

## Artículos seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

### 2 - Estado Actual de los Carcinoides Gastrointestinales

Modlin I, Kidd M, Latich I y colaboradores

Gastric Pathobiology Research Group, GI Surgical Division, Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

[Current Status of Gastrointestinal Carcinoids]

Gastroenterology 128(6):1717-1728, May 2005

*Los carcinoides gastrointestinales se manifiestan por síndrome carcinoide, tumor, sangrado, obstrucción o perforación. Sin embargo, en buena parte de los casos se los descubre en forma incidental porque son asintomáticos.*

Los tumores carcinoides gastrointestinales (GI) tienen un alto grado de heterogeneidad biológica y morfológica, por lo cual hay poca claridad sobre sus características individuales. Por ello se ha introducido la expresión tumores neuroendocrinos (TNE) —en reemplazo del término carcinoide—, por su localización se los llama gastroenteropancreáticos (TNE-GEP).

Crean los autores que la clasificación de estas lesiones requiere aun ser extendida y refinada porque existe un grupo considerable de ellas cuyo potencial de malignidad no fue definido todavía. Tampoco se completó la caracterización molecular necesaria para luego diferenciar los TNE-GEP. Hasta la fecha se identificó el gen responsable de MEN-1 sobre el cromosoma 11q13, que también muta hasta en 40% de los TNE-GEP esporádicos. Asimismo, la hibridación genómica comparativa y la pérdida de alelos detectaron un gran número de regiones genómicas con ganancia o pérdida de material genético. Los estudios correspondientes también confirmaron que los TNE en diferentes localizaciones son tumores genéticamente independientes. Por ejemplo, el TNE intestinal con frecuencia presenta pérdida en 11q, lo cual lo distingue del TNE del intestino grueso que con frecuencia tiene pérdidas en el cromosoma 18q. Un objetivo fundamental sería la identificación de series de firmas moleculares que clarifiquen marcadores genéticos o constelaciones que facilitaran la predicción del comportamiento biológico de las lesiones y de esta forma permitieran delinear estrategias terapéuticas racionales.

En 1888 Lubarsch describió las características microscópicas de un paciente con carcinoides múltiples del íleon, pero los consideró carcinomas. Dos años más tarde Ransom elaboró la primera descripción detallada de la sintomatología clásica del síndrome carcinoide en un paciente con un carcinoide de íleon acompañado de metástasis hepáticas. Sin embargo, fue Oberndorfer en 1907 quien acuñó el término *karzinoide*, que significa similar al carcinoma, para definir estos tumores de los que creía que se comportaban de un modo más benigno que los adenocarcinomas. El reconocimiento de que los carcinoides son tumores vinculados al sistema endocrino se debe a Gosset y Masson, quienes dieron a conocer el hallazgo en 1914. En 1963, Williams y Sandler clasificaron las lesiones según su sitio de origen embriológico en: del intestino anterior (tracto respiratorio, estómago, duodeno, vías biliares y páncreas), del intestino medio (intestino delgado, apéndice, ciego y colon proximal) y carcinoides del intestino posterior (colon distal y recto). Esta clasificación fue la primera en

destacar las diferencias clínico-patológicas entre los grupos que integran los TNE-GEP, pero nunca logró aceptación general en la práctica diagnóstica de rutina porque resultó ser muy imprecisa para distinguir entre entidades importantes biológicamente diferentes entre los TNE-GEP. Por ejemplo, los TNE del intestino anterior difieren tanto entre ellos por sus distintas características morfológicas, funcionales y biológicas, que no pueden ser clasificados como grupo único.

Sin embargo, con la introducción de la inmunohistoquímica, inmunoensayos plasmáticos para péptidos y aminas, y el desarrollo de métodos diagnósticos avanzados como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética nuclear (RMN), la centellografía de receptores de somatostatina (SSTR; octreoscan) y la tomografía por emisión de positrones, el manejo de los TNE avanzó mucho en las últimas dos décadas. Más aun, se ha hecho aparente que el término carcinoide fracasa cuando se lo emplea para referirse a las características conjuntas del variado espectro de neoplasias que producen tan diferentes productos de secreción originados de distintas células de los TNE, a pesar de que la identificación precisa del tipo celular específico de cada TNE del tracto GI está lejos de ser completa. El empleo difundido de la endoscopia, ecografía, TC, RMN, etc., incrementó la identificación de lesiones que antes eran indetectables y permitió el descubrimiento de sus posibles metástasis. Como consecuencia, los carcinoides intestinales “parecen” haber aumentado su incidencia a lo largo de los últimos 20 años.

La primera clasificación de los tumores endocrinos por la Organización Mundial de la Salud, en 1980, aplicó el término carcinoide para todos los TNE con excepción de los tumores endocrinos de páncreas y tiroides, paragangliomas, carcinomas pulmonares de células pequeñas y tumores cutáneos de células de Merkel. Los carcinoides se dividieron en: de células enterocromafines (EC), de células de gastrina (G) e inespecíficos. Esto llevó a discrepancias entre patólogos y clínicos, porque los primeros aplicaron el término carcinoide a todos los tumores con características neuroendocrinas, mientras que los clínicos aplicaron el mismo término para los casos de tumores productores de serotonina con manifestaciones de síndrome carcinoide. A esta situación le siguió la creciente preocupación por la heterogeneidad, de modo tal que no se consideró posible equiparar un carcinoide gástrico o ileal con otro rectal, o incluir entre los carcinoides aquellos en los cuales la histología atípica transformaba en problemática su inclusión.

Por lo tanto, se produjo una clasificación nueva en el año 2000, caracterizada por la incorporación de los siguientes términos neutros e inclusivos: tumor neuroendocrino y carcinoma neuroendocrino. En esta clasificación se hacía distinción entre TNE bien diferenciados de comportamiento benigno o potencial maligno incierto, carcinomas NE de bajo grado de malignidad y TNE escasamente diferenciados (usualmente de células pequeñas) de alto grado de malignidad. Sin embargo, para evitar confusiones, el término carcinoide no fue completamente abandonado, y para los TNE-GI se emplea como sinónimo de “TNE bien diferenciado”. El término “carcinoide maligno” se usa como sinónimo de “carcinoma NE bien diferenciado”.

Los tumores carcinoides se clasifican por lo general en relación con su origen embriológico en el intestino primitivo, pero en la literatura se ha hecho prevalente la calificación de típico o atípico, en relación con su grado de diferenciación. Los típicos tienen diferenciación neuroendocrina y arquitectura histológica clásica, ya sea trabecular, insular o en racimos, con mínimo pleomorfismo y escasas mitosis. Los atípicos son poco diferenciados con actividad mitótica incrementada y necrosis ausente o limitada. Como fuera mencionado antes, el término carcinoide tiene cada vez menos



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

vigencia, por lo cual ahora la OMS prefiere que se empleen las denominaciones de tumor neuroendocrino y carcinoma neuroendocrino. En las últimas dos décadas, el conocimiento de los orígenes celulares y el comportamiento biológico de los TNE-GEP aumentó sobremanera debido a los avances en el diagnóstico clínico y morfológico, a resultados de lo cual se ha desarrollado, por una parte, una cierta visión más refinada de la clasificación y hasta del tratamiento de estas lesiones y, por la otra, la necesidad de retirar el término arcaico de carcinóide.

La clasificación sustentada sobre la base del origen embriológico (intestino anterior, medio y posterior) es una distinción desactualizada pero útil porque las características de los tumores carcinoides derivadas de cada localización respectiva difieren desde el punto de vista clínico, histológico e inmunohistoquímico. Es así que los carcinoides del intestino anterior y posterior son típicamente negativos para las coloraciones argénticas, mientras que los del intestino medio son positivos para los mismos reactivos. Con métodos más recientes se ha promovido el desarrollo de sistemas de clasificación precisos que pueden discernir entre el heterogéneo surtido de polipéptidos y aminas presentes en los tumores carcinoides. Estimaciones actuales calculan que son 40 los diferentes productos de secreción en las distintas variedades de carcinoides. El diagnóstico de carcinóide se sustenta también en hallazgos ultraestructurales de gránulos de secreción intracitoplasmáticos electrónicamente densos, y en la inmunorreactividad con anticuerpos para cromogranina A (CgA).

Fenotípicamente, las células de los TNE-GEP pueden ser consideradas como parte del sistema celular neuroendocrino diseminado, al principio integrado por las que se denominaron células "claras" y luego definidas como células APUD, dispersas a lo largo de la mucosa GI o que en el páncreas forman los islotes de Langerhans. El término neuroendocrino deriva de la relación fenotípica con las células neurales en su expresión de ciertas proteínas comunes, incluidas la enolasa neuroespecífica (ENE), sinaptosina y CgA. Estas proteínas son útiles como marcadores para el diagnóstico morfológico de los TNE-GEP debido a que en su mayor parte son independientes de la producción de hormonas específicas por células. Los estudios inmunohistoquímicos requieren cierto cuidado porque la CgA es ocasionalmente expresada por las células SST o en los TNE muy poco diferenciados, mientras que la identificación de la ENE puede ser alterada por reacciones inespecíficas relacionadas con la presencia de isoformas dimericas.

Las hormonas del sistema GEP son productos bioactivos que se comportan como marcadores más específicos de las células neuroendocrinas normales y neoplásicas. A pesar de que por lo menos se conocen en la actualidad 12 diferentes tipos de células endocrinas, menos de la mitad de las hormonas ya identificadas se expresan en los TNE-GEP. Además es interesante destacar que el órgano en el cual se origina un particular tumor productor de hormonas parece ser de significación biológica y clínica para determinar la carrera evolutiva del caso. En ese sentido, los gastrinomas presentan de lejos un comportamiento menos agresivo que los tumores pancreáticos derivados del mismo tipo celular.

