

**PERFIL NEUROPSICOLÓGICO,
NEUROFISIOLÓGICO Y
EMOCIONAL DE PACIENTES
CON ACROMEGALIA EN
DIFERENTES ESTADOS DE LA
ENFERMEDAD**

D. Alfonso Leal Cerro, Doctor en Medicina y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, en calidad de Director de Tesis, y Dña. Agnès Gruart i Massó, Catedrática de Fisiología en el Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular de la Universidad de Pablo de Olavide, en calidad de tutora

CERTIFICAN

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Perfil neuropsicológico, neurofisiológico y emocional de pacientes con acromegalia en diferentes estados de la enfermedad”, realizada por Juan Francisco Martín Rodríguez, ha sido realizada bajo su dirección y supervisión, y consideran que reúne las condiciones de calidad y rigor científico para su presentación pública.

Sevilla, 3 de enero de 2012.

Fdo.: Alfonso Leal Cerro

Fdo.: Agnès Gruart i Massó



UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE

Facultad de Ciencias Experimentales

Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular

División de Neurociencias

Tesis Doctoral

**PERFIL NEUROPSICOLÓGICO, NEUROFISIOLÓGICO Y
EMOCIONAL DE PACIENTES CON ACROMEGALIA EN
DIFERENTES ESTADOS DE LA ENFERMEDAD**

Presentada por

Juan Francisco Martín Rodríguez

Tesis dirigida por el Dr. D. Alfonso Leal Cerro y tutorizada por la Dra.

Dña. Agnès Gruart i Massó

Enero, 2012

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	VII
PREFACIO	XII
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Hipófisis: secreción normal de GH	3
I.1.1. Secreción y control normal del eje somatotropo	7
I.2. Diagnóstico y tratamiento de la acromegalia	11
I.2.1. Epidemiología y pronóstico	11
I.2.2. Manifestaciones clínicas	13
I.2.3. Diagnóstico	16
I.2.4. Tratamiento	18
I.3. Papel del eje GH/IGF-I en el sistema nervioso central	25
I.3.1. Presencia de GH e IGF-I en el sistema nervioso central	26
I.3.2. GH/IGF-I y neurogénesis	28
I.3.3. GH/IGF-I y neuroprotección	31
I.3.4. Envejecimiento cerebral	32
I.3.5. Funcionamiento cognitivo. Memoria	35
I.3.6. Acromegalia y funciones neurocognitivas	39
II. OBJETIVOS	43
III. MÉTODOS	49
III.1. Participantes	52
III.2. Examen hormonal	60
III.3. Evaluación de la función cerebral: electroencefalograma cuantificado y búsqueda de fuentes corticales con LORETA	62

III.4. Evaluación cognitiva	66
III.5. Evaluación del estado psicológico y calidad de vida mediante cuestionarios	73
III.6. Análisis estadísticos	75
IV. RESULTADOS	77
IV.1. Primer estudio	79
IV.2. Estudio segundo	99
V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	119
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado gracias a la ayuda, bien de manera directa o indirecta, de muchas personas a quienes debo mi agradecimiento. Espero no olvidar a nadie.

A Ainara Madrazo Atutxa, por todo lo que ha aportado a este trabajo. Gran compañera y amiga, su ayuda es inestimable, sobre todo en la organización, reclutamiento, evaluación y trato humano con los pacientes y sus familiares. Espero estar presente cuando leas la tuya.

Agradezco enormemente la colaboración y apoyo de nuestros compañeros de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen del Rocío, en especial a los doctores Eva Venegas y Alfonso Soto. También a nuestros colegas del Hospital Universitario San Cecilio de Granada (Dra. Elena Torres Vela), del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (Doctores Pedro Benito y María Ángeles Gálvez), y Hospital Universitario Virgen de la Victoria en Málaga (Dr. Francisco Tinahones). También agradecer el trabajo de los compañeros de la Unidad de Bioquímica Clínica del Hospital Virgen del Rocío, especialmente Jovanna Castro y Rocío Infante, que nos ayudan con el análisis de las muestras y nos alegran tanto.

Agradecer a Monstserrat Gilabert de Novartis Oncology, por su apuesta por esta investigación y por todo el apoyo económico y logístico.

A mi familia “política”, por hacerme pasar tantos buenos momentos y aceptarme como un hijo más.

A mi familia, en especial a mis padres, incansables trabajadores y luchadores, por enseñarme lo que es la vida y por darme aliento cuando más lo necesito. También a mi hermano Alberto, un ejemplo de superación. Os quiero.

A la profesora Agnès Gruart quisiera agradecerle el permitirme leer esta tesis en la Pablo de Olavide. Seguro que el trabajo de colaboración en el futuro dará pronto sus frutos.

Quizás a quien más le deba es a Alfonso Leal, mi maestro y amigo, que me ha enseñado esta bonita disciplina que le apasiona. También por permitirme entrar en el proyecto del IBiS y facilitarme la adaptación en mi desempeño actual. Como siempre te he dicho, “Una pena no haberte conocido antes”.

Por último, quiero agradecer a la persona con la que comparto mi vida, Cristina, por su amor y comprensión hacia los sufrimientos de la ciencia. Te quiero.

“Adventure is not outside man; it is within.”

George Eliot, escritora británica

PREFRACIO

Algunos síntomas de la acromegalia, no sólo físicos sino también psicológicos, están de alguna manera descritos en la descripción de Homero de Polifemo y en la historia bíblica de Goliat. No obstante, la literatura médica actual ha desbancado con explicaciones científicas estos mitos y leyendas que a menudo habían sido tomados como pura fantasía.

La acromegalia está catalogada como una enfermedad rara que se caracteriza por un crecimiento excesivo del esqueleto y por un aumento del tejido blando, siendo sus manifestaciones clínicas más evidentes durante la tercera y cuarta décadas de vida. En más del 95% de los casos la acromegalia está causada por una hipersecreción de hormona del crecimiento (GH) debido a un tumor (adenoma) hipofisiario benigno. Si este exceso de GH está presente antes del cierre de los cartílagos del crecimiento, determina gigantismo. Además este exceso de GH induce un aumento en la síntesis periférica del factor de crecimiento insulino-mimético tipo I (IGF-I), que se produce en varios tejidos periféricos como el hígado.

El término "acromegalia" deriva del griego "*akron*", que significa extremidad, y "*mezas*", que significa grande, lo cual acentúa la importancia otorgada desde las primeras descripciones de la enfermedad a las deformaciones físicas (figura 1.1.). No obstante, se conoce que la acromegalia es una enfermedad sistémica que afecta a multitud de órganos y sistemas corporales, y que de no ser tratada de manera adecuada presenta una alta

morbilidad y mortalidad (Colao, Ferone, Marzullo, & Lombardi, 2004).



Figura 1.1. Algunos cambios físicos en la acromegalia. Prognatismo y engrosamiento de la frente y de los rasgos faciales. Alargamiento de las extremidades, o problemas de maloclusión y diátesis dentaria.

Aunque las complicaciones sistémicas asociadas a la acromegalia son conocidas, poco se sabe sobre los efectos que puede tener la hipersecreción prolongada de GH e IGF-I sobre el sistema nervioso central (SNC) y su funcionamiento. A pesar de ello, los pacientes con acromegalia se quejan de problemas cognitivos relacionados con los fallos de memoria y problemas de atención. Además estos pacientes presentan una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos, especialmente trastornos depresivos, que la población sana de referencia (Sievers et al.,

2009). En este trabajo de investigación se presentan los primeros hallazgos clínicos sobre las complicaciones del SNC y su posible relación con el funcionamiento cognitivo y estado mental de los pacientes con acromegalia.

I INTRODUCCIÓN

HIPÓFISIS: SECRECIÓN NORMAL DE GH

La hipófisis o glándula pituitaria se encuentra dentro de la silla turca, en la base del cerebro. Cerca de esta glándula se localiza el hipotálamo, al que se encuentra unida por el tallo hipofisiario o infundíbulo. Inferolateralmente, la hipófisis limita con el hueso esfenoides, debajo del cual se encuentra el seno esfenoidal. Superiormente, se encuentra también cercano el diafragma selar, una sección de la duramadre por la que atraviesa el infundíbulo. Superior al diafragma selar se ubica el quiasma óptico. Lateralmente, se localizan los senos cavernosos, que contienen las arterias carótidas internas y los pares craneales III, VI, V y VI. Es importante conocer las estructuras y los espacios limítrofes a la hipófisis ya que los adenomas de gran tamaño (macroadenomas), comunes en la acromegalia, pueden protruir hacia algunos de estos espacios y comprimir o desplazar las estructuras que allí se encuentren.

La hipófisis adulta mide aproximadamente 13 mm de ancho, 6 mm de alto, y 10 mm de profundidad en el eje anteroposterior, llegando a pesar de 500 a 1000 mg, dependiendo de la edad y sexo (Romer & Parsons, 1977). Anatómicamente, la hipófisis se compone de dos partes, la porción anterior o adenohipófisis, y la porción posterior o neurohipófisis. Ambas porciones presentan un origen embrionario distinto: la adenohipófisis se desarrolla a partir de la bolsa de Rathke, una región de la cavidad oral, mientras que la neurohipófisis tiene un origen neural, en la base del diencéfalo. La adenohipófisis es de mayor tamaño, constituyendo el 80% de la hipófisis (figura 1.2.).

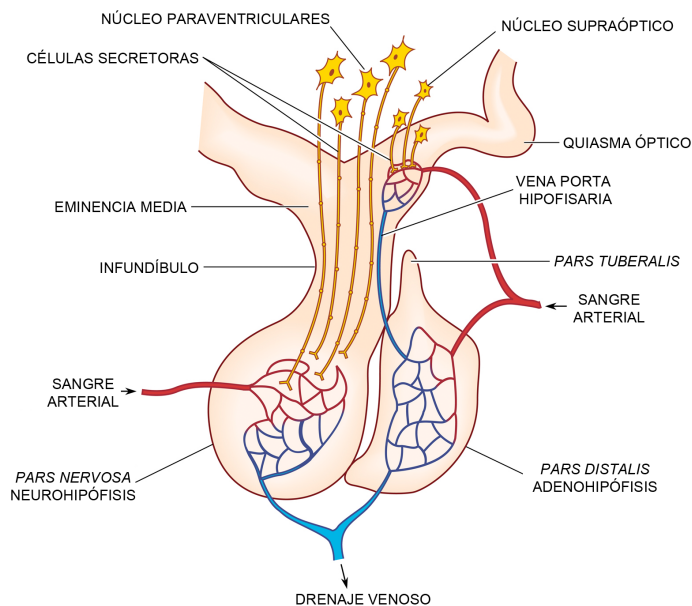


Figura 1.2. Anatomía, irrigación e inervación de la hipófisis

El principal riego sanguíneo de la hipófisis proviene de las arterias hipófisarias. Estas arterias son ramas de la arteria carótida interna. Tras un trayecto corto dentro de la bóveda craneal, la arteria hipófisaria se divide en dos arterias de menor calibre, las arterias hipófisarias superior e inferior. La arteria

hipofisaria superior irriga la adenohipófisis, mientras que la inferior aporta sangre a la neurohipófisis (aunque esta arteria también irriga el 25% de la adenohipófisis).

El sistema portal hipotálamo-hipofisiario, eslabón crucial entre el hipotálamo y la hipófisis, tiene sus origen en los plexos capilares de la eminencia media (una región en el suelo del tercer ventrículo donde se origina el tallo hipofisiario), los cuales derivan de las ramificaciones terminales de las arterias hipofisarias superior y inferior (Raisman, 1997). Este sistema transporta las hormonas desde el hipotálamo hasta la adenohipófisis y es controlado por unas terminaciones nerviosas del plexo carotideo que se encargan de la función vasomotora. La neurohipófisis también se encuentra inervada por terminaciones nerviosas provenientes de los tractos supraopticohipofisarios y tuberohipofisarios, ambos con origen en el hipotálamo. La sangre, conteniendo las hormonas pituitarias, deja la hipófisis a través de un sistema venoso que se drena a los senos cavernosos y petrosos, poniéndose así en contacto con la circulación sistémica.

La hipófisis proporciona señales hormonales que controlan las funciones adrenales, tiroideas, reproductivas, de crecimiento, y metabólicas. Dentro de esta glándula, distintos compartimentos celulares segregan hormonas tróficas altamente específicas en respuesta a señales hipotalámicas, intrapituitarias, hormonales periféricas y de factor de crecimiento. Un adenoma hipofisiario funcionante, como ocurre en la acromegalia, puede afectar el funcionamiento normal de la regulación de las hormonas de la hipófisis. Las células de la adenohipófisis pueden ser clasificadas por el tipo de hormona que producen. Podemos clasificar los siguientes tipos:

El tipo más común es la célula *somatotropa* (\pm 50% del total) que producen GH. Estas células presentan un tamaño mediano y se localizan fundamentalmente en la región lateral de la adenohipófisis. Un subconjunto de estas células son las *somatomamotropas*, que producen tanto GH como prolactina (PRL).

Las células *lactotropas* o *mamotropas* suponen un 20%-30% del total. Estas células segretan PRL. Dentro de la adenohipófisis se localiza de manera segregada aunque con especial concentración cerca del *pars nervosa*. Su tamaño es variable aunque presentan una marcada hipertrofia durante el embarazo y la lactancia. Se cree que estas células y las somatotropas tienen un origen común capaz de producir las dos hormonas de manera simultánea.

Las células *corticotropas* componen el 10% del total de células de la adenohipófisis y su localización es central en la glándula. Estas células producen hormona adrenocorticotropa (ACTH), *b*-endorfinas, y *b*-lipotropinas.

Las células *gonadotropas* pueden llegar a constituir un 20% de las células de la adenohipófisis y están localizadas a lo largo de todo el lóbulo. Estas células producen de manera simultánea las hormonas luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH), aunque algunas células gonadotropas producen un único tipo de estas hormonas.

Por último, las células *tirotropas* suponen un 5-10% del total y producen la hormona estimulante del tiroides o tirotropina (TSH). Estas células también pueden sufrir modificaciones

estructurales antes distintas condiciones, como ocurre en el caso del hipotiroidismo.

La neurohipófisis no fabrica hormonas sino que almacena la vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina las cuales son secretadas por las fibras amielínicas de los núcleos supraópticos y paraventriculares de las neuronas del hipotálamo.

SECRECIÓN Y CONTROL NORMAL DEL EJE SOMATOTROPO (GH/IGH-I)

La hormona del crecimiento se secreta de manera pulsátil siendo su concentración en sangre fluctuante (desde niveles indetectables hasta picos de hasta 30 mg/L [90 mIU/l]). La GH se libera fundamentalmente durante el sueño, especialmente coincidiendo con el inicio del sueño no MOR, aunque a menudo se comporta de manera impredecible (Born, Muth, & Fehm, 1988). Su secreción se activa también tras el estrés físico y psíquico. Los niveles de GH están asociados a la edad, alcanzándose picos máximos durante la adolescencia, y al sexo, detectándose un 30% más de GH en mujeres que en hombres (Ho et al., 1987). En la acromegalia no se respeta el patrón circadiano de secreción de la GH, existiendo un estado de hipersecreción continua nunca volviendo a los niveles en los cuales la GH es indetectable (figura 1.5.).

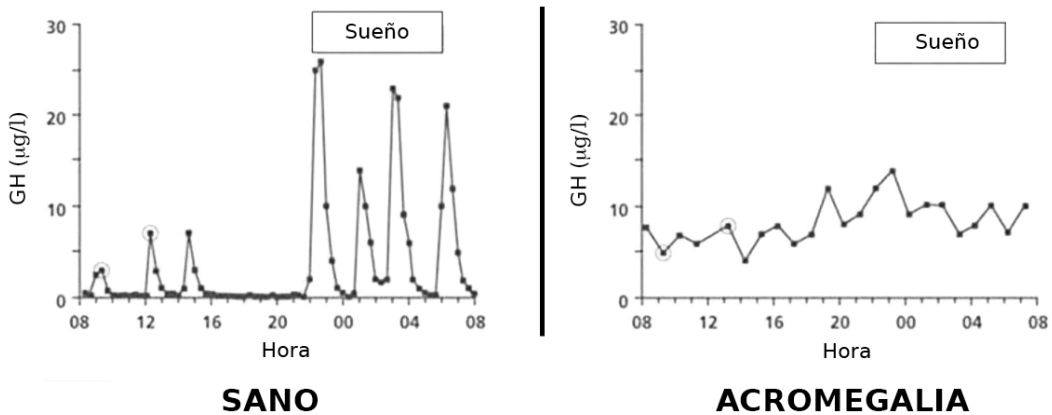


Figura 1.3. El muestreo continuo de medidas de GH en suero muestra que los niveles en sujetos sanos (panel izquierdo) puede fluctuar entre niveles indetectables (la mayoría del tiempo) y picos de hasta 30 µg/l (90 mIU/l). En pacientes con acromegalia (panel derecho) la hipersecreción de GH es continua y no regresa a niveles indetectables. Adaptado de Born, Muth, & Fehm, 1988.

La secreción circadiana de la GH está regulada por la interacción compleja y dinámica entre dos factores liberados por neuronas del hipotálamo, la hormona liberadora de GH (GHRH) (Rivier et al., 1982; Ling et al., 1984) y la hormona inhibidora de GH (GHIH), también conocida como somatostatina (Brazeau et al., 1973). La liberación de GHRH estimula la secreción y síntesis de la GH y la secreción de somatostatina. Ésta última inhibe la liberación de la GH pero no su síntesis. En el hipotálamo, la somatostatina actúa inhibiendo la liberación de GHRH.

La GH estimula a nivel periférico (especialmente en el hígado) la liberación de IGF-I que a su vez estimula a la somatostatina e inhibe la GHRH, por lo que inhibe también la secreción de GH (Berelowitz et al., 1981). Otros factores controlan la secreción de GH a nivel del hipotálamo, de la hipófisis o ambos. Entre ellos señalamos la propia GH, los glucocorticoides, las

hormonas tiroideas, cortistatina, ghrelina, o factores asociados a las fases del crecimiento (p. ej. los esteroides gonadales).

La GH media su acción a través del receptor de GH. Esta hormona estimula el crecimiento de los órganos, huesos y cartílagos a través de una acción directa sobre el receptor de GH, y otra indirecta, estimulando la síntesis de IGF-I (Le Roith et al., 2001). Aunque el 90% de la IGF-I circulante se sintetiza y se segrega en el hígado, otros tipos de células, algunas encontradas en el cerebro, son capaces de producir IGF-I (Lopez-Fernandez et al., 1996).

La IGF-I circulante se une a la proteínas transportadoras (IGFBPs), las cuales no sólo sirven para transportar IGF-I sino que también prolongan su vida media, modulan su especificidad de tejido y fortalecen o neutralizan su acción biológica (Fazio et al., 2000). La concentración sérica de las IGFBPs está influenciada por los niveles GH circulantes, pero no presenta un ritmo circadiano identificable.

La GH también interviene en la regulación del metabolismo de las proteínas, grasas e hidratos de carbonos. También tiene un efecto anti-insulínico, siendo antagonista de la acción insulínica en los tejidos periféricos. La tabla 1.1. resume los efectos fisiológicos de la GH.

Tabla 1.1. Acciones fisiológicas de la GH

ACCIÓN DE LA GH	
Directa (independiente de la IGF-I)	Indirecta (dependiente de la IGF-I)
Acciones promotoras de crecimiento	Aumento de la síntesis de proteínas
Efecto anti-insulínico (diabetogénico)	Aumento del transporte de amino ácidos
Resistencia a la insulina en tejidos periféricos	Aumento masa muscular
Lipólisis (metabolismo de lípidos)	Crecimiento de los cartílagos
Cetogénesis (proceso metabólico para producir cuerpos cetónicos)	Aumento de la síntesis de ADN, ARN
Hiperglucemia	Inhibición de apoptosis
Retención de agua y sodio	Regulación del metabolismo de los carbohidratos

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

La acromegalia es una enfermedad rara, con una prevalencia en España de 40-70 casos por millón de habitantes y una incidencia de 4-5 casos por millón de habitantes/año (datos del Registro Español de Acromegalia; Mestrón, et al., 2004). Los estudios realizados en otros países proporcionan datos similares (Bengtsson et al., 1988; Holdaway & Rajasoorya, 1999). La edad de presentación más frecuente se sitúa entre los 30-50 años, aunque puede aparecer en la adolescencia o la senectud. La tasa de incidencia es la misma para hombres y mujeres (Nabarro, 1987).

Las características de la enfermedad se desarrollan de manera insidiosa durante décadas. Este desarrollo lento de la enfermedad conlleva un retraso en su diagnóstico considerable (de

7 a 10 años desde el inicio estimado de los síntomas en la mayoría de los casos) (Rajasoorya et al., 1994). En un gran número de casos la enfermedad pasa inadvertida para el propio paciente y familiares más cercanos y es cuándo acuden a un especialista para la valoración de las comorbilidades de la acromegalia (especialista de medicina interna, dentistas, oftalmólogo, ginecólogos o reumatólogos), cuando son remitidos a los médicos especialistas en endocrinología. Es importante conocer estos datos puesto que durante todo este lapso de tiempo sin tratamiento para la acromegalia el paciente ha estado sobreexposto a niveles muy altos de GH e IGF-I. No obstante, en los últimos años se viene observando un aumento en el diagnóstico temprano de la enfermedad (Colao et al., 2004).

El pronóstico depende de la detección y tratamiento temprano de la enfermedad. La mortalidad en los pacientes con acromegalia es aproximadamente el doble que en la población sana de referencia (Holdaway, Rajasoorya, & Gamble, 2004; Kauppinen-Mäkelin et al., 2005). Asimismo, los estudios retrospectivos muestran que la esperanza de vida de estos pacientes se encuentra reducida en una media de 10 años (Holdaway, Bolland, & Gamble, 2008), aunque un control adecuado de los niveles de GH e IGF-I minimiza esta diferencia (Ayuk & Sheppard, 2008; Melmed, 2009).

La causa más frecuente de muerte en la acromegalia es la enfermedad cardiovascular (incluyendo los accidentes cerebrovasculares), ocurriendo en un 60% de los casos. En un 25% de los casos la muerte se debe a una enfermedad respiratoria, mientras que el cáncer es la causa de un 15% de las muertes (Rajasoorya et al., 1994; Orme et al., 1998). Entre los predictores

de la mortalidad en la acromegalia destaca el *nadir* de GH, el cual puede considerarse también un marcador de la gravedad de la enfermedad (Colao et al., 2004; Melmed, 2006). Además, otras variables han demostrado predecir de manera independiente la mortalidad en la acromegalia, a saber, el último nivel de GH medido antes del tratamiento, la hipertensión arterial, la inclusión de radioterapia en el tratamiento, la presencia de enfermedad cardiovascular, o la duración de la enfermedad (Lely et al., 2005; Holdaway, Bolland, & Gamble, 2008).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La acromegalia es una enfermedad grave que si no se trata a largo plazo puede resultar mortal. Esta enfermedad conlleva un compromiso multiorgánico que define esta enfermedad como síndrome. Los síntomas y signos clínicos son debidos a los efectos periféricos de hiperproducción de GH e IGF-I y, en pacientes con macroadenomas, al efecto masa del tumor.

Las principales manifestaciones clínicas se resumen en la figura 1.4. El principal signo de la enfermedad es la modificación de la fisionomía de las extremidades (aumento de las manos y pies), de la cara (crecimiento de la nariz, orejas, diastema, prognatismo, maloclusión), macroglosia, o hipertrofia laríngea. También se presentan alteraciones en la piel, incluyendo engrosamiento de la piel, hiperhidrosis o acrocordones (crecimiento de la piel en forma de colgajo).

Los pacientes con acromegalia presentan un mayor riesgo cardiovascular. En el momento del diagnóstico, el 60% de los

pacientes presentan alteraciones cardíacas entre las que destacan la hipertrofia biventricular, las arritmias, valvulopatías e hipertensión arterial. La cardiomegalia (agrandamiento anormal del corazón) se presenta en la práctica totalidad de los pacientes con acromegalia (Colao et al., 1997).

La hipertrofia laríngea y la macroglosia son responsables de las dificultades respiratorias y la apnea obstructiva del sueño (AOS). La AOS también puede estar causada por la presencia de pólipos nasales o por un efecto directo de la GH sobre el centro respiratorio del sistema nervioso central. También puede presentarse hiperhidrosis, edema de partes blandas, voz gangosa, cansancio, y debilidad.

Debido a la exposición prolongada a la GH, los pacientes con acromegalia pueden presentar distintas neuropatías, incluyendo anestesia intermitente, parestesias, y polineuropatía periférica sensitivo-motora. Estos síntomas pueden no mejorar con la reducción de los niveles de GH.

Las enfermedades de las articulaciones (artralgias, deformidades óseas) también son frecuentes en la acromegalia. El síndrome del túnel carpiano puede presentarse en un 30-50% de los casos.

La acromegalia se asocia frecuentemente a trastornos psiquiátricos, desde simplemente pérdida de autoestima y motivación, hasta trastornos depresivos mayores, que no parecen estar relacionados con los niveles de GH e IGF-I. La reducción de la potencia y deseo sexual (por un déficit de gonadotropinas o hiperprolactinemia) está asociada con la presencia de sintomatología depresiva (Webb et al., 2002).

Secundariamente a la compresión que puede producir el tumor, los pacientes pueden presentar cefaleas, alteraciones visuales (pérdida de visión, hemianopsia temporal en uno o ambos ojos, o bien cuadrantonopsia), por compresión del quiasma óptico o por afectación de los pares craneales III, IV y VII, y más raramente panhipopituitarismo (deficiencia de todas las hormonas de la adenohipófisis). La hiperprolactinemia también se presenta de manera frecuente debido a la alta prevalencia de tumores mixto GH-prolactina (tumores mamosomatotropos).

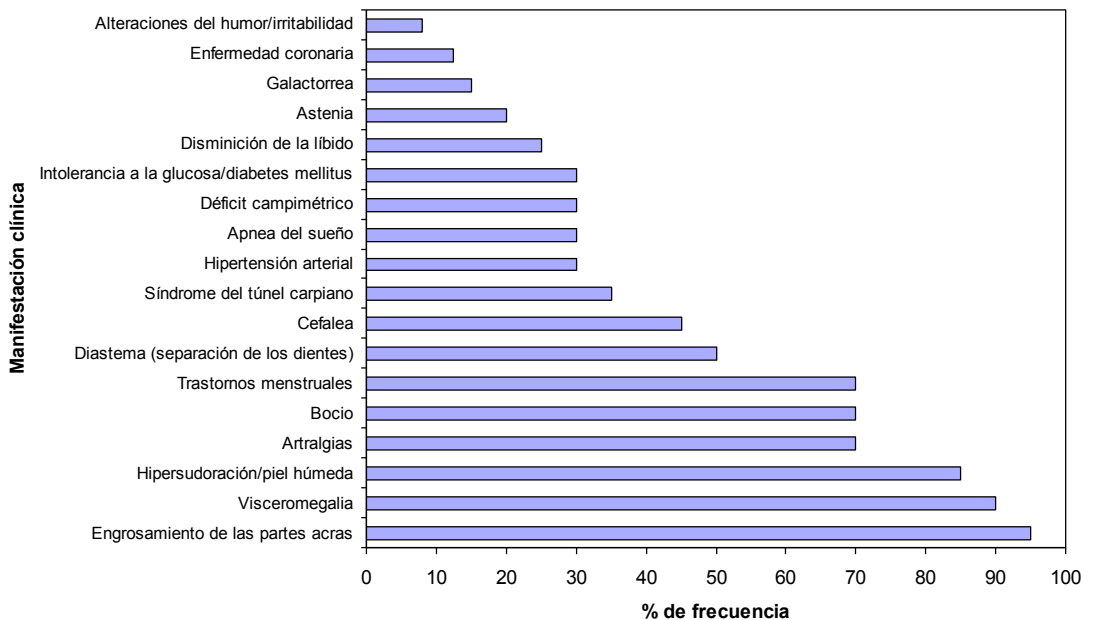


Figura 1.4. Frecuencia de los principales signos y síntomas de la acromegalia (datos propios no publicados).

Con todas estas complicaciones, afectando algunas de ellas de forma crónica, no es extraño encontrar pacientes que manifiesten un importante descenso de la calidad de vida (CV) tras padecer la enfermedad. Este concepto ha despertado un gran interés en el estudio de la acromegalia y ha sido utilizado como

sensor de los cambios en el curso de la enfermedad. Las causas de este descenso en el bienestar físico y psicológico son probablemente múltiples, destacando las afecciones, cambios en el aspecto, limitaciones en la vida social, laboral y familiar, aislamiento, la necesidad de radioterapia o la no respuesta al tratamiento (Biermasz, et al., 2005). El *cuestionario de la calidad de vida de la acromegalia* (AcroQoL) (Badia et al., 2004) ha sido diseñado para evaluar la CV en la acromegalia. Este instrumento ha mostrado ser sensible a la gravedad de la enfermedad y a los cambios en el curso de la misma debido al tratamiento (Webb, et al., 2002). Con este cuestionario se ha demostrado que los pacientes con acromegalia continúan manifestando un descenso considerable en la CV incluso varios años después de la curación (Biermasz et al., 2004; Biermasz et al., 2005). Las principales quejas de estos pacientes están relacionadas con el funcionamiento social y físico, las limitaciones debidas a los problemas físicos y emocionales, la percepción general del estado de salud, el cansancio, la falta de energía, la ansiedad o la depresión, entre otras.

DIAGNÓSTICO

Comúnmente, los síntomas inespecíficos tales como el cansancio, la excesiva sudoración y el dolor músculo esquelético resultan las primeras manifestaciones de la enfermedad. Para su diagnóstico se requiere cierto grado de sospecha de acromegalia, especialmente si existe una historia de cambios en los rasgos faciales y en las extremidades.

El diagnóstico de la acromegalia se centra en demostrar una hipersecreción de GH y niveles altos de IGF-I séricos. La primera aproximación es generalmente un test para medir en sangre GH e IGF-I el cual puede sugerir el diagnóstico si los valores se encuentran elevados. Niveles de GH en muestras aleatorias por debajo de 0,4 µg/l y valores normales, acorde a edad y sexo, de IGF-I suelen excluir el diagnóstico. La incapacidad de suprimir la secreción de GH (<0,33 µg/l) tras un test de tolerancia oral a la glucosa confirma el diagnóstico, sugiriendo secreción autónoma de GH, generalmente por un tumor hipofisario (Giustina et al., 2000).

Para localizar el tumor la técnica de elección es la resonancia magnética. Esta evaluación también tiene como objetivo el estudio de la extensión tumoral que provocan los síntomas por compresión de estructuras adyacentes (cefaleas, agudeza y campo visual, clínica de pares craneales). La mayoría de los tumores miden más de 1 centímetro (macroadenoma) y son los que peores responden al tratamiento quirúrgico y médico (Figura 1.5.). Los macroadenomas suelen expandirse hacia arriba (supraselar), hacia abajo (infraselar), o lateralmente, con invasión al seno cavernoso. La falta de signos de adenoma en la resonancia magnética, o la presencia de una hipófisis hiperplásica, sugieren que la acromegalia es secundaria a un tumor secretor de GHRH (Chanson et al., 2009). La evaluación de la otras hormonas hipofisarias determinan si existe un déficit o exceso de las mismas. La hipersecreción de prolactina ocurre en un 30% de los casos, ya sea funcional (secundaria a una alteración de la producción hipotalámica de dopamina o por una compresión del tallo

hipofisario que dificulta el transporte de la dopamina a la hipófisis), o debido a un tumor mixto (somatomamotropo).

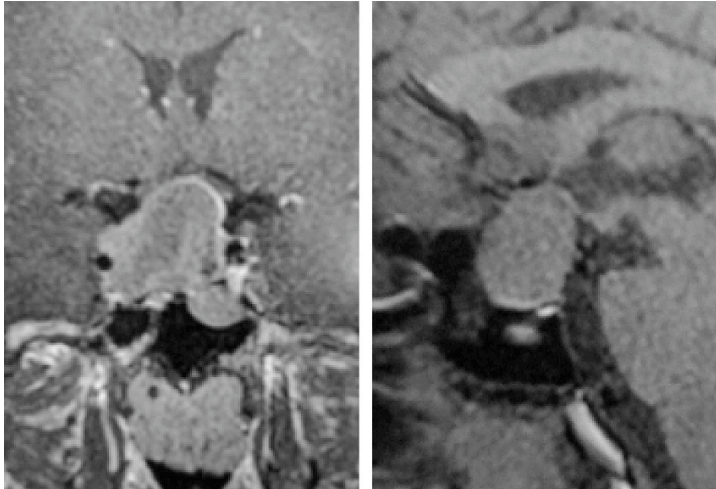


Figura 1.5. Macroadenoma hipofisario con extensión supraselar, comprimiendo el quiasma óptico, e invadiendo el seno cavernoso en un paciente con acromegalia.

Las pruebas de despistaje para las complicaciones de la acromegalia generalmente incluyen medida de glucosa, calcio, resto de función hipofisaria, evaluación de los campos visuales, ecocardiograma, colonoscopia, y polisomnografía (si hay evidencia clínica de apnea del sueño).

TRATAMIENTO

La aproximación terapéutica para tratar los signos y síntomas de la acromegalia es diversa y su aplicación depende de múltiples

factores. La tabla 1.2. resume las opciones terapéuticas disponibles y más usadas en la actualidad.

Tabla 1.2. Eficacia, eficiencia y efectos sobre el tumor de los distintos tratamientos disponibles para la acromegalia. Adaptada de Melmed (2006).

Control bioquímico	Cirugía transfenoidal	Radioterap.	ASs	Antag. GH-R
GH (<2,5 mg/l)	Macroadenomas <50%	50% en 10 años	≈ 65%	0
	Microadenomas >80%			
IGF-I normal	Macroadenomas <50%	<30%	≈ 65%	>90%
	Microadenomas >80%			
Eficiencia	Rápido	Lento	Rápido	Rápido
Efecto sobre el tumor	Resección o extirpación de masa tumoral	Eliminación	Disminuye en 50% casos	Aumento en ≈ 10% de los casos

ASs: ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA; GH-R: RECEPTOR DE GH

La primera aproximación es el tratamiento quirúrgico, comúnmente mediante cirugía transfenoidal, para la extirpación del adenoma. La resección del tumor secretor de GH es técnicamente muy compleja debido a la poca accesibilidad de la hipófisis y su cercanía a estructuras vitales cerebrales y vasculares (figura 1.6.). En la mayoría de casos la cirugía se realiza a través de endoscopia transnasal, la cual es mínimamente invasiva y con menos riesgos que la cirugía transcraneal.

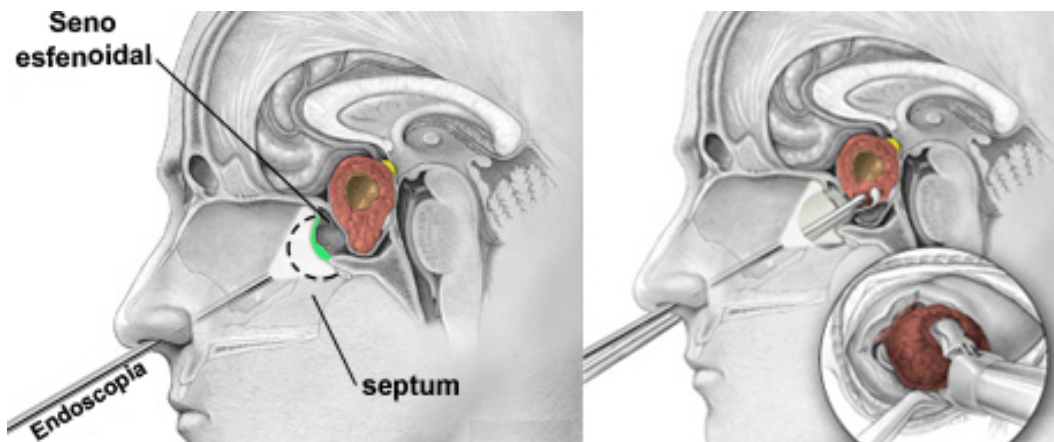


Figura 1.6. Esquema de la cirugía transfenoidal por endoscopia transnasal para la resección de un tumor hipofisario. La cámara endoscópica se inserta por uno de los orificios nasales y el resto de material instrumental para extirpar el tumor se introduce por el otro orificio (adaptado de © Mayfield Clinic, 2010).

A menudo, algunos focos tumorales invaden los espacios de la duramadre, no siendo visibles en la cirugía, y continúan secretando GH tras la resección del tumor. La mayoría de pacientes con un microadenoma bien circunscrito consiguen controlar de manera estable la secreción de GH/IGF-I tras la cirugía (Kreutzer et al., 2001). En el caso de los pacientes con macroadenoma el porcentaje de éxito se sitúa en torno al 50% (Shimon et al., 2001; Fahlbusch et al., 2005). Algunos efectos secundarios de la cirugía están provocados por hemorragias locales, pérdida de líquido cefalorraquídeo y diabetes insípida. Los efectos permanentes son raros, destacando la diabetes insípida y el hipopituitarismo.

El tratamiento farmacológico es usado generalmente en aquellos pacientes con persistencia de la enfermedad tras la cirugía, aunque en los últimos años se están usando también como

tratamiento previo a la cirugía debido a su rápido efecto controlando la secreción de GH/IGF-I como a su efecto de reducción del volumen tumoral (análogos de la somatostatina)

Los análogos sintéticos de la somatostatina (ASs) actúan sobre los receptores de la somatostatina, especialmente sobre los receptores 2 y 5, controlando la secreción de GH, TSH y ACTH (Shimon et al., 1997). La presencia mayoritaria de los receptores 2 y 5 también en los tumores somatotropos hacen que sean dianas terapéuticas para los ASs. El octreotide puede administrarse bien subcutáneo o intravenoso. Este AS se une principalmente al receptor de somatostatina tipo 2, y en menor medida al 5. El tipo de administración más común actualmente es en su forma LAR (*long-acting release*) y la dosis inicial se inyecta intramuscular cada cuatro semanas. El lanreotide, otro AS disponible, también se administra inicialmente cada 28 días y presenta también una gran afinidad para los receptores de somatostatina 2 y 5. Algunos estudios han mostrado similar eficacia y seguridad en ambos compuestos (Murray & Melmed, 2008).

Los mecanismos de acción de los ASs ocurren suprimiendo la secreción de GH por el adenoma hipofisario, lo que conlleva a disminuir los niveles circulantes de IGF-I. En pacientes que han sido tratados durante al menos 6 meses con ASs se consigue un control de la secreción de GH en un 65% de los casos (Ayuk et al., 2002) y un 33% según los criterios actuales más estrictos (Giustina et al., 2010). Los ASs también actúan en el hipotálamo atenuando la secreción hipotalámica de GHRH e inhibiendo su efecto inductor de síntesis y secreción de GH.

El efecto de los ASS es rápido y su eficacia mejora con la duración del tratamiento. Algunos síntomas mejoran de manera significativa durante el tratamiento prolongado, por ejemplo, las cefaleas, el cansancio, o la inflamación de las extremidades. También se ha observado que su eficacia puede aumentar cuando se combinan con agonistas de los receptores de dopamina, sobre todo en dosis máximas de ASs (Sherlock et al., 2009). Generalmente los ASs se usan bien como tratamiento de primera línea, o en situaciones donde la cirugía puede ser peligrosa, o bien cuando el paciente no desea operarse. Es la primera opción terapéutica cuando el exceso de GH persiste tras la cirugía.

Además los ASs actúan a nivel hepático a través del receptor periférico de GH, inhibiendo la síntesis de IGF-I en los hepatocitos (Murray et al., 2004). También se ha observado un efecto de control sobre el crecimiento tumoral (Mercado et al., 2007). En la actualidad se está probando con nuevos ASs, como el pasireótide el cual presenta una alta afinidad a los receptores de somatostatina 1-3 y 5.

El Pegvisomant, un antagonista del receptor de GH, es el tratamiento médico más reciente para la acromegalia y el más efectivo en controlar IGF-I (Melmed, 2009). Este fármaco bloquea el receptor de GH, inhibiendo su señal. El pegvisomant no tiene efectos sobre el tumor hipofisario y por tanto no suprime la secreción de GH. No obstante, se sospecha que este fármaco pueda promover un crecimiento en el tumor por la falta de retroalimentación negativa de IGF-I y consecuente proliferación de células somatotropas. En las series más recientes se han descritos que este crecimiento se observa en menos de un 10% de los pacientes tratados con pegvisomant (Marazuela et al., 2011).

La radioterapia convencional es otra opción utilizada, sobre todo en tumores resistentes a la cirugía y tratamiento farmacológico. Con dosis semanales de 40 ó 50 Gy, aproximadamente el 50% de los pacientes controlan la secreción de GH e IGF-I tras 10 años de la radioterapia (Jenkins et al., 2006). Una complicación frecuente tras este tratamiento es la presencia de déficit hipofisario. Otras alteraciones que ocurren son los déficits visuales por la irradiación del quiasma óptico, la radionecrosis cerebral, alteraciones cerebrovasculares y déficits cognitivos. La radiocirugía estereotáxica es más precisa que la anterior y es muy efectiva en los tumores de menos de 3 cm, aunque mantiene niveles altos de complicaciones asociadas (Brada, Ajithkumar, & Minniti, 2004).

PAPEL DEL EJE GH/IGF-I EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las hormonas GH e IGF-I están muy presentes en el cerebro. Aparte de los efectos ya descritos del eje GH/IGF-I en la regulación del crecimiento somático y de los procesos metabólicos, existe una gran cantidad de estudios que señalan que el eje somatotropo está involucrado en procesos que ocurren en el sistema nervioso central, relacionados principalmente con el crecimiento, desarrollo, y bioquímica cerebral. A destacar, el eje GH/IGF-I también tiene un papel fundamental en la mielinización. Además, los estudios en sujetos sanos y en poblaciones clínicas muestran que la GH e IGF-I afectan los procesos cognitivo superiores en el adulto. Algunos de estos efectos en el sistema nervioso central son atribuibles a la GH e IGF-I circulante, otros son debidos a la secreción autocrina y paracrina de GH e IGF-I en propio tejido cerebral. Existen también algunos efectos que son productos de la interacción entre la GH e IGF-I circulante y local.

Tipos de estudio relación GH/IGF-I y cerebro

Estudios con animales:

- Transgénicos sobreexpresor de GH/IGF-I/GHRH
 - Transgénicos *knock-out* GH/IGF-I/GHRH
 - Tumor inducido de líneas celulares somatotropas
 - Estudios con animales hipofisectomizados:
 - No tratados
 - Con tratamiento substitutivo
 - Administración periférica de GH/IGF-I en animales sanos
 - Modelos animales de enfermedades neurológicas
-

Estudios con humanos:

- Observaciones en poblaciones sana
 - Observaciones en pacientes con o sin tratamiento substitutivo:
 - Déficit de GH con inicio en la etapa infantil
 - Déficit de GH con inicio en la etapa adulta
 - Acromegalia
-

PRESENCIA DE GH E IGF-I EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Los receptores de GH (GH-R) e IGF-I (IGF-I-R) son numerosos y se distribuyen por todo el cerebro, con una alta presencia en el telencéfalo (Adem et al., 1989). Los distintos métodos de caracterización y cuantificación de los receptores del eje somatotropo (métodos de unión de ligandos, ARNm y patrones de expresión de proteínas) muestran una amplia distribución en el SNC. Los GH-R e IGF-I-R están presentes en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, y la distribución neuroanatómica de ambos receptores es similar en roedores y humanos (Aguado et al., 1993). Sí se encuentran diferencias en el número de receptores en las distintas regiones cerebrales afines al eje somatotropo, a decir, los

GH-R son más numerosos (en orden descendente) en los plexos coroideos, hipocampo, hipotálamo, tálamo, y glándula pituitaria, mientras que los IGF-I-R son más numerosos en la corteza hipocampal y parahipocampal, y en menor medida, en la corteza cerebral, el *striatum*, amígdala cerebral y corteza cerebelosa (van Dam et al., 2000; Chung et al., 2002; Creyghton, van Dam, & Koppeschaar, 2004). Dentro de la corteza cerebral, el receptor IGF-I está más presente en los lóbulos temporales y frontales, seguidos del lóbulo occipital y parietal (Adem et al., 1989).

Se considera que la mayoría de la GH e IGF-I circundante, con potencial influencia en el tejido cerebral, proviene de la hipófisis e hígado respectivamente. No obstante, recientemente se ha observado que ciertas partes del cerebro producen de manera local una cantidad nada desdeñable de estas hormonas que actuarían de manera paracrina en el tejido cerebral adyacente (Aberg, Briwe, & Isgaard, 2006). La presencia de GH fuera de la hipófisis ha sido hallada en el putamen, núcleo caudado, *striatum*, tálamo, la formación reticular, hipocampo, y en la corteza cerebral (Gossard et al., 1987), aunque la importancia biológica de la producción local de GH en el cerebro es una cuestión aún abierta para su debate científico.

En los últimos años se ha despertado un interés creciente en esta producción de GH e IGF-I en el cerebro, y especialmente la observada en el hipocampo (Donahue et al., 2002; Sun et al., 2005; Donahue, Kosik & Shors, 2006). Esta producción local parece ser independiente de la producción de GH hipofisaria y del IGF-I periférico circulante, y se ha sugerido que pueda tener un efecto mayor sobre el cerebro que la producida por el eje hipotálamo-hipofisario. La presencia de GH e IGF-I en el cerebro en ratones

knock-out de *prop-1*, un gen que activa la expresión de *pit-1* necesario para el desarrollo normal de las células somatotropas, apoya esta hipótesis (Sun et al., 2005). La expresión de GH en el hipocampo varía en función de la edad, siendo mayor en el cerebro adulto en comparación con el joven, del sexo, siendo mayor en presencia de alta concentración de estrógenos, y en situaciones de estrés. Además, esta secreción hipocámpica de GH modula de manera local la expresión de GH-R y la secreción local de IGF-I (Donahue, Kosik & Shors, 2006).

La inmunoreactividad de IGF-I es amplia y se da en casi todos los tipos de neuronas. La expresión de IGF-I está particularmente presente durante el desarrollo fetal y alcanza su pico de expresión durante las primeras dos semanas tras el nacimiento, predominantemente en las neuronas aunque también en la glía. Este hallazgo sugiere que el IGF-I puede desempeñar un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso (D'Ercole et al., 1996).

GH/IGF-I Y NEUROGÉNESIS

Existen fundamentalmente dos regiones cerebrales con una alta densidad de células progenitoras de neuronas donde el nacimiento de nuevas neuronas se extiende hasta la edad adulta: la zona subgranular del giro dentado en la formación hipocámpica, y en la zona subventricular. Recientemente se ha sugerido que este proceso puede ocurrir en otras regiones cerebrales, incluyendo la corteza cerebral y el cerebelo.

Debido a la acción promotora del crecimiento, al papel mediador en la diferenciación y al efecto antiapoptótico de las hormonas GH e IGF-I, la investigación sobre el efecto de GH/IGF-I y cerebro se ha centrado en estudiar el posible papel de estas hormonas en el fenómeno de la neurogénesis.

Desde finales de los 60 son conocidos los efectos tróficos de la GH sobre el cerebro (Diamond, 1968). Este estudio fue pionero en mostrar que el tratamiento con GH incrementaba el grosor de estructuras diencefálicas, por ejemplo, las comisuras anterior y posterior, en roedores. Posteriormente, se observó que este efecto de la GH e IGF-I sobre el cerebro en desarrollo ocurría incluso antes del nacimiento. Las hormonas GH e IGF-I se encuentran en el cerebro desde fases muy tempranas de la gestación (desde el día 10 *post coitum*) con el fin de promover neurogénesis y sinaptogénesis (Ajo et al., 1993). También se ha observado que en las etapas más tardías del desarrollo fetal, el IGF-I presenta un papel fundamental en el desarrollo dendrítico (cortical y cerebeloso) (Niblock, Brunso-Bechtold, & Riddle, 2000; Cheng et al., 2003), y axonal (Bondy, 1991).

El estudio de animales transgénicos ha arrojado luz sobre el papel de la GH e IGF-I en la neurogénesis. En este campo, se ha observado un incremento del tamaño del cerebro en ratones transgénicos con sobreexpresión de GH cerebral comparado con controles. Además, estos estudios muestran que el incremento ocurre tanto en la materia gris (mayor número y tamaño de las células) como en la sustancia blanca (hasta un 130% más de mielina) (Carson et al., 1993). Estos hallazgos han sido luego confirmados en humanos con acromegalia (Sievers et al., 2009b). Por otro lado, ratones *knock-out* de IGF-I (total eliminación de la

expresión de IGF-I y de su receptor) muestran un volumen cerebral reducido, sobre todo debido a un descenso de la sustancia blanca (Beck et al., 1995), y la falta de IGF-I durante el desarrollo cerebral provoca neