

Monografía

Acromegalia. Etiopatogenia, manifestaciones clínicas y tratamiento

Moisés Mercado,¹ Ana Laura Espinosa de los Monteros¹

¹Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Introducción

La acromegalia es una enfermedad que resulta de la síntesis y liberación excesivas de hormona del crecimiento (GH).¹ Cuando esto ocurre antes de la fusión de las epífisis de crecimiento (antes de la pubertad) la condición que resulta es el gigantismo;¹ el crecimiento de los órganos y de las partes distales del cuerpo. En más del 99% de los casos la secreción excesiva de GH es secundaria a un adenoma de los somatotropos hipofisarios (cuadro 1).¹⁻³ En algunos casos el adenoma coproduce también prolactina (adenomas mixtos y mamosomatotropos).¹⁻³ El carcinoma productor de GH es extremadamente raro, así como los casos de adenomas que se originan en tejido hipofisario ectópico; la acromegalia puede pues resultar de la producción eutópica (hipotálamo) o ectópica (tumores neuroendocrinos del páncreas) de hormona liberadora de GH (GHRH).¹⁻³

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas que constituyen menos del 10% de todos los tumores intracranianos.⁴ Se dividen en funcionantes y no funcionantes.⁴ De los funcionantes, los adenomas productores de prolactina son los más comunes, seguidos en frecuencia por los productores de GH, los de adenocorticotropina o ACTH (enfermedad de Cushing) y los de tirotrópina o TSH (hipertiroidismo secundario).⁴ Los adenomas hipofisarios se clasifican en base a su tamaño, en microadenomas (menores de 1 cm) o macroadenomas (mayores de 1 cm).⁴ Los tumores productores de GH son en un 65% macroadenomas, pero con las nuevas técnicas de imagen de la hipófisis, se detectan cada vez más en estadio de microadenomas.¹⁻³

La acromegalia es una enfermedad rara, con una prevalencia de entre 40 y 60 casos por millón de habitantes.⁵ La importancia de este padecimiento estriba en que no sólo produce deformidades somáticas importantes, sino que también resulta en una morbi-mortalidad cardiovascular y neoplásica excesivas.⁶⁻⁷

Etiopatogenia

Todos los adenomas hipofisarios en general, y los adenomas productores de GH en particular, son neoplasias mono-

clonales que resultan de la expansión de una misma línea celular.⁸ La estimulación de la síntesis y liberación de GH por el somatotropo depende de la acción de la GHRH.⁹ Esta última actúa sobre un receptor de los asociados a proteínas G, activa a adenilato ciclasa y produce un aumento en el AMPc dentro de la célula.¹⁰ El AMPc es uno de los responsables de la eventual señalización hacia el núcleo, de donde parten los mensajes para producir proliferación celular y transcripción del gen de la GH.⁸⁻¹⁰ Las proteínas G constan de tres subunidades que, en "reposo", forman un heterotrímero, en el que una subunidad está asociada a GDP.¹⁰ La activación ocurre cuando la subunidad se separa y activa a la adenilato ciclasa;¹⁰ dicha activación se detiene mediante la hidrólisis del GTP en GDP. En un número variable de tumores productores de GH se han encontrado mutaciones en la proteína G que resultan en falta de actividad de GTPasa y por lo tanto en niveles elevados de AMPc intracelular que no se modifican con la administración de GHRH.¹¹⁻¹⁴ La prevalencia de estas mutaciones en pacientes acromegálicos es de hasta un 40% en poblaciones caucásicas¹², mientras que parecen ser poco comunes en poblaciones asiáticas.¹⁵ Hasta el momento, no se han encontrado asociaciones con otros oncogenes, sin embargo, se ha propuesto que su etiopatogenia podría estar relacionada con una sobreexpresión del gen de la GHRH o de su receptor.¹⁶

En condiciones normales, la GH actúa sobre su receptor, que predomina en el hígado pero existe en todos los tejidos, para producir lo que se conoce como factor de crecimiento insulinoide o somatomedina C (IGF-I).⁹ Los cambios metabólicos de la acromegalia, tales como la hiperglucemia, la cetogénesis y la lipólisis, parecen ser consecuencia directa de la GH;¹⁷ la hiperglucemia es producida tanto por un aumento en la producción hepática de glucosa (vía gluconeogénesis), como por resistencia a la insulina, con la resultante hiperinsulinemia.

