicos
- Mejoría de GH puede iniciar tan pronto como el 1er día post qx
- 116 ptes estudiados en 99% en el día 1 post qx presentó niveles de GH en ayunas $<2\text{ng/ml}$ con valores normales de IGF-1 a los 5 años
- Es controversial
 - Estrés postquirúrgico estimula a remanente glandular a secretar GH


- 
- Test de OGTT puede ser realizado tan pronto como 1 semana postoperatoria
 - Nadir $< 0.4\text{ng/ml}$ puede utilizarse para definirse como control postoperatorio
 - Medición a los 3 a 6 meses puede ser más válido para determinar la efectividad quirúrgica

IGF-I

- Persistentemente elevado
 - Retraso en la disminución de niveles de IGF-I

IGF-I normal y nadir de GH < 1 ng/ml durante el TTGO por 3-6 meses aunque se sugiere que se considere nivel de GH a 0.4ng/ml

Repetir el test por variabilidad de 30% en un mismo paciente


- 
- A los 12 meses se sugiere un RMN para identificar tumor residual
 - Como mínimo los niveles de IGF-I deben ser medidos en todos los pacientes anualmente luego de la cirugía
 - Recurrencia se ha descrito hasta 10-20 años luego del tto

Análisis patológico

- Una meta importante de la cirugía es obtener muestra patológica
- Medición de Ki-67 que permite reconocer tumores bien diferenciados de aquellos agresivos o menos diferenciados

8.4.3 Manejo postoperatorio

- Monitorizar inmediatamente y luego a las dos semanas
- Hiponatremia asociada a SIHAD puede manifestarse de los 5 a los 14 días postquirúrgicos en 5-10% de los pacientes
 - La media de los casos responden a restricción hídrica y admón IV de SS hipertónica
 - Diabetes insípida es un evento transitorio común en 20% de los pacientes quienes necesitan desmopresina en 10% de los casos

- 
- No olvidar que en post quirúrgico hay aumento de diuresis por disminución de GH que resulta en natriuresis
 - No hay polidipsia y no necesita desmopresina
 - Eje tiroideo y gonadal debe ser evaluado a las 6 a 12 semanas post quirúrgicas
 - CPAP debe ser usado en pacientes con SAOS en postquirúrgico y prevenir riesgo de pneumoencéfalo y meningitis asociado a alta presión intranasal

Terapia médica para acromegalia

- Rol de la terapia médica
 - Tratamiento primario o adyuvante
 - Tto ppal es cirugía
 - Esto ha mejorado con el uso de SSA en cerca de 70%
 - Debe ser considerado el manejo médico en quienes tienen alto riesgo quirúrgico

Monitoreo bioquímico durante la terapia médica

- Marcadores importantes son GH y IGF-I
- El test de elección es IGF-I
 - Nivel máximo menor de 40ng/ml
 - Si GH disminuye y no lo hace IGF-I puede ser un retraso únicamente


Pegvisomant

- IGF-I debe medirse solo para monitorizar su eficacia
- No existe beneficio en medición de GH
- GH incrementa cuando pegvisomant se administra y sus niveles no tienen relación con su dosis

Agentes específicos


I Agonistas dopaminérgicos

- Disminuyen hipersecreción GH
- Cabergolina suele ser más efectivo que bromocriptina

- 
- Cabergolina se considera el medicamento de primera línea en pacientes con moderadas elevaciones de IGF-I
 - Efectos secundarios
 - Malestar GI
 - Congestión nasal
 - Fatiga
 - Hipotensión ortostática
 - Cefalea
 - Es mejor tolerada que la bromocriptina

Análogos de la somatostatina

- Ppal razón en su uso es la inhibición de somatostatina nativa en la secreción de GH (octreótide o lanreotide)
- Primeras dosis SC de 3-4v/d
- Nuevas formulaciones con mayor tiempo de acción SC o IM
- Octreótide puede administrarse 0.1mg 3v/d

- 
- SSA reducen niveles de GH e IGF-I en 50-70% de pacientes con rango de normalización de 30%
 - Agentes de corta acción con ventajas
 - Autoadministrados
 - Acción rápida
 - Menos costo que preparados de larga acción

Efecto en control bioquímico

- Luego de admón de SSA de larga acción
 - Medición de IGF-I a los 3 meses
 - Si hay evidencia de disminución de GH e IGF-I nueva medición a los 6 meses
- Criterios de eficacia
 - Normalización de IGF-I $<2.5\text{ng/ml}$
 - GH $<$ de 1ng/ml
 - Si hay disminución excesivamente rápida de IGF-I dosis se administra hasta cada 6s

Efecto en el tamaño del tumor

- Revisión sistemática de 15 estudios donde la terapia de SSA muestra que 36.6% de pacientes tienen reducción de tumor del 10 hasta >45%
- No hay evidencia de diferencia entre aquellos que reciben análogos de corta acción o larga.

Efectos adversos

- Dolor abdominal
- Diarrea por Sd malabsorción
- Colecistitis aguda
- Colelitiasis
- No son típicos
- Menos frecuentes
 - Pérdida de cabello
 - Bradicardia
 - Constipación
 - Intolerancia a los CHO o DM
 - Reducción de dosis
 - Admón de antagonistas de GH o tto con hipoglucemiantes orales

Pegvisomant (GH antagonistas receptores)

- Análogo recombinante derivado de GH humano que actúa selectivamente como antagonista de receptores
- Tto con pegvisomant resulta en reducción de IGF-I dosis dependiente pero con incrementode Gh sérico
- Por lo tanto IGF-I se utiliza como marcador

Efectos adversos

- Pegvisomant no tiene efectos antiproliferativos en el tumor
- Pacientes requieren RMN cada 6 meses
- No es el fármaco de primera línea

Rol de la terapia de radiación

- Considerado terapia coadyuvante en quienes no responden totalmente al tto médico y quirúrgico
- RT es raramente usado en pacientes acromegálicos con contraindicación para intervención quirúrgica o pobre respuesta o tolerancia a terapia médica

Tipos de radiación

RT fraccionada a
160-180 cGy
durante 4 a 5 días
por 5-6 semanas

Radiocirugía
estereotáxica

Cobaltoterapia con
radiación gamma 60



Rol de la terapia médica como agente radioprotector o radiosensibilizante

- El rol de los ASS y en menor grado de los agonistas de dopamina como agentes radioprotectores ha sido sugerida por algunos pero aún es controversial

Acromegalia y embarazo

- **Efecto de acromegalia en GH e IGF-I durante el embarazo**
 - Alteración de liberación de GH
 - Placenta libera GH desde el Ier trimestre
 - Aumenta niveles de IGF-I. no depende de hipófisis
- **En pacientes embarazadas con acromegalia hay incremento de GH**
 - Niveles de IGF-I no son fiables durante el embarazo
 - Como guía se menciona que IGF-I no aumenta más de 25 a 50%

Efecto de acromegalia en desarrollo neonatal y materno

- En 17% hay exacerbación de síntomas
- Antagonismo de estrógenos en la acción de GH? Disminución de sensibilidad a IGF-1?
- Crecimiento y desarrollo neonatal no se ve afectado por padecimiento

Manejo de acromegalia durante embarazo

- El embarazo puede afectar adversamente el tamaño del tumor y los signos y síntomas en un porcentaje de pacientes
- Se recomienda terapia quirúrgica o médica

Cirugía en la embarazada con acromegalia

- Si existe alteración visual o síntomas compresivos
- Cirugía se asocia a 37% de prematurez en comparación con 8% en no operados

Manejo médico durante embarazo

- Agonistas de la dopamina
 - Bromocriptina no se ha asociado a riesgo neonatal o malformaciones congénitas
 - Poca evidencia con uso de cabergolina
- Terapia ASS
 - Atraviesan la placenta
 - Octreotide causa una disminución aguda del flujo arterial uterino
 - Asociados a bajo peso al nacer

Terapia con pegvisomant

- Solamente está descrito un caso
- No puede recomendarse uso de pegvisomant durante embarazo

Uso de terapia médica o quirúrgica en pacientes embarazadas con acromegalia

- Depende de tamaño tumor, efecto de masa y grado de actividad de acromegalia
- Para mejor manejo del paciente debe realizarse una RMN
- Determinar GH e IGF-I
- Riesgos de malformación fetal y retraso del crecimiento
- IGF-I no es útil durante el embarazo

Gigantismo pituitario

- Por exceso de GH durante la infancia que acelera crecimiento lineal
- Previo a cierre epifisiario
- **Presentación clínica**
- Evaluación se realiza al observar crecimiento acelerado
- Por sus síntomas insidiosos pueden retrasarse por 6 a 8 años

Diagnóstico de gigantismo

- GH e IGF-I y TTGO
- Realizar distinción entre edad y sexo basado en concentraciones de IGF-I
- En adolescencia puede haber anomalía en TTGO aún sin hipersecreción de GH

Tratamiento de gigantismo

- Mayor urgencia de control bioquímico para prevenir deformaciones músculo-esqueléticas estatura patológicamente anormal
- Tto consiste en cirugía, terapia médica y RT
- Dopamina, SSA, agonistas dopaminérgicos y pegvisomant

Monitoreo de comorbilidades

- Manifestaciones esqueléticas y dentales
- Hipopituitarismo por compresión tumoral
- Alteraciones respiratorias
- Enfermedad cardiovascular
- Neoplasias