Cierta cantidad de síndromes genéticos, como el síndrome tipo 1 de neoplasias endocrinas múltiples (MEN-1), el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) y la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), pueden asociarse con síndromes neuroendocrinos intestinales. En la célula normal, estos genes desempeñan un papel en la supresión tumoral. Las aberraciones en estos genes reguladores pueden derivar en la aparición de neoplasias, incluidos los carcinoides. El mejor definido de los síndromes es el MEN-1, trastorno autosómico dominante asociado con el gen del *locus* MEN-1 ubicado en 11q13. Su producto proteico, la menina, se encuentra comprometido en la regulación transcripcional y la estabilidad genómica. Los carcinoides GI con frecuencia presentan tanto mutaciones somáticas como pérdida de la condición de heterocigoto en 11q13. Un tercio de las personas con MEN-1 tienen carcinoides gástricos y la pérdida de la heterocigosidad tiene lugar en el 75% de los casos de Zollinger-Ellison/MEN-1.

La enfermedad de Von Recklinghausen o NF1 es un trastorno genético autosómico dominante en el cual el gen NF1 es un

supresor tumoral cuya mutación lleva a la prematura interrupción del producto supresor del gen tumoral neurofibromina. En una pequeña proporción de los pacientes con este trastorno se producen carcinoides duodenales en la región vateriana.

Existen varios modelos animales para estudiar carcinoides, entre ellos el de la rata algodонера, los modelos de ratón transgénico y otros. Además, existe una línea celular denominada BON, cuya variante pancreática fue evaluada. A pesar de los numerosos intentos, no obstante, no existen líneas celulares estables *in vitro* provenientes de carcinoides intestinales humanos. El modelo mejor definido es del *Praomys natalensis*, un roedor relacionado con el ratón que desarrolla carcinoides gástricos espontáneos, cuyo proceso de crecimiento se puede acelerar mediante supresión ácida farmacológica y el desarrollo de hipergastrinemia. La posibilidad de que este modelo pueda mantenerse está relacionada probablemente con un receptor de gastrina mutante. El mecanismo compromete al gen menina y la inducción mediada por la gastrina se debe a la disminución de los reguladores negativos.

Las lesiones carcinoides son los tumores endocrinos más comunes, tanto que integran alrededor del 50% de todos los TNE del tracto GI. En la mayoría de los casos se los descubre en forma incidental durante la cirugía llevada a cabo con motivo de otra enfermedad abdominal para la que estaba indicada. Su presencia no había sido previamente detectada debido a la falta de síntomas y signos que los denunciaran. Esta presunción se apoya en la alta incidencia en series de autopsias. Cuando los síntomas aparecen, se deben tanto a los efectos locales de masa como a la fibrosis inducida por el tumor, o bien a los productos bioactivos segregados. Los síntomas ocasionados por el desarrollo local de la neoplasia incluyen el dolor vaginal ocasionado por invasión, intususcepción, adherencias fibrosas o hipermotilidad. Este cuadro con frecuencia es diagnosticado en forma errónea. Las manifestaciones clínicas suelen ser proteiniformes, porque dependen de cuál sea la combinación de sustancias bioactivas que se segregan (serotonina, histamina, taquiquinina, prostaglandina, etc.). El síndrome carcinóide clásico se produce en menos del 10% de los pacientes. Son sus manifestaciones clínicas más frecuentes las que se mencionan a continuación: rubor cutáneo, principalmente facial, e hipermotilidad intestinal con diarrea. El rubor puede persistir entre 10 y 30 minutos. En casos infrecuentes, puede producirse una manifestación fibrótica que simula esclerodermia. Más raras aún son las valvulopatías cardíacas, el broncoespasmo, las miopatías, artropatías, edemas e hiperpigmentación cutánea. El cuadro suele desencadenarse por ingesta de alcohol, queso o café y por la práctica de ejercicio físico.

Por su tamaño y radicación submucosa, los carcinoides primarios se diagnostican ocasionalmente antes de que hayan producido metástasis. Entonces se manifiestan clínicamente en forma de síndromes carcinoides o por fibrosis peritumoral. En esta última situación producen obstrucción intestinal por adherencias o estenosis. Las fibrosis que rodean las adenopatías mesentéricas metastásicas producen fijación de los mesos al retroperitoneo con bandas fibrosas que ocluyen el intestino delgado y el colon transversal. La fibrosis retroperitoneal puede traer como consecuencia uronefrosis e insuficiencia renal secundaria a la estenosis de los uréteres. Los pacientes sufren de dolores en los flancos. También puede haber oclusiones vasculares cuando los vasos mesentéricos se encuentran incorporados en densos depósitos de material fibroso peritumoral. La consecuencia es la isquemia intestinal.

Cuadros de este tipo suelen dar lugar a exploración quirúrgica, ya sea para diagnosticar un dolor inexplicable o solucionar una obstrucción intestinal. Entonces suele descubrirse el tumor, sus metástasis o ambos, y la fibrosis a que la enfermedad dio lugar. Ocasionalmente se observa una siembra miliar en el peritoneo, lo cual configura el cuadro del abdomen o la pelvis congelados. Pero no solamente la fibrosis se limita al peritoneo. La enfermedad carcinóide cardíaca es una complicación que ocurre en dos tercios de los pacientes con síndromes carcinoides y es responsable de un tercio de las muertes. Las lesiones se ven como placas, engrosamientos endocárdicos que comprometen el corazón

derecho, lo cual origina retracción y fijación de las valvas de la tricúspide y la pulmonar así como una disminución funcional de las cavidades derechas. La regurgitación tricúspidea es un hallazgo casi constante. Sólo en menos del 10% de los pacientes se afecta el corazón izquierdo. Los carcinoides pulmonares comprenden menos del 2% de los tumores de esos órganos y, de todos los carcinoides, 25% se localizan en los pulmones. En esta radiación pueden asociarse con fibrosis valvulares cardíacas izquierdas, debido a la secreción de sustancias bioactivas en las venas pulmonares sorteando el hígado y los pulmones, órganos en los cuales suelen metabolizarse las aminas y los péptidos.

El mecanismo por el cual se produce esta fibrosis es desconocido. No existen técnicas para determinar el potencial fibrótico de las células endocrinas del intestino ni tampoco se puede predecir la aparición de la complicación. Se atribuye a los efectos de la serotonina, tanto locales como sistémicos. Sin embargo, las drogas antiserotoninicas no tienen efectos para atemperar la fibrosis local ni la cardíaca.

En las últimas dos décadas, el foco ha cambiado de la serotonina a las propiedades mitogénicas de los factores de crecimiento como agentes etiológicos de la fibrosis inducida por carcinoides. Este grupo heterogéneo de polipéptidos desempeña cierto papel en el desarrollo, cicatrización de heridas y carcinogénesis. Actúan localmente al estimular la proliferación celular y la diferenciación. En cultivos, estimulan el crecimiento de fibroblastos. En la clínica parece que no solamente estimulan el crecimiento de los fibroblastos sino que los inducen a producir matriz extracelular en las lesiones cardíacas por carcinoides.

El cuadro clínico antes relatado debería conducir a la presunción diagnóstica y en tal caso a su confirmación mediante pruebas bioquímicas. A partir de entonces, debería establecerse la radiación del tumor y sus posibles metástasis, a los efectos de programar la estrategia terapéutica.

Pero debido a que los carcinoides se presentan con frecuencia a través de manifestaciones clínicas no del todo típicas, se debe recurrir a numerosos procedimientos de pesquisa antes de aseverar que el diagnóstico es tal. Es de gran utilidad a esos efectos la determinación en plasma de la CgA. Los carcinoides gástricos tienen altos niveles de histamina circulante, mientras que en los intestinales resulta de utilidad investigar la sustancia P, serotonina o el ácido 5-hidroxiindolacético en orina. Si los resultados fueran dudosos hay que repetirlos o recurrir finalmente a la CgA por ser la prueba más confiable.

Las pruebas de provocación consisten en inducir una crisis de síndrome carcinóide mediante la ingestión de alcohol o la inyección de pentagastrina. Ello sin embargo puede poner en riesgo al paciente, de modo que si por alguna razón decidiérase llevarlas a cabo, debería hacerse en un ambiente preparado para neutralizar una evolución peligrosa. Si se cuenta con el diagnóstico de carcinóide, corresponde ahora ubicarlo. Para ello es útil el centellograma utilizando SSSTR u octeotride marcado con indio radiactivo, con una sensibilidad que oscila entre 80% y 90%. Otros estudios son la TC helicoidal, la RMN y la angiografía mesentérica selectiva. Esta última puede mostrar la estenosis de la luz vascular.

Los marcadores bioquímicos son la determinación de ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas, con una especificidad de 88%, y la CgA, que en un ensayo sobre 44 pacientes resultó en una especificidad del 100%.

La tomografía por emisión de positrones (PET) facilita los estudios de tumores humanos. Todavía no se comprobaron sus ventajas clínicas para detectar tumores carcinoides pero puede ser útil para cuantificar los efectos del tratamiento de las metástasis por medicamentos. Debido a que las células neoplásicas tienen un grado de glucólisis mayor que las células normales, el empleo de fluorodesoxiglucosa marcada con  $^{18}\text{F}$  fue el recurso inicial para estudiar estas lesiones mediante imágenes, tanto con el objeto de realizar diagnóstico como de estadificación. Existe hasta el momento una experiencia limitada en casos de TNE, ya que hubo tanto falsos negativos como falsos positivos. Se interpreta que los errores obedecen a que los carcinoides, por ser tumores de lento crecimiento y de alto grado de diferenciación, tienen poca actividad metabólica y en consecuencia no pueden ponerse en

evidencia de forma eficiente con este trazador. Es por ello que el índice de detección se encuentra entre 25% y 73%. Debido a que los tumores carcinoides por lo general sintetizan serotonina, la administración de un precursor radiactivo de esta sustancia (el  $^{11}\text{C}$ -5-HT) permite una excelente visualización del tumor, que supera ampliamente el índice antes mencionado para la fluorodesoxiglucosa, ya que se comunicaron cifras de 100%.

Más recientemente se empleó  $^{68}\text{Ga}$  y  $^{64}\text{Cu}$  acoplados a octeotride como sustancias a inyectar para el PET. Sin embargo, las series están integradas por pocos pacientes por lo cual los resultados tienen las limitaciones que imponen las poblaciones reducidas. Por el momento, los autores de esta revisión consideran que la PET para los carcinoides debe ser considerada un método que se encuentra todavía en etapa de investigación.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23002.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23002.htm)

### 3 - Particularidades de los Carcinoides Digestivos Según el Órgano en que Radican

*Modlin I, Kidd M, Latich I y colaboradores*

Gastric Pathobiology Research Group, GI Surgical Division, Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

*[Current Status of Gastrointestinal Carcinoids]*

**Gastroenterology** 128(6):1717-1728, May 2005

---

*Los carcinoides del aparato digestivo pueden asentar en cualquiera de los segmentos del tracto gastrointestinal o en las glándulas accesorias.*

---

Según el órgano en que asientan, los tumores carcinoides gastrointestinales presentan distintas características. Por lo general se descubren en forma incidental, por síntomas inespecíficos, por cuadros de los cuales los tumores no son responsables o, en casos infrecuentes, por la presencia de un síndrome carcinóide. El tratamiento suele ser la exéresis, tanto radical –en los casos presumiblemente curables– como paliativa, cuando solamente se pretende prevenir o solucionar complicaciones graves como la obstrucción o la hemorragia.

#### Intestino delgado

El íleon es la localización más común de los carcinoides. Alrededor del 28% están situados en este tramo del intestino delgado, aunque la cifra es probablemente más alta, dado el gran número de casos asintomáticos que se detectan en autopsias; en efecto, en una serie se comunicó que los carcinoides representaron el 95% de todos los tumores primitivos de ese tramo del tracto digestivo, de ellos, el 88% fue un hallazgo incidental. En el íleon se presentan con una frecuencia entre 6.5 y 8.2 veces mayor que en el yeyuno proximal y el duodeno.

#### Duodeno y yeyuno proximal

En estas dos regiones la mayoría es descubierta por azar en el curso de una endoscopia debida a dispepsia o durante una investigación llevada a cabo por hemorragia gastrointestinal. Se pueden distinguir cinco variedades: gastrinomas duodenales, somatostatatomas, carcinoides no funcionantes (productores de serotonina, gastrina o calcitonina), carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados predominantemente ampulares y paragangliomas gangliocíticos duodenales.

Los gastrinomas duodenales pueden ser esporádicos o asociarse con MEN-1 y en este último caso dar origen al síndrome de Zollinger-Ellison. Se localizan en la primera o la segunda porción del duodeno, tienen estructura trabecular/seudoglandular, son positivos para gastrina, tienen por lo general menos de 1 cm y usualmente son múltiples. A pesar de su pequeño tamaño y de

que no progresan más allá de la mucosa y la submucosa, suelen acompañarse por metástasis ganglionares regionales, las cuales pueden ser más grandes que el propio primario. Por esta última particularidad es que erróneamente se han calificado casos de este tipo como gastrinomas primarios de los ganglios linfáticos. Inexplicablemente las metástasis ganglionares tienen lugar en etapas tempranas de la evolución de estas neoplasias, mientras que los focos hepáticos son de aparición tardía. Los gastrinomas pancreáticos son esporádicos sin estar asociados a MEN-1. En estos casos las metástasis hepáticas son más tempranas que las que acompañan los gastrinomas duodenales.

Los somatostatatomas duodenales suelen ubicarse en las inmediaciones de la ampolla de Vater o la región periampular. Si la muscular propia está invadida, entonces pueden presentarse metástasis ganglionares paraduodenales. Al microscopio se ven cuerpos psamomatosos. Por inmunomarcación se reconoce la presencia de somatostatina. El síndrome por somatostatina consiste en diabetes, diarrea y coleditiasis. Puede haber asociación con feocromocitoma.

Los tumores neuroendocrinos duodenales no funcionantes están integrados por células productoras de serotonina, aunque a veces se observan otras que son positivas para gastrina o calcitonina. El pronóstico es mucho más favorable que el de los gastrinomas asociados a síndrome de Zollinger-Ellison o el de los somatostatatomas periampulares porque las metástasis aparecen sólo cuando los tumores se extienden más allá de la submucosa. Los carcinoides poco diferenciados se producen en la región de la ampolla de Vater, son inactivos desde el punto de vista hormonal, y dan origen a metástasis avanzadas tanto en los ganglios como en el hígado. Son habitualmente indiferenciados, con frecuencia carcinomas de células pequeñas, con fuerte positividad para sinaptofisina y escasa o nula positividad para cromogranina A (CgA). Los paragangliomas gangliocíticos duodenales son periampulares, mayores de 2 cm, con invasión de la muscular propia y generalmente de curso benigno. Se caracterizan por células neuroendocrinas bien diferenciadas que expresan somatostatina y proteína S-100.

Los factores negativos asociados a la posibilidad de metástasis son el tamaño mayor de 2 cm, el compromiso de la capa muscular propia del duodeno y la presencia de figuras mitóticas. Las pequeñas lesiones se pueden resear por procedimientos endoscópicos con buen pronóstico, aunque debe asumirse el riesgo de que se produzca hemorragia. La resección local es técnicamente difícil si la ampolla se encuentra en la proximidad de la lesión. La duodenopancreatoclectomía puede ser aconsejable en algunos casos en que deba asegurarse la exéresis completa de la lesión o en otros en que se reconoce diseminación local a los ganglios linfáticos. Los autores de esta revisión refieren que hasta el momento no existen estudios rigurosos que ofrezcan una evaluación definitiva sobre la mejor de las varias estrategias terapéuticas quirúrgicas disponibles.

### Ileon y yeyuno distal

La presentación clínica de los carcinoides radicados en esta región difiere de la que presentan iguales tumores de otros sitios del intestino, en que al momento de ser descubiertos ya se encuentran en etapa avanzada de su evolución. Es frecuente que se descubran en el curso de una operación realizada por un cuadro de obstrucción intestinal, perforación visceral o hemorragia digestiva. Anteriormente se los identificaba con frecuencia durante la exploración en busca del tumor primario a partir del cual se habían originado las metástasis distantes ya detectadas. Esto ya no suele ocurrir desde que se conoce más sobre la enfermedad y se la puede descubrir con los actuales recursos tecnológicos. El síndrome carcinoide tiene lugar en 18% de los pacientes con lesiones en esta localización (no así en los duodenales, en que se presenta con mucha menor frecuencia). El cuadro por lo general aparece cuando ya existen metástasis hepáticas.

Los carcinoides del intestino delgado, no obstante todos los medios que existen para descubrir su ubicación, quedan sin ser localizados en 61.4% de los pacientes. Se puede observar la asociación con otras neoplasias de distinta naturaleza en 29% de los casos. En estudios contrastados con bario se presentan como

defectos intraluminales solitarios, de bordes bien delimitados y lisos, aunque en algunos casos pueden verse imágenes obstructivas o cicatrizales. Los estudios complementarios han de ser tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, centellografía, enteroscopia, endoscopia capsular y ecografía. Todos ellos en conjunto pueden ser útiles para identificar diseminación o multicentricidad.

Los carcinoides ileales y yeyunales se manifiestan ya sea por un modelo histológico insular consistente en nidos sólidos o cordones celulares, por otro modelo trabecular integrado por bandas celulares que forman cintas que se anastomosan a lo largo de una red vascular sumamente diferenciada, o bien por un tercer modelo de tipo glandular. Además de estas tres formas diferenciadas existen otras dos muy indiferenciadas. En 26% a 30% de los casos se observa multicentricidad. Puede haber asociación con grupos de células endocrinas. Son comunes la invasión transmural y la fibrosis extensa, lo cual contribuye al comportamiento agresivo de la neoplasia. Las metástasis locales y a distancia son frecuentes. Las células neoplásicas son argentafines. Más del 85% de ellas dan reacciones positivas a la CgA, Leu-7 y serotonina. La gran mayoría de los carcinoides del intestino delgado son los ileales "clásicos" que producen serotonina y sustancia P, aunque algunos producen enteroglucagón, PP o péptido YY. En 2/3 está presente el antígeno carcinoembrionario; la fosfatasa ácida prostática, en el 20%, y la proteína S-100, en el 7%. En la mayor parte de los casos se requiere cirugía para el diagnóstico y el tratamiento definitivos.

Varios factores son los determinantes de su naturaleza relativamente maligna, incluidos el tamaño de la lesión, la diseminación local, la extensión de las metástasis al momento del diagnóstico, la proporción de figuras mitóticas por campo microscópico, la multiplicidad, el sexo femenino, la profundidad de la invasión y la presencia de síndrome carcinoide. A pesar de que el tamaño tumoral es actualmente aceptado como el factor correlativo de predicción más importante en relación con el pronóstico, no siempre la relación es tan lineal como se espera que lo sea, dado que es improbable que todos los carcinoides tengan su origen en el mismo tipo celular neuroendocrino. La diseminación ganglionar es un fenómeno frecuente, y en tal caso es aconsejable la resección en bloque. Debido a la posible multicentricidad, se recomienda un metuculoso examen del abdomen. Aunque hubiera metástasis hepáticas es deseable que la exéresis del primario sea posible, para evitar futuras complicaciones como hemorragia u obstrucción. La tasa de supervivencia no supera el 60.5% a los 5 años, cifra que disminuye a 18% a 32% cuando ya hay metástasis. Es posible que la razón por la cual es menor que en otros carcinoides gastrointestinales, sea su descubrimiento más tardío, porque tanto en recto como en colon, estómago o duodeno, se pueden descubrir estos tumores en el curso de una endoscopia rutinaria. La supervivencia media en caso de tumores indiferenciados es de 6 meses.

### Divertículo de Meckel

Esta anomalía del desarrollo es la más común de las disembrioplastias del tracto gastrointestinal y consiste en el vestigio remanente del conducto onfalomesentérico o vitelino. Tiene lugar en el 2% de la población general, emerge a 50 cm de la válvula ileocecal y tiene 5 cm de largo. Es dos veces más frecuente en varones que en mujeres. Contiene dos tejidos, gástrico uno y pancreático el otro. Es responsable por las siguientes complicaciones: hemorragia e inflamación. Después del sarcoma, el carcinoide es el segundo tumor más frecuente que puede tener su origen en el divertículo.

### Apéndice cecal

En 1928, Masson identificó las células de Kulchitsky como el punto de partida de los carcinoides apendiculares, y demostró que esas células poseen características neurales y endocrinas. Otros autores confirmaron el origen neuroectodérmico de los carcinoides apendiculares y destacaron que las células neuroendocrinas son más numerosas a medida que se progresa en sentido distal hacia la punta del apéndice.

Los carcinoides apendiculares suelen ser pequeños, de curso clínico benigno, y descubiertos durante operaciones por laparotomía o laparoscopia indicadas por otras razones, ya sea apendicitis o patología ginecológica. Es posible, sin embargo, sospechar su existencia a partir de la información aportada por un estudio ultrasonográfico abdominal. La manifestación clínica bajo la forma de síndrome carcinoide es extremadamente infrecuente. Ello suele coincidir con la presencia de diseminación metastásica hepática y retroperitoneal.

Es interesante hacer notar que los tumores más grandes y las metástasis suelen aparecer en pacientes más jóvenes que aquellos con tumores pequeños, clínicamente "benignos".

El epitelio apendicular está compuesto por células de tipo: colónico, secretoras de mucina, neuroendocrinas de las criptas y células de Paneth. Además hay una población celular neuroendocrina subepitelial ubicada en la lámina propia. Mientras los adenocarcinomas del apéndice poseen el mismo fenotipo que los del colon, los carcinoides apendiculares tienen un fenotipo exclusivamente neuroendocrino. La mayoría producen serotonina y sustancia P. Parecería que la frecuencia de presentación de estos tumores ha ido decreciendo con el tiempo. En la actualidad, estas lesiones se identifican en 5 o 6 de cada 1 000 apendicectomías.

La radicación apendicular es la de mejor pronóstico, si se la compara con otras, lo cual puede interpretarse por las particularidades de la biología de la lesión o por el hecho de su descubrimiento y erradicación relativamente tempranos. Los menores de 2 cm no suelen dar origen a metástasis. El factor predictivo más importante para que se produzca la mencionada diseminación, es la invasión del mesoapéndice.

### Recto

El 50% de los pacientes con carcinoides rectales son asintomáticos. En tales casos el diagnóstico se concreta en el curso de una endoscopia de rutina. Son pequeños, móviles, submucosos, con áreas en que la mucosa aumenta su espesor. En ese sitio puede producirse una hemorragia. Los síntomas más frecuentes son prurito anal, proctorragia, constipación y dolor. Pueden descubrirse durante un tacto rectal de rutina. Se producen metástasis en 4% a 18% de los casos.

Los carcinoides rectales comprenden el 12.6% de todos los tumores carcinoides y representan el tercer grupo más grande de los carcinoides intestinales. Se asocian con tumores no carcinoides en 13.1%. No se observa predominio por sexo. En los EE.UU., la incidencia es 3 a 4 veces mayor en habitantes afroamericanos que en blancos.

Existen dos grupos de carcinoides rectales: los pequeños y solitarios, menores de 1 cm, y los de tamaño mayor, propensos a dar origen a enfermedad metastásica. Al microscopio óptico las células son pequeñas o de tamaño intermedio, dispuestas en racimo y con áreas de necrosis. Por ultraestructura se reconocen gránulos neurosecretorios de 80 a 200 nm. Ocasionalmente se identifican células mucosecretoras. Por inmunohistoquímica se identifican numerosas aminas y péptidos. La mayoría de los carcinoides son argirofílicos y pocos son argentafines. La tinción con CgA es positiva en más del 70% de los casos. Los marcadores tumorales como el CA-19.9, CA-50 y alfafetoproteína suelen estar ausentes.

El pronóstico es favorable debido a la poca tendencia a metastatizar. La supervivencia global a 5 años es de 88.5%. Al momento del diagnóstico, el 80% de las lesiones son menores de 1 cm de diámetro, radican en la submucosa y carecen de metástasis.

El tratamiento en lesiones pequeñas es la resección endoscópica. Si son mayores de 2 cm, ya produjeron invasión de la capa muscular o dieron lugar a metástasis ganglionares deben ser tratadas mediante resección anterior o amputación abdominoperineal. Los carcinoides con metástasis hepáticas deben someterse a resecciones locales para evitar sangrado, tenesmo y obstrucción, es decir que la exéresis tendrá finalidad exclusivamente paliativa. Además, si el fenotipo es adenocarcinoide o neuroendocrino se lo tratará como un adenocarcinoma, si bien son poco satisfactorios los resultados que hasta el momento se obtuvieron con 5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida e interferón.

### Colon

Los carcinoides colónicos representan el 7.8% de todos los carcinoides. Radican sobre todo en el ciego. Se manifiestan por dolor abdominal, sangrado y alteraciones del hábito intestinal. El síndrome carcinoide se presenta con muy poca frecuencia. La mitad de los pacientes tienen además un cuadro de debilidad, pérdida de peso y a veces diarrea. En ocasiones los tumores se reconocen en el curso de una colonoscopia, y en tal caso la confirmación del diagnóstico se obtiene por el estudio histopatológico de una muestra de biopsia.

Por lo general, las características de los carcinoides colónicos son muy similares a las ya descritas para los carcinoides rectales, excepto por el hecho de que el pronóstico es peor, tan es así que se informó que la supervivencia a los 5 años del diagnóstico no supera el 42%. Excepto los tumores de diámetro menor de 2 cm, sin invasión de la capa muscular y sin metástasis ganglionares, pueden tratarse mediante resecciones limitadas; en otras circunstancias, el tratamiento es idéntico al de un adenocarcinoma: resección amplia con vaciamiento ganglionar.

### Estómago

En la era preendoscópica representaban apenas el 0.3% de los tumores gástricos. En la actualidad constituyen el 1.9% ya que se descubren más frecuentemente en el curso de fibroendoscopias digestivas altas, muchas veces realizadas por síntomas digestivos no específicos pero que merecen un examen de ese tipo. Entre 10% y 30% de los carcinoides digestivos radican en el estómago. Tienen preferencia por personas que además son portadoras de gastritis atróficas, anemia perniciosa o enfermedades autoinmunes. En casos asociados a trastornos genéticos, los carcinoides son pequeños, multicéntricos y polipoides.

Se presentan con síntomas y signos inespecíficos: dolor, vómitos, hemorragia digestiva alta, dispepsia, anemia, sangre en materia fecal. Por endoscopia se ven las lesiones polipoides. Se refieren casos en que las lesiones submucosas fueron identificadas mediante ecoendoscopia gástrica. Los dos últimos procedimientos mencionados reemplazaron en forma casi absoluta a la radiografía gastroduodenal contrastada. Algunas lesiones se asocian con hipergastrinemia. El tratamiento es la resección endoscópica para los tumores pequeños y las gastrectomías para las lesiones mayores. En ambos casos se recomienda el seguimiento frecuente con endoscopia.

### Carcinoides de ubicación infrecuente

Muy ocasionalmente los carcinoides del aparato digestivo pueden radicarse en esófago, páncreas, hígado, vías biliares extrahepáticas o vesícula biliar.

Para los esofágicos circunscritos se recomienda la esofagectomía subtotal o casi total según el tamaño y ubicación del carcinoide; para los pancreáticos, la pancreatectomía; para los hepáticos, la hepatectomía, la embolización y hasta el trasplante.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23012.htm)

## 4 - Terapéutica Actual de los Carcinoides Gastrointestinales

Modlin I, Kidd M, Latich I y colaboradores

Gastric Pathobiology Research Group, GI Surgical Division, Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

[Current Status of Gastrointestinal Carcinoids]

Gastroenterology 128(6):1717-1728, May 2005

*La exéresis en etapas iniciales evita las consecuencias de la progresión de la lesión, pero por lo general los tumores se descubren en ese estadio cuando se realizan estudios por otros motivos.*

Se considera que la cirugía es el tratamiento más efectivo para los carcinoides gastrointestinales, tanto para contrarrestar los efectos locales del tumor (obstrucción, sangrado y perforación), como para mejorar o abolir los síntomas causados por los agentes secretores, esto último debido a que al extirparse la lesión primaria, disminuye el nivel de los agentes bioactivos.

La cirugía puede clasificarse en: resección adecuada con intención curativa o paliativa del tumor primario y las lesiones regionales, resección quirúrgica de las metástasis regionales o distantes con intención citorrreductora y resección para paliar los síntomas sin intenciones citorrreductoras. Si quedara tumor residual después de la cirugía en hígado, ganglios o peritoneo, los análogos de la somatostatina de acción prolongada demostraron ser efectivos para el manejo de la sintomatología del síndrome carcinoide.

El manejo quirúrgico preciso depende de la localización y extensión de la lesión. Los del apéndice y el recto tienen el mejor pronóstico. La resección local suele ser el tratamiento más apropiado si las lesiones son menores de 1 cm. Los tumores del colon y del intestino delgado tienen el peor pronóstico, por ello se requieren exéresis amplias. En el estómago, el manejo quirúrgico depende del tipo de lesión. Mientras los carcinoides esporádicos agresivos del tipo III requieren gastrectomías, los que se asocian a hipergastrinemia de los tipos I y II pueden ser manejados con resecciones locales mediante procedimientos endoscópicos o exéresis locales si son de pequeñas dimensiones.

Las metástasis hepáticas pueden resecarse mediante técnicas citorrreductoras con el objetivo de disminuir los síntomas, facilitar el tratamiento farmacológico y mejorar la supervivencia. De igual modo, la oclusión de la arteria hepática –por ligadura, embolización o quimioembolización– es un recurso beneficioso porque además disminuye los síntomas del síndrome carcinoide y reduce el tumor en el 65% de los pacientes afectados. La embolización de la arteria hepática asociada con quimioterapia secuencial ha dado resultados más alentadores, con una disminución del tamaño tumoral en 78% de los pacientes. De igual modo, la embolización con microesferas marcadas con itrio ha sido útil en algunos casos. La citorreducción mediante criocirugía o la exéresis de metástasis hepáticas mediante radiofrecuencia, permitieron algunos beneficios para paliar el síndrome carcinoide, aunque la eficacia definitiva se encuentra aún en proceso de evaluación.

La utilización de agentes quimioterapéuticos convencionales como estreptozocina, 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida sola ha sido infructuosa, con una tasa de respuestas de apenas 20% a 40%. La introducción de análogos de la somatostatina de acción prolongada y el suministro de formas farmacéuticas de depósito han facilitado el control de la mayoría de los síntomas del síndrome carcinoide, a la vez que mejoró francamente la calidad de vida de los pacientes afectados. Se observaron pocos efectos secundarios adversos como náuseas, diarrea, esteatorrea leve, flatos, calambres, barro biliar o colelitiasis, todo ello en el 50% de los pacientes, sin embargo sólo en el 1% el cuadro es merecedor de colecistectomía. Si bien se informó que los medicamentos del tipo mencionado producen detención del crecimiento tumoral, los autores afirman que a su juicio faltan datos rigurosos para certificar la efectividad enunciada. Los análogos de la somatostatina suministrados por vía

intravenosa son especialmente efectivos para el manejo de la denominada "crisis carcinoide" desencadenada por la anestesia, una intervención quirúrgica o un procedimiento radiológico intervencionista. Este escenario clínico dramático se caracteriza por marcada hipotensión y taquicardia, lo cual lleva con frecuencia a la muerte. El interferón-alfa recombinante leucocitario, solo o en combinación con somatostatina, puede ser de alguna utilidad para el tratamiento del síndrome carcinoide, pero pueden presentarse graves efectos tóxicos. Sin embargo, en algunos pacientes reduce el rubor y la diarrea, y hasta disminuye el tamaño tumoral.

La terapéutica de apoyo incluye además el evitar el estrés y las condiciones y sustancias que precipitan los síntomas y la suplementación de la dieta con nicotinamida. Las diarreas leves responden a los antidiarreicos como la loperamida y los difenoxilatos. El broncoespasmo se alivia o desaparece con los broncodilatadores que interactúan con los receptores beta adrenérgicos. La ciproheptadina disminuye la diarrea en 50% de los casos, pero los efectos adversos de esta droga pueden hacer prohibitivo su empleo. La insuficiencia cardíaca requiere diuréticos y aun el reemplazo valvular. En realidad, los análogos de la somatostatina suplantaron toda otra medicación, tanto que se cree que debido a ellos aumentó la supervivencia.

### Modalidades específicas

#### Cirugía paliativa

A menos que el carcinoide sea descubierto al azar durante una operación de apéndice o durante una endoscopia digestiva alta o rectal, la mayoría de los que se diagnostican cuando ya tienen manifestaciones clínicas se presentan con diseminación local, regional o hepática.

La citorreducción de las masas tumorales con el objeto de evitar la obstrucción intestinal y mejorar los síntomas produce paliación y aun prolongación de la supervivencia en algunas personas. En pacientes con síndrome carcinoide, la resección de los tumores mesentéricos puede resultar en un significativo alivio sintomático; sin embargo, con frecuencia ello no es posible y lleva a múltiples enterotomías o a desvascularización mesentérica y en consecuencia al infarto hemorrágico del intestino. En pacientes con diseminación metastásica, la resección ganglionar y de las metástasis hepáticas puede aliviar los síntomas y aumentar la supervivencia.

La citorreducción quirúrgica de la enfermedad hepática demostró que puede mejorar la supervivencia, a pesar de que el tratamiento curativo de la enfermedad tumoral neuroendocrina sólo puede lograrse de manera confiable en pacientes con tumores pequeños o con enfermedad local limitada. Las evaluaciones actuales indican que se requiere la remoción del 90% de la enfermedad para lograr paliación. Sin embargo la cirugía paliativa da lugar a recurrencia de los síntomas en el 60% de los casos y a una supervivencia a 5 años de aproximadamente 35%, por lo cual los autores recomiendan evaluar cuidadosamente los casos antes de someterlos a cirugía, porque similares resultados pueden lograrse mediante análogos de la somatostatina pero con mucho menos riesgo, si bien estas drogas son más efectivas cuando previamente se redujo la carga tumoral mediante exéresis.

#### Terapéutica con somatostatina

Esta sustancia fue identificada en 1973 en el hipotálamo de las ovejas. Desde entonces se la conoce como un importante neurotransmisor con capacidad inhibitoria, e interviene en la regulación de la secreción endocrina y exocrina, la neurotransmisión, la contracción de la musculatura lisa y la absorción de nutrientes. Es de particular interés su capacidad para actuar como agente citostático de células neoplásicas. Estos efectos son modulados por la inhibición de factores de crecimiento autocrinos, paracrinos, neurocrinos o endocrinos, acoplamiento directo a los receptores de somatostatina y por sus propiedades antiangiogénicas.

Los análogos químicamente contruidos sobre la base de la estructura natural de la somatostatina, actúan sobre cinco subtipos de receptores de la somatostatina con alta afinidad sobre las membranas en tejidos blancos, incluyendo el cerebro,

páncreas, hipófisis, tracto gastrointestinal y tejido neoplásico. El 50% de los aminoácidos son idénticos en los cinco subtipos mencionados.

La somatostatina y sus análogos, como octeotride y lanreotida, inhiben el rubor, la diarrea y otros síntomas del síndrome carcinoide. La vida media corta (2 a 4 minutos) del agente natural somatostatina limita sus aplicaciones clínicas, lo que llevó al desarrollo de análogos clínicamente efectivos cuya vida media es de 90 a 120 minutos. Tales agentes se pueden administrar por vía subcutánea cada 6 a 12 horas y disminuyen la liberación de productos bioactivos segregados, de modo tal que el rubor y la diarrea se controlan entre el 70% y el 80% de los casos. La dosificación del octeotride es de 50 a 500 µg en forma subcutánea 3 veces por día, pero puede ser ajustada según necesidad. Recientemente se introdujo una forma farmacéutica de depósito de octeotride con acción prolongada, lo cual permite suministrar la droga sólo una vez por mes, con lo que se evitan las inyecciones muy repetidas. La lanreotida, suministrada una vez cada 14 días tiene efectos farmacológicos muy similares a los del octeotride.

Además de haberse demostrado mejoría de los síntomas, algunos estudios sobre análogos de la somatostatina informaron sobre reducción del tamaño tumoral, tanto que algunos ensayos clínicos se refirieron a ello como "efecto antitumoral". A pesar de que las tasas de respuesta bioquímica variaron entre 0 y 77%, las respuestas de las masas tumorales fueron muy bajas. Por ello, hay pocos datos que apoyen el concepto de que los análogos de la somatostatina tengan efectos inhibidores predecibles o significativos sobre la progresión tumoral, a pesar de que algunos ensayos comprobaron estabilidad o quiescencia de la lesión. El tratamiento es bien tolerado y la acción sobre los síntomas muy eficaz. Las consecuencias adversas son litiasis vesicular, barro biliar, esteatorrea, bradicardia sinusal, trastornos de la conducción cardíaca y trastornos endocrinos como hiperglucemia, hipoglucemia e hipotiroidismo.

#### Interferón

El interferón (IFN) alfa, el IFN-beta y el IFN leucocitario humano se emplearon para el tratamiento de los carcinoides; aunque su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, se presume que incluye inhibición directa de la proliferación celular, inmunotoxicidad mediada por células, inhibición de la angiogénesis e inducción de la diferenciación mediante el bloqueo del ciclo celular en la fase G0/G1 por desfosforilación del gen del retinoblastoma. Si bien el IFN es más tóxico que los análogos de la somatostatina, puede tener mayor actividad antitumoral, aunque al precio de mayor toxicidad: fiebre, disnea, anorexia y pérdida de peso, así como alopecia e inmunosupresión. En estudios en humanos, las tasas de respuesta bioquímica oscilaron entre 7% y 53%, y las respuestas objetivas de los respectivos tumores, entre 7% y 20%. Es un tema de debate la posible acción sinérgica del IFN y los análogos de la somatostatina para el manejo de los síntomas del síndrome carcinoide.

#### Tamoxifeno

Si bien se informó la mejoría de síntomas en dos casos, estudios posteriores no validaron estas observaciones.

#### Quimioterapia

La mayoría de los estudios en que se empleó un solo agente (5-fluorouracilo, doxorubicina, actinomicina D, dacarbazina o estreptozocina) demostraron la ausencia de beneficios. Como resultado se llevaron a cabo ensayos clínicos con poliquimioterapia, cuyos resultados tampoco fueron satisfactorios. Tampoco se lograron remisiones, ni siquiera parciales, mediante la combinación de quimioterapia e inmunoterapia con IFN.

#### Manejo de las metástasis hepáticas

##### Cirugía

La detección de aquellas lesiones que no tienen evidencia en los estudios topográficos es importante para asegurar la completa ausencia de enfermedad residual, ya que dejar restos tumorales es desaconsejable. Sin embargo, la metastasectomía hepática puede

ser beneficiosa en pacientes con enfermedad limitada al hígado, pero depende de la magnitud de las lesiones y del estado de salud. En casos favorables de metástasis hepáticas únicas o de enfermedad circunscrita a la víscera se lograron resultados favorables manifestados por un prolongado alivio de los síntomas y supervivencia relativamente larga. Además de la exéresis convencional, se ha propuesto la ablación por radiofrecuencia y la criocirugía. Pueden llevarse a cabo por procedimientos laparoscópicos.

#### Oclusión de la arteria hepática

La embolización con material plástico, almidón o con microesferas radiactivas es un tratamiento alternativo para pacientes que no son candidatos para resecciones. Se realiza sobre la base de que la perfusión proviene sobre todo desde la arteria hepática. Este efecto indeseado se redujo después de que se inició la oclusión mediante la embolización por cateterismo. Las complicaciones incluyen dolor temporario, náuseas, fiebre, fatiga y trastornos funcionales manifestados en las cifras de concentración de enzimas plasmáticas. Otras complicaciones menos frecuentes del tratamiento son hemorragia, úlcera, absceso hepático, necrosis isquémica de la vesícula o del intestino delgado, pancreatitis, sepsis, insuficiencia renal, trombosis portal, colangitis esclerosante, trombosis arterial y arritmias cardíacas.

#### Terapéutica con radionucleidos sobre un receptor de péptidos

En general, los carcinoides son resistentes a la radioterapia, a pesar de lo cual las radiaciones externas se emplearon con fines paliativos en casos de metástasis óseas, en el manejo de cuadros compresivos medulares y en el de las metástasis en el sistema nervioso central. Recientemente se aplicaron análogos de la somatostatina marcados con radioisótopos (itrio 111, indio 90). Los efectos dependen de la mayor captación previa de octeotride. Los resultados obtenidos hasta el momento no son suficientes como para recomendar su empleo electivo, no obstante lo cual los autores creen que en un futuro este recurso terapéutico será una herramienta valiosa.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23013.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23013.htm)

## 5 - Resistencia Farmacológica en Pacientes con Prolactinoma

Molitch M

Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, EE.UU.

[Pharmacologic Resistance in Prolactinoma Patients]

Pituitary 8(1):43-52, 2005

---

*La resistencia a los agonistas dopaminérgicos en pacientes con prolactinoma es rara. En este artículo se detallan los mecanismos de resistencia observados en las células tumorales y se ofrecen alternativas de tratamiento.*

---

Los agonistas dopaminérgicos son las drogas de elección en el tratamiento inicial de los pacientes con prolactinomas ya que tienen una eficacia superior a la cirugía. Sin embargo, algunos sujetos no toleran las dosis necesarias para normalizar los niveles de prolactina y otros no responden satisfactoriamente –incluso a altas dosis– porque presentan resistencia farmacológica frente a estos fármacos.

#### Mecanismos de acción

Los agonistas dopaminérgicos actúan sobre el receptor de dopamina D<sub>2</sub> que está acoplado a un grupo de proteínas G. La activación de este receptor inhibe la síntesis y secreción de

prolactina a través de diferentes mecanismos: se inhibe la fosfolipasa, la enzima adenilciclasa (con esto se suprime la transcripción del gen de prolactina) y el flujo entrante de calcio intracelular. Además se estimula la acción de quinasas específicas (MAPK, ERK1, ERK2) que evitan la proliferación celular. En estudios en animales se observó que la activación de estos receptores por los agonistas dopaminérgicos provocaba apoptosis.

### Definición de resistencia

El objetivo del tratamiento con estos fármacos es reducir los niveles plasmáticos de prolactina y el tamaño tumoral. Se han propuesto numerosas definiciones de resistencia terapéutica. Algunos autores consideran que los pacientes son resistentes al tratamiento cuando los niveles de prolactina no se normalizan, otros cuando los niveles no se reducen al menos 50% o hasta un punto que permitan la ovulación. Del mismo modo, para evaluar la reducción en el tamaño tumoral se toman valores arbitrarios (80%, 75%, 50%, 25%, etc.).

Para el autor, la resistencia al tratamiento con agonistas dopaminérgicos se define como la falla en alcanzar niveles de prolactina normales y en disminuir al menos 50% el tamaño tumoral.

### Consideraciones generales

Los pacientes que inicialmente responden al tratamiento es raro que con el tiempo se tornen resistentes. Cuando esto ocurre se debe sospechar falta de adhesión a la terapia más que resistencia. Para evitar la aparición de efectos adversos siempre se debe comenzar con la menor dosis e incrementarla gradualmente. Si por algún motivo un sujeto abandona el tratamiento se lo debe reiniciar a una dosis menor y paulatinamente alcanzar la dosis que recibía al momento de la suspensión.

Hay casos de resistencia informados en la literatura médica que se presentaron en pacientes que recibieron en forma concomitante antibióticos (ej. espiramicina) o tratamiento hormonal.

Se sabe que los estrógenos contrarrestan el efecto de los agonistas dopaminérgicos al estimular la transcripción del gen de prolactina, disminuir el número de receptores  $D_2$  en la superficie de las células lactotróficas y tumorales de la hipófisis, bloquear la apoptosis celular y antagonizar la estimulación dopaminérgica de las enzimas lisosómicas.

Los altos niveles de estrógenos que aparecen durante el embarazo pueden inducir crecimientos tumorales en pacientes con prolactinomas no tratados.

Cuando se administran en forma exógena a mujeres con prolactinomas los estrógenos no causan crecimiento tumoral, si bien existen casos individuales en donde se informa que este fenómeno es posible.

Algunos estudios mostraron que los anticonceptivos orales aumentaban los niveles de prolactina un 12% a 30% en las mujeres con prolactinoma tratadas con agonistas dopaminérgicos. En pacientes con la enfermedad que recibieron tratamiento hormonal sustitutivo (posmenopáusicas, ooforectomizadas) no se detectaron cambios en los niveles de prolactina.

### Resistencia a alcanzar los niveles normales de prolactina

El primer agonista dopaminérgico utilizado fue la bromocriptina. Las distintas series de pacientes tratados con este fármaco reunieron 1 022 sujetos. En 780 (76%) se logró normalizar los niveles de prolactina.

El mesilato de pergolide tiene mayor duración de acción, lo que permite su administración una vez al día. En los últimos años su uso decayó al conocerse informes que señalaron su relación con la aparición de valvulopatías cardíacas cuando era utilizado en altas dosis en pacientes con enfermedad de Parkinson. En cuatro series con un total de 98 pacientes tratados, en el 87% normalizó la prolactina.

La cabergolina es otro agonista dopaminérgico sobre el cual se tiene suficiente experiencia. En 612 pacientes que provenían de 9 series distintas, el fármaco fue efectivo para normalizar los niveles de prolactina de 544 (89%). Dos estudios prospectivos aleatorizados compararon el fármaco con bromocriptina. En

ambos estudios la cabergolina fue más efectiva que la bromocriptina para normalizar los niveles de prolactina, en mujeres con microadenomas o macroadenomas.

### Resistencia para reducir 50% el tamaño tumoral

No hay estudios prospectivos y aleatorizados que hayan comparado la efectividad de los diferentes agonistas dopaminérgicos para reducir el tamaño tumoral. Existen series aisladas que evaluaron los fármacos en forma individual. Según estas series la efectividad de la bromocriptina para reducir al menos 50% el tamaño tumoral fue del 64%, y la del pergolide, 86%. La cabergolina, por su parte, tuvo una efectividad del 96%. Se debe destacar que la evaluación de eficacia se realizó en forma más temprana en el tratamiento con bromocriptina (a los 12 meses) que con los restantes fármacos (pergolide 27 meses, cabergolina 24 meses) por lo que se pudo haber subestimado la eficacia de la bromocriptina.

### Mecanismos implicados en la resistencia

Entre los mecanismos implicados en la resistencia a los agonistas dopaminérgicos se pueden mencionar: disminución en la absorción gastrointestinal, reducción en el número y en la afinidad de los receptores  $D_2$  a nivel de las células tumorales y alteración en la señalización intracelular tras la interacción agonista-receptor.

En muestras histológicas de prolactinomas resistentes a la bromocriptina se comprobó que las células tumorales presentaban sólo el 10% de los receptores de membrana  $D_2$  en comparación con las células tumorales sensibles a bromocriptina. Estos pocos receptores no tenían alterada la afinidad por el fármaco. Se demostró, además, que el número de proteínas del grupo G acopladas al receptor  $D_2$  se reducía y por lo tanto la actividad de la enzima adenilciclasa estaba apenas inhibida en las células tumorales, lo que generaba resistencia frente al fármaco. Otros estudios mostraron que en este tipo de tumores resistentes disminuía hasta cuatro veces la expresión del RNA mensajero del receptor  $D_2$ .

### Enfoques terapéuticos en pacientes resistentes

Las opciones terapéuticas en los pacientes resistentes son varias. Se puede cambiar a otro agonista dopaminérgico, aumentar la dosis del mismo agonista por encima de lo convencional, efectuar cirugía, radioterapia u otro tratamiento de carácter experimental.

En general, la mayoría de los datos que provienen de estudios clínicos sugieren que los sujetos que no responden al tratamiento con bromocriptina o quinagolida lo hacen a cabergolina. Collao y col. demostraron en un estudio con 20 pacientes resistentes a bromocriptina y quinagolida que el 85% respondía a la cabergolina con normalización de los niveles plasmáticos de prolactina y el 70% con cambios en el tamaño tumoral. Se cree que la efectividad de la cabergolina reside en su mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos, por permanecer mayor tiempo unida a estos receptores y por eliminarse más lentamente de la hipófisis.

La dosis de este fármaco puede incrementarse por encima de los 2 mg semanales recomendados. Se informó incluso el caso de un paciente que requirió hasta 3 mg por día para lograr la reducción de los niveles de prolactina. En varios trabajos en pacientes con enfermedad de Parkinson se emplearon dosis elevadas de cabergolina con buena tolerancia.

Si los prolactinomas son reseccables y se encuentra disponible un neurocirujano experimentado, la cirugía transesfenoidal es una buena alternativa al tratamiento con agonistas dopaminérgicos. La radioterapia es efectiva para controlar el tamaño tumoral, pero menos para normalizar los niveles de prolactina. En las mujeres con microadenomas que no deseen quedar embarazadas se puede comenzar un tratamiento con estrógenos que habitualmente controlan la enfermedad sin necesidad de agregar otros fármacos. En general, los estrógenos no modifican el tamaño tumoral y se debe monitorear periódicamente los niveles de prolactina.

Otros fármacos alternativos, por el momento en fase experimental, son los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, como el tamoxifeno y el raloxifeno. Estudios *in vivo* en



*in vitro* efectuados en animales de experimentación demostraron que el tamoxifeno era capaz de disminuir el crecimiento de prolactinomas. Además, este fármaco redujo el tamaño tumoral y los niveles de prolactina en pacientes que presentaban macroadenomas invasores resistentes a bromocriptina. Por su parte, el raloxifeno redujo significativamente los niveles de prolactina en un estudio realizado en mujeres sanas posmenopáusicas.

Otro tratamiento experimental que demostró eficacia en animales de experimentación fue la administración de factor de crecimiento nervioso. Se observó que en los pacientes con prolactinomas resistentes a bromocriptina las células tumorales tenían receptores para el factor de crecimiento nervioso. La administración de este factor a roedores con prolactinomas resistentes indujo la expresión de receptores  $D_2$  y restituyó la sensibilidad a la bromocriptina.

## Conclusiones

La resistencia a los agonistas dopaminérgicos es rara, afirma el autor, con una incidencia mayor en los pacientes tratados con bromocriptina que en aquellos que reciben pergolide o cabergolina. En las células de los prolactinomas resistentes se expresan menor número de receptores de membrana y hay alteraciones en los mecanismos de señalización intracelular. Frente a un caso de resistencia se puede aumentar la dosis del agonista o elegir otro. La cirugía transfenoidal es una opción, así como la radioterapia y el tratamiento con estrógenos (solos o asociados con agonistas dopaminérgicos). Otros fármacos como los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos se encuentran todavía en etapa experimental.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23007.htm)

## 6 - ¿Deben los Pacientes con Feocromocitomas o Paragangliomas en Apariencia Esporádicos ser Pesquisados en Busca de Síndromes Hereditarios?

Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel R

Instituto Nacional de Cancerología, Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia; Joint Baylor College of Medicine, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[Should Patients with Apparently Sporadic Pheochromocytomas or Paragangliomas be Screened for Hereditary Syndromes?]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
91(8):2851-2858, Ago 2006

*Según los autores, en los pacientes con feocromocitomas o paragangliomas aparentemente esporádicos el rastreo de mutaciones hereditarias tiene indicaciones precisas.*

En los últimos diez años se han realizado importantes avances en la identificación de los genes responsables de la mayoría de las formas hereditarias de feocromocitomas y paragangliomas. Estudios iniciales mostraron que un alto porcentaje de individuos con feocromocitomas esporádicos pueden tener mutaciones en los genes asociados con las formas hereditarias y sugirieron la necesidad de efectuar pruebas de detección genética en estos pacientes. En el presente artículo se analiza la información disponible sobre este tema y se proponen recomendaciones para la práctica.

### Definición de feocromocitoma y paraganglioma

Los paragangliomas son tumores que se originan en las células cromafines extrasuprarrenales a nivel de los ganglios simpáticos o parasimpáticos. Los paragangliomas de cabeza y cuello derivan sobre todo de células de ganglios parasimpáticos. En su mayoría

son cromafín-negativos, lo que indica ausencia de producción de catecolaminas. Por el contrario, los paragangliomas simpáticos y los feocromocitomas son cromafín-positivos e inducen la producción de estos neurotransmisores. Estos últimos tumores se descubren en pacientes que presentan hipertensión y otros síntomas adrenérgicos, y son hallados con mayor frecuencia en la práctica endocrinológica.

### Los síndromes paraganglioma o feocromocitoma hereditarios

Entre las formas hereditarias actualmente conocidas se reconocen ocho síndromes genéticos. Cuatro son trastornos que engloban varios tipos tumorales: neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y tipo 2 (MEN-1 y MEN-2), y cuatro paragangliomas con un solo tipo tumoral (PGL 1 a 4).

#### Neurofibromatosis tipo 1

Es un trastorno autosómico dominante que ocurre en 1 de cada 3 000 a 4 000 individuos y que se caracteriza por la presencia de neurofibromas, manchas color café con leche, hamartomas a nivel del iris (nódulos de Lish) y efeloides en las zonas de los pliegues (axila, ingle). Aparece como consecuencia de mutaciones que inactivan la neurofibromina, un gen supresor que codifica una proteína que inhibe la actividad Ras. En los pacientes con tumores NF1 que producen catecolaminas se detectan con mayor frecuencia feocromocitomas únicos (84%) y en menor medida feocromocitomas bilaterales (10%) y paragangliomas simpáticos (6%). En su mayoría se trata de tumores benignos que surgen en la edad adulta y ocasionan hipertensión y otros síntomas adrenérgicos. Sin embargo, un 22% puede no presentar estos síntomas.

#### Síndrome de von Hippel-Lindau

Es un síndrome autosómico dominante con una incidencia de 1 en 36 000 nacimientos. Tiene su origen en mutaciones del gen supresor que codifica una proteína que regula a genes sensibles a la hipoxia, el ensamblado de la matriz de fibronectina y la angiogénesis. También está alterada la regulación del gen del factor de crecimiento endotelial y de otros genes involucrados en el crecimiento celular. Estas alteraciones predisponen a los pacientes con VHL a una mayor incidencia de tumores benignos o malignos en diferentes sitios (riñón, testículo, páncreas, sistema nervioso central, endolinfa, médula suprarrenal). Los feocromocitomas afectan del 10% al 34% de los pacientes con VHL, 90% son productores de catecolaminas y la mitad son bilaterales. Pueden presentar también paragangliomas simpáticos (en abdomen, tórax y cuello). La presencia de tumores malignos es menor del 10% (la mayoría corresponde a paragangliomas simpáticos).

#### Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Es un síndrome autosómico caracterizado por la presencia de hiperparatiroidismo primario, neoplasia de los islotes pancreáticos y adenomas hipofisarios.

Está causado por mutaciones en el gen que codifica la proteína menina. Menos de 10 casos de feocromocitoma han sido identificados en pacientes con MEN-1, todos ellos unilaterales y en su mayoría benignos.

#### Neoplasia endocrina múltiple tipo 2

Se trata de un síndrome autosómico dominante provocado por la activación de mutaciones en el protooncogén *RET* que codifica un receptor transmembrana de tirosina quinasa que regula la proliferación celular y la apoptosis. Los pacientes con MEN-2A presentan carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo mientras que los afectados por MEN-2B tienen carcinoma medular de tiroides, ganglioneuromas mucosos y feocromocitoma.

Los feocromocitomas suelen ser intramedulares y benignos. Se caracterizan por producir más adrenalina que noradrenalina y esto ocasiona en los pacientes mayor incidencia de síntomas como cefalea, ansiedad y palpitaciones. Generalmente se diagnostican luego del carcinoma medular de tiroides aunque existen informes

de casos donde los feocromocitomas fueron la primera alteración de la enfermedad. Las formas malignas son raras, generalmente asociadas con tumores de mayor tamaño.

#### Paraganglioma tipo 1

Es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por la presencia de paragangliomas parasimpáticos de cabeza y cuello de incidencia familiar y aislada. Es menos frecuente la presencia de paragangliomas simpáticos y feocromocitomas. Tiene su origen en mutaciones que inactivan al gen supresor *SDHD* (*succinate dehydrogenase subunit D*) en el complejo mitocondrial II que interviene en la cadena de transporte de electrones y en el ciclo de ácidos carboxílicos. Esto condiciona la producción de radicales libres y de factores de crecimiento tumoral. Los feocromocitomas son en su mayoría benignos y pueden ser bilaterales o unilaterales. La edad promedio de diagnóstico es 43 años y es muy rara su presencia en individuos menores de 20 años.

#### Paraganglioma tipo 2

Se trata de un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por la presencia de paragangliomas parasimpáticos de cabeza y cuello de incidencia familiar. El gen responsable ha sido localizado en el cromosoma 11q13.1 pero todavía no fue identificado. No hay casos de feocromocitoma informados entre estos pacientes.

#### Paraganglioma tipo 3

Este trastorno autosómico dominante se asocia con la presencia de paragangliomas parasimpáticos benignos en cabeza y cuello originados en una mutación a nivel del gen supresor *SDHC*, otro componente del complejo mitocondrial II. No hay informes de feocromocitoma en estos pacientes.

#### Paraganglioma tipo 4

Como en los casos anteriores, es un trastorno autosómico dominante en donde hay paragangliomas (parasimpáticos y simpáticos) y feocromocitomas. Su origen reside en las mutaciones que inactivan el gen supresor *SDHB*.

#### Frecuencia de mutaciones en las células germinativas en feocromocitomas aparentemente esporádicos

Sólo cuatro de los ocho trastornos descritos pueden presentarse como feocromocitomas en apariencia esporádicos, se trata de los síndromes VHL, MEN-2, PGL-1 y PGL-4. Un estudio reciente demostró que un 24% de los pacientes con feocromocitomas aparentemente esporádicos presentaban a su vez una mutación inesperada en los genes *VHL*, *RET*, *SDHB* y *SDHD*. Estos hallazgos avalaron la recomendación para rastrear causas hereditarias en todos estos individuos. Esta pesquisa ocasionaría, según los autores, mayores costos y el reconocimiento de un porcentaje más elevado de causas hereditarias.

Para evaluar a qué población estudiar con pruebas de rastreo genético se llevó a cabo un análisis crítico de la literatura médica disponible sobre la incidencia de mutaciones en los pacientes con feocromocitomas en apariencia esporádicos con exclusión de aquellos con tumores bilaterales o multicéntricos. La incidencia global de formas hereditarias registrada en estos pacientes fue del 17%. Las mutaciones en los genes *VHL*, *SDHB* y *SDHD* fueron más frecuentes, mientras que las mutaciones en el gen *RET* resultaron más raras.

En opinión de los autores esta prevalencia puede estar sobrestimada por la presencia de sesgos en los trabajos analizados, ya que se realizaron en centros de atención terciaria (de mayor complejidad, con pacientes más seleccionados) y en áreas geográficas con alta incidencia de estos tumores (región de la Selva Negra en Alemania y algunas regiones de los Países Bajos).

#### ¿Cuándo debería solicitarse un rastreo genético?

Según los autores las pruebas de rastreo genético deberían solicitarse en todos los pacientes con feocromocitoma que tienen historia familiar o características clínicas que sugieran un síndrome hereditario. También deberían estudiarse los sujetos con feocromocitomas suprarrenales multicéntricos o bilaterales que están relacionados con mutaciones en los genes *RET* o *VHL*.

Otro grupo susceptible de estudio comprende a los pacientes con paragangliomas simpáticos, sobre todo si son múltiples. Las mutaciones hereditarias más frecuentes en estos sujetos involucran a los genes *SDHB* y *SDHD*.

Finalmente, si estos tumores se diagnostican en individuos menores de 20 años hay alta probabilidad de encontrar mutaciones hereditarias. En estos pacientes las pruebas genéticas deben comenzar con la pesquisa de mutaciones en el gen *VHL* y luego *MEN-2*, *SDHB* y *SDHD*. En cambio si los tumores producen fundamentalmente adrenalina y metanefrina deben rastrearse primero mutaciones en el gen *RET*.

#### Conclusión

En los pacientes con feocromocitomas en apariencia esporádicos los autores recomiendan realizar pruebas para la detección de mutaciones genéticas hereditarias en aquellos enfermos que tengan menos de 20 años o que presenten paragangliomas simpáticos o características clínicas e historia familiar sugestivas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23016.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23016.htm)

## 7 - Pruebas Dinámicas y Valores Iniciales para Definir Acromegalia Activa

Tzanela M

Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Evangelismos Hospital, Atenas, Grecia

[Dynamic Tests and Basal Values for Defining Active Acromegaly]

Neuroendocrinology 83(3-4):200-204, 2006

---

*De acuerdo al consenso de 2000 para el diagnóstico bioquímico de acromegalia, un valor obtenido al azar de GH < 0.4 µg/l y uno de IGF-1 en el rango normal ajustado por sexo y edad excluye la enfermedad.*

---

La acromegalia es una enfermedad rara causada por una secreción excesiva de hormona del crecimiento (GH), generalmente debida a un adenoma somatotropo pituitario. La activación del receptor de GH en el hígado o en los tejidos periféricos blanco provoca un incremento en la producción del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) que actúa de modo endocrino así como paracrino y autocrino para producir las características clínicas de la acromegalia. La prevalencia de la enfermedad es de 50 casos/100 000 personas y la incidencia anual es de 3-4 nuevos casos/1 000 000 de individuos. Afecta a ambos sexos por igual, con más frecuencia en la cuarta y quinta década de la vida. En esta reseña se analizaron las características clínicas de la acromegalia, el diagnóstico bioquímico y los objetivos terapéuticos.

#### Presentación clínica

La acromegalia se asocia con una amplia gama de características clínicas debido a que se ven afectados casi todos los tejidos y órganos, lo cual produce una considerable morbilidad. Las complicaciones de la enfermedad son el resultado de las consecuencias metabólicas de la hipersecreción de GH y del incremento subsecuente en la producción de IGF-1 o la expansión del adenoma somatotropo a los tejidos circundantes, lo cual produce secuelas como los trastornos en el campo visual y el hipopituitarismo. Los signos y síntomas clínicos hallados con más frecuencia al momento del diagnóstico en una cohorte de



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

pacientes con acromegalia fueron: los cambios faciales (90-100%), sudoración, cefaleas, diabetes mellitus o intolerancia oral a la glucosa, artralgia, hipertensión, impotencia, oligomenorrea o amenorrea, galactorrea y alteraciones visuales. A pesar de la apariencia corporal característica, presente aun en los casos más leves, es muy frecuente la demora entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de acromegalia, por lo que la enfermedad puede permanecer subdiagnosticada por muchos años. La demora diagnóstica se calcula en 7 a 8 años. Por otro lado, la mortalidad se estima 2 a 4 veces más alta que en la población general, y sus causas principales son las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias, mientras que existe controversia acerca del riesgo de mortalidad asociada con cáncer (especialmente colorrectal). Se demostró que los pacientes con acromegalia y diabetes tienen el doble de mortalidad que la población general y que en la enfermedad asociada a cardiopatía la supervivencia es menor de 10 años a partir del diagnóstico.

### Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico de acromegalia se basa en las características clínicas y en los criterios bioquímicos. Ante la presunción clínica se debe realizar una evaluación de laboratorio para confirmar el diagnóstico. La GH es secretada por la hipófisis con un patrón pulsátil y diario. Un individuo normal tiene niveles indetectables durante la mayor parte del día (70-80%). De este modo, la determinación al azar de la concentración de GH sólo tiene valor para excluir el diagnóstico de acromegalia si resulta indetectable. El método de diagnóstico estándar es la medición del nadir de GH durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. En una persona normal, los niveles de la hormona son indetectables después de la administración de 75 g de glucosa mientras que en la acromegalia hay una falla en la supresión de la GH y, en algunos casos, hasta un incremento en su concentración. Se observan resultados falsos positivos en estados hipercatabólicos, estrés, diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, adolescencia y uso de drogas (L-dopa, heroína). La determinación de los niveles de IGF-1 es extremadamente útil debido a que son estables durante el día y se correlacionan con las características clínicas de la acromegalia y con las concentraciones medias de GH de 24 horas. Los niveles de IGF-1 aumentan durante el embarazo y la adolescencia y disminuyen en caso de enfermedades graves, desnutrición, insuficiencia renal y hepática. Sin embargo, deben establecerse en cada laboratorio los valores de este factor ajustados por edad y sexo. De acuerdo al consenso más reciente (año 2000) para el diagnóstico bioquímico de acromegalia, un valor de GH obtenido al azar  $< 0.4 \mu\text{g/l}$  y uno de IGF-1 en el rango normal ajustado por sexo y edad excluyen su diagnóstico. Si no se obtiene alguno de estos niveles debe realizarse una prueba de tolerancia oral a la glucosa y si se registra en su transcurso un valor de GH  $< 1 \mu\text{g/l}$  también queda excluida la enfermedad.

### Objetivos terapéuticos en la acromegalia


Los objetivos terapéuticos en la acromegalia comprenden el alivio de los signos y los síntomas, el control de la masa tumoral, la corrección de los marcadores bioquímicos a niveles normales, la eliminación de la morbilidad y la reducción de la mortalidad a la tasa esperada para la población general. Dado que las concentraciones de GH son los factores determinantes más importantes de la mortalidad, es necesario un control estricto de la sobreproducción de la hormona para lograr los objetivos terapéuticos. De acuerdo con los criterios del consenso del año 2000, el control bioquímico de la enfermedad se logra cuando los niveles circulantes de IGF-1 disminuyen al rango normal ajustado por sexo y edad y el nadir de GH durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa es  $< 1 \mu\text{g/l}$ . Hay controversias acerca de si los niveles obtenidos al azar, el nadir de GH después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa o los niveles de IGF-1 son más precisos para evaluar la actividad postratamiento de la enfermedad. Se informó que un 10-13% de los pacientes con acromegalia con niveles obtenidos al azar de GH normales después del tratamiento presentaron

concentraciones anormales de IGF-1; mientras que un porcentaje similar de pacientes con niveles normales de IGF-1, mostró concentraciones aumentadas de GH. La medición del nadir de la hormona durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa también fue cuestionada. Se comunicó que el 15% de los pacientes con acromegalia con un nadir de GH  $< 1 \mu\text{g/l}$  después del tratamiento presentó concentraciones anormales de IGF-1, mientras que el 15% de aquellos con niveles normales de este último no lograron suprimir las concentraciones de GH a  $< 1 \mu\text{g/l}$  durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Los niveles de IGF-1 evalúan la función secretoria de los adenomas somatotropos; mientras que el nadir de GH durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa indica la presencia o ausencia de autonomía funcional de la secreción de GH. La mayoría de los estudios epidemiológicos demostraron que los pacientes con acromegalia controlada mostraron una morbilidad y mortalidad normales en base a los niveles obtenidos al azar de GH. En un estudio se demostró que las concentraciones de IGF-1, pero no el nadir de GH, se asociaron con una mejoría significativa en la supervivencia, con un riesgo relativo de 4.78 para los niveles aumentados del factor comparados con los valores normales. Datos recientes enfatizaron la importancia de las concentraciones de IGF-1 como un marcador de remisión de la acromegalia después del tratamiento y como un factor predictivo significativo de supervivencia. Se analizaron otros componentes del eje GH/IGF-1 tales como el IGF-1 libre, la proteína 3 de unión al IGF 3 (IGFBP-3), la principal proteína de unión del IGF-1, la subunidad ácido lábil (ALS), un componente del complejo de 150 kDa IGF-1/IGFBP-3/ALS y la proteína de unión a GH, porción extracelular soluble del receptor de GH para la evaluación de la actividad postratamiento de la enfermedad. Las personas con acromegalia que lograron el éxito terapéutico presentaron niveles más bajos de IGFBP-3, ALS y más elevados de proteína de unión a GH en comparación con los valores pretratamiento. Sin embargo, estos marcadores no ofrecen ventajas sobre los criterios bioquímicos utilizados actualmente, por lo cual su uso es limitado.

### Conclusión

Independientemente de las modalidades terapéuticas, es necesario el control estricto de la acromegalia para normalizar la morbimortalidad. Existe una discordancia en la estimación de la actividad de la enfermedad con los criterios actuales (niveles de GH obtenidos al azar, nadir de la GH y concentraciones de IGF-1), ya que se enfocan en diferentes aspectos de la acromegalia. Mientras que el IGF-1 representa la actividad secretoria del adenoma, el nadir anormal de GH durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa indica autonomía de la secreción de GH por los adenomas somatotropos. Los niveles de IGF-1 normales constituyen un marcador de remisión de la acromegalia después del tratamiento y un factor predictivo significativo de supervivencia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23017.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23017.htm)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.