Manifestaciones clínicas (cuadro 2)

Los cambios físicos que ocurren en la acromegalia se instalan paulatinamente.¹¹⁻¹⁷ Tan lento puede ser este proceso, que se calcula que el tiempo transcurrido entre el comienzo

Cuadro 1. Clasificación etiológica de la acromegalia.

Desórdenes hipofisarios primarios	Desórdenes hipofisarios secundarios
<p>Acromegalia eutópica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenoma somatotrópico • Adenoma mamosomatotrópico <p>• Adenoma mixto</p> <p>• Carcinoma</p>	<p>Hiperplasia hipofisaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secreción hipotálmica de GHRH • Secreción ectópica de GHRH: tumores neuroendócrinos en páncreas
<p>Acromegalia ectópica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tejido hipofisario en seno esfenoidal 	<p>Síndrome de McCune-Albright</p>

de la enfermedad y el momento en que el paciente busca asistencia médica es de hasta 10 años.^{1,13,17} Las manifestaciones clínicas de la acromegalia pueden dividirse en dos: aquellas que resultan de los efectos de masa del adenoma hipofisario y las resultantes del exceso de secreción de GH. En el primer caso, destacan la cefalea, las alteraciones campimétricas y el déficit de otras hormonas hipofisarias.¹⁷ Las alteraciones visuales son secundarias a compresión quiasmática por un macroadenoma y consisten en hemianopsias o cuadrantopsias bitemporales.¹⁷ Pueden encontrarse datos de neuropatías craneales (III, V ó VII) cuando el tumor ha invadido el seno cavernoso.¹⁷ El hipopituitarismo ocurre solamente con los macroadenomas y se debe a compresión de células hipofisarias normales vecinas al tumor del tallo hipofisario con obstáculo a las vías de hormonas liberadoras hipotálamicas: el paciente puede entonces manifestar diversos grados clínicos y bioquímicos de hipotiroidismo, hipocortisolismo e hipogonadismo centrales.¹⁷ Hasta el 30% de los pacientes con acromegalia presentan hiperprolactinemia, por interrupción de la vía dopaminérgica por compresión tumoral del tallo hipofisario, o por tratarse de un tumor que produzca tanto GH como PRL (tumor mixto o tumor mamosomatotrópico). La hiperprolactinemia da como resultado diversos grados de hipogonadismo, con impotencia en el hombre y galactorrea-amenorrea en la mujer.¹⁷

Los síntomas de presentación más frecuentes incluyen las alteraciones menstruales en la mujer, cambios de las extremidades y la cefalea.¹⁷ No obstante, un gran número de pacientes (30-40 %) es diagnosticado por azar, al ir al médico por razones no relacionadas a la acromegalia. El acrocrescimiento puede ser muy sutil al principio, pero eventualmente se torna evidente y en ciertos casos deformante. Típicamente los pacientes se quejan de aumento en la talla de zapatos, anillos y guantes, así como endurecimiento de las facciones y prognatismo. La piel se hace más gruesa y oleosa, por el depósito de glucosaminoglucanos, condroitin y dermatán sulfato y ácido hialurónico. Lo anterior produce engrosamiento de pies y manos, con aumento en el grosor del cojinete del talón. Otras alteraciones dermatológicas incluyen los acrocordones y la acantosis nigricans; esta última es resultado tanto de la hipersomatotropinemia como de la resistencia a la insulina que muchos de estos pacientes tienen. Además del prognatismo, las alteraciones bucales incluyen un aumento en los espacios interdentarios y enfermedad paradontal.

Uno de los síntomas más frecuentes es el dolor articular.¹⁸ La hipersomatotropinemia (y la producción local de IGF-I) resulta en cambios en el cartílago articular que da como resultado engrosamiento y alteración de la geometría normal de la articulación; en la mayor parte de los casos, la artropatía acromegálica es de naturaleza degenerativa;¹⁸ la retención excesiva de agua y el crecimiento de tejidos blandos en los compartimentos de nervios periféricos produce síndromes de atrapamiento como el síndrome del túnel del carpo.

Cerca del 40% de los pacientes con acromegalia tienen alguna alteración cardiovascular, responsables de la incrementada mortalidad de estos pacientes.¹⁹ Hasta el 35% pueden tener hipertensión arterial sistémica con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, retención de Na y agua, y supresión de renina y aldosterona. Otras alteraciones ecocardiográficas incluyen hipertrofia septal asimétrica y disminución en la fracción de eyección; se estima que 15-20% de estos pacientes tienen enfermedad coronaria clínicamente evi-

Cuadro 2. Características clínicas de la acromegalia

	Frecuencia (%)
Sexo (% de hombres)	48
Cambios acrales o faciales	98
Alteraciones menstruales	72
Hiperhidrosis	64
Cefalea	55
Paraestusias/túnel del cargo	40
Impotencia masculina	36
Hipertensión	28
Bocio	21
Alteraciones campimétricas	19

dente. Se ha hablado de una “cardiomiopatía acromegálica” ya que la mayoría de estos pacientes tiene cardiopatía tanto isquémica como hipertensiva.

La complicación respiratoria más frecuente en la acromegalia es la apnea del sueño (60%); estas apneas son de índole obstructiva de vías intra y extratorácicas, debido al crecimiento de la lengua, las deformidades mandibulares, la hipertrofia de la epiglotis y de las cuerdas vocales.

Varios estudios epidemiológicos, en su mayoría retrospectivos revelan que las neoplasias malignas, son una causa frecuente de muerte en los acromegálicos;¹⁷ si se considera que tanto la GH como la IGF-I son mitógenos, esta observación epidemiológica tiene sentido fisiopatológico pero los estudios prospectivos, muestran resultados poco claros. En resumen, parece que el paciente acromegálico sí tiene una mayor susceptibilidad a desarrollar neoplasias malignas, particularmente de tubo digestivo, en especial pólipos adenomatosos y cáncer del colon. Se ha visto que los “factores de riesgo” que predisponen a cáncer de colon en los acromegálicos son: sexo masculino, mayor de 50 años, e historia familiar de cáncer o pólipos colónicos pero no está muy clara la justificación de colonoscopias seriadas en estos pacientes.

Dados sus efectos antiinsulínicos, la GH es capaz de producir varias alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos. Estos pacientes presentan intolerancia a carbohidratos hasta en un 50% y franca hiperglucemia en ayunas en 10 a 25%.¹⁷ Las cifras anteriores son un tanto antiguas y fueron generadas con los viejos criterios diagnósticos de diabetes. Evidentemente, si se aplicaran los criterios de la ADA de 1997, el porcentaje de acromegálicos con intolerancia a carbohidratos o con diabetes sería mucho más alto.²¹

Diagnóstico

La GH se secreta en forma pulsátil, de manera que la determinación aleatoria de esta hormona nos dice poco sobre el estado funcional del eje somatotrópico. Durante muchos años, la prueba estándar para el diagnóstico y seguimiento posoperatorio de la acromegalia ha sido la supresión de GH con una carga de glucosa; en condiciones normales, la hiperglucemia, relativa o absoluta, inhibe la síntesis y secreción de GH, debido a un efecto hipotalámico de aumento en el tono somatostatinérgico: se administran 75 a 100 g de glucosa y se toman muestras para GH antes de la carga y a los 30, 60 y 90 minutos; con técnicas ultrasensibles, lo normal es que la GH baje a 0.23 ng/mL en las mujeres y a 0.075 ng/mL en los hombres.²⁴ Con los ensayos más convencionales y disponibles, se debería considerar como normal una reducción de GH a menos de 1 ng/mL en cualquiera de los puntos. Es importante hacer notar que los criterios de reducción de GH por glucosa han cambiado a través del tiempo, ya que hace 10 años se consideraba como normal la cifra de 5 ng/mL.

Se han desarrollado otras pruebas para diagnosticar la acromegalia que obvian el problema de la pulsatilidad en la secreción de GH: la medición de los niveles de IGF-I (total y/o libre) puede distinguir eficientemente entre sujetos acromegálicos y normales²⁵ pues la IGF-I refleja o integra los niveles de 24 horas de GH.²⁵ Hay que recordar que los resultados siempre tienen que ajustarse por edad. En forma similar, recientemente se han comenzado a utilizar los niveles de la proteína ligadora de IGF (IGFBP3), que también son dependientes de GH y que integran las concentraciones de esta hormona a lo largo de 2 ó 3 días. Los niveles de IGFBP3 también decaen con la edad y requieren de ajuste.²⁶

Las pruebas de estimulación con TRH (hormona liberadora de tirotropina) y GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) son poco usadas en la actualidad. La estimulación de GH con estos dos péptidos hipotalámicos no ocurre en condiciones normales; aproximadamente el 60-70% de los acromegálicos responden a TRH con una elevación en sus niveles de GH y un porcentaje mucho menor cuando se estimula con GnRH.

Es importante incluir en la evaluación diagnóstica de estos pacientes la determinación de la reserva de todas las hormonas hipofisarias. Así, se debe determinar prolactina, cortisol matutino, pruebas de función tiroidea con T4 libre y TSH y niveles de LH, FSH y testosterona o estradiol según el caso.

Los defectos en los campos visuales deberán ser evaluados formalmente por campimetría. El estudio de imagen de elección para visualizar la zona selar es sin duda la resonancia magnética. En su ausencia, la TAC puede suplirla y además brindar información sobre estructuras óseas.²⁷

Tratamiento y pronóstico

Los objetivos del tratamiento de la acromegalia son: 1) eliminar los efectos deletéreos metabólicos, cardiovasculares, respiratorios y osteomusculares de la hipersomatotropinemia, 2) aliviar el efecto de masa que esté produciendo el tumor, por compresión quiasmática y/o invasión de otras estructuras vecinas, 3) realizar lo anterior causando el menor grado funcional y estructural al área hipotálamo-hipofisaria, y 4) reducir la incrementada mortalidad que estos pacientes tienen. El tratamiento de elección de la acromegalia sigue siendo la cirugía transesfenoidal.²⁸⁻³⁰ Incluso los macroadenomas se abordan por vía transesfenoidal, evitando así la elevada mortalidad de la cirugía transfrontal. Se sabe que mientras más grande y más invasivo sea el tumor peor es el pronóstico de la acromegalia. Así mismo, mientras mayor sea el grado de hipersomatotropinemia el porcentaje de curación es menor.

Es difícil estimar con precisión cuál es la tasa de éxito, ya que a lo largo del tiempo, se han utilizados distintos criterios

bioquímicos y clínicos para definir curación. Las series quirúrgicas mencionan porcentajes de éxito de hasta 85% para microadenomas; sin embargo los criterios de curación son muy laxos, muchas veces se toman solamente la reducción de los niveles basales de GH para etiquetar un caso como curado; pero la mejoría clínica no implica curación ni garantía de que el tumor no volverá a crecer. Por otra parte, no se sabe qué tanto se debe “mejorar” a estos pacientes para sacarlos del riesgo de mortalidad incrementada. Actualmente la cura bioquímica se define como la supresión de GH por glucosa a menos de 1 ng/mL, la normalización de los niveles de IGF-I³⁰ con falta de evidencia de remanente tumoral. No obstante lo anterior, existen casos que han mejorado clínicamente y que alcanzan criterios de curación por supresión de GH con glucosa pero no por niveles de IGF-I o viceversa.³⁰ Algunos de estos pacientes son simplemente asincrónicos en la normalización de estas variables, mientras que otros permanecen discrepantes por años hasta que la acromegalia “recurrere” o mejor dicho se reactiva, pues en realidad nunca curó por completo.

La radioterapia es poco efectiva como primera opción terapéutica en la acromegalia. La reducción en los niveles de GH tarda varios años y en forma inexorable, a los 10 años del tratamiento existe algún grado de hipopituitarismo.³¹ De manera que esta alternativa se reserva para aquellos casos en los que la resección ha sido incompleta, por encontrarse el tumor invadiendo estructuras inaccesibles como el seno cavernoso y, de primera intención, cuando hay contraindicación para la cirugía.

Desde hace más de 20 años se ha intentado el uso de agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina en el tratamiento de la acromegalia. Los tumores mixtos (GH/PrI) o mamosomatotrópicos son los que mejor responden. En la acromegalia común el uso de agonistas dopaminérgicos tiene una tasa de éxito menor del 20% (siempre respuestas parciales) y se requieren de dosis muy altas del medicamento que generalmente son mal toleradas.³² En los últimos 10 años ha resurgido el interés en el tratamiento médico de la acromegalia gracias al desarrollo de los llamados análogos de la somatostatina de larga acción:³³ el prototipo es el octreotida, que actúa predominantemente sobre receptores somatostatinérgicos S2 y S5.³³ Lo anterior produce una potente aunque poco duradera inhibición en la síntesis y secreción de GH. Como se podrá inferir, la respuesta dependerá de la cantidad de receptores S2 y S5 presentes en el tumor. En términos generales, se ha visto que más del 70% de los pacientes tratados muestran algún grado de respuesta tanto en lo que respecta a disminución de los niveles de GH e IGF-I como en lo referente a reducción en el tamaño del tumor. Si bien pocos son los tumores que disminuyen su tamaño en más de un 50%, en la mayoría de los casos, la reducción es suficiente para liberar el quiasma óptico. El octreotida es

bien tolerado, los efectos secundarios más comúnmente reportados son dolor abdominal, irritación en el sitio de inyección y lodo vesicular (rara vez litiasis)³⁴. Recientemente se ha reportado la experiencia con preparaciones de octreotida de larga acción. El más efectivo de éstos es el Sandostatín-LAR, el cual se inyecta solamente cada 21 o 28 días. Estos medicamentos, aunque caros, producen una supresión constante y efectiva del eje somatotrópico.³⁵ Algunos investigadores, vislumbran la posibilidad de que en el futuro la acromegalia se trate médicamente de primera elección tal como sucedió con los prolactinomas.

El seguimiento posoperatorio es crucial. Generalmente se repiten los estudios bioquímicos al mes de la operación y a los 3 a 4 meses se realiza además resonancia magnética. Cuando en forma temprana se detecta la presencia de remanente tumoral, es preferible una segunda operación transesfenoidal, aunque esto depende de la accesibilidad del tumor. Cuando lo anterior no es posible, está indicada la radioterapia y, mientras el efecto de ésta tiene lugar, se continúa con octreotida. Ya “curados”, los pacientes son reevaluados bioquímicamente cada 6 meses por 2 años, y posteriormente cada año en forma indefinida. La evaluación con resonancia magnética se hace anualmente por dos años, y luego sólo si existe evidencia clínica o bioquímica de actividad acromegálica.

Referencias

1. Ezzat S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1997;26: 703-723
2. Melmed S. Etiology of pituitary acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992; 21: 529-551.
3. Ezzat S, Foster MJ, Berchtold P et al. Acromegaly: Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994; 73: 233-245.
4. Asa SL, Horvath E, Kivacs K. Pituitary neoplasms: An overview of the clinical presentation, diagnosis, treatment and pathology. En: Mazzaferri EL, ed “Endocrine Tumors”, Blackwell Scientific Publications, 1993: 77-112.
5. Exabe J, Gaztambide P, Latorre P et al. Acromegaly: An epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 161-169.
6. Ezzat S, Melmed S. Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 245-249.
7. Karaly G, Stover C, Beyer J et al. Relation of endocrine and cardiac findings in acromegalics. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 13-18.
8. Shimon Y, Melmed S. Pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1645-1681.
9. Casanueva FF. Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992; 21: 483-517.
10. Lefkowitz RJ. Clinical implications of basic research. G protein in medicine. *N Engl J Med* 1995; 19: 186-187.
11. Landis CA, Masters SB, Spada A et al. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs stimulate adenyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989; 34: 692-696.
12. Landis C, Harsh G, Lyons J, et al. Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1416-1420
13. Harris PE. Gs protein mutation and the pathogenesis and function of pituitary tumors. *Metabolism* 1996; 45 (Suppl 1): 120-122.

14. Melmed S. Molecular pathophysiology of acromegaly. *Acta Paediatr* 1996; 417 (Suppl 1): 45-48.
15. Yoshimoto K, Iwahana H, Fukuda A, Sano T, Itakura M. Rare mutations of the Gs alpha subunit gene in human endocrine tumors. *Cancer* 1993; 72: 1386-1393.
16. Thapar K, Kovacs K, Stefaneanu L et al. Overexpression of the growth-hormone-releasing hormone gene in acromegaly associated pituitary tumors. *Am J Pathol* 1997; 151: 769-784.
17. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992; 21: 597-614.
18. Lieberman SA, Bjokengren AG, Hoffman AR. Rheumatological and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992; 21: 615-32.
19. Pinzone JJ, Katznelson L, Klibanski A. Acromegalic heart disease. *The Endocrinologist* 1998; 8: 273-8.
20. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-4.
21. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
22. Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. Recent advances in the pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3395-3402.
23. Chang-DeMoranville B, Jackson IMD. Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992; 21: 649-69.
24. Chapman MI, Hartman ML, Straume ML, et al. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemoluminescence assay reveals lower post-glucose nadir GH concentration in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1312-9.
25. Barkan AL, Beitins IZ, Kelcey RP. Plasma insulin-like growth factor/somatomedin-C in acromegaly: Correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 69-73.
26. Grinspoon S, Clemmons D, Swearingen B, Klibanski A. Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the diagnosis of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 927-32.
27. Zimmerman RA. Imaging of the sellar region. *Sem Roentgen* 1990; 25: 179-90.
28. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992; 21: 669-692.
29. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Acromegaly-the place of the neurosurgeon. *Metabolism* 1996; 45 (Suppl 1): 65-66.
30. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2646-52.
31. Eastman R, Gorden P, Glatstein E and Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol and Metab Clin North Amer* 1992; 21: 693.
32. Jaffe C, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol and Metab Clin North Amer* 1992; 21: 713-735.
33. Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246-54.
34. Ezzat S, Snyder P, William F et al. Octreotide treatment of acromegaly a randomized, multicenter study. *Ann Int Med* 1992; 117: 711-718.
35. Lancranjan I, Bruns C, Grass P et al. Sandostatin LAR: A promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. *Metabolism* 1996; 45 (supl. 1): 67-71.

Los especialistas muy especializados, por mucho mirar un árbol no ven el *bosque*.

Como la experiencia no entra por *asalto*, ni la confianza se impone por *sorpresa*, no comenzar a ejercer con mucha pretensión y suficiencia; iniciarse con calma y paso *firme*. Para estrenarse, como el músico, no ejecutar grandes composiciones, que *echará a perder*; limitarse a exhibirse como principiante *bien preparado*, tocando piezas sencillas que lo muestren buen ejecutante y artista.

Como la mujer, el médico debe esperar que lo soliciten y hacerse *algo del rogar*. No ofrecerse, cuidarse de que se le conozca la *necesidad*; se hará el difícil y disimulará el deseo de funcionar.

Ya en pleno ejercicio, hay que tener al enfermo siempre *dominado*, viendo de *abajo para arriba*, porque el médico es su superior. Tratarlo con benevolencia y compasión, pero *exigiendo* respeto y cortesía; no tolerar caras, ni reproches; imponerse o retirarse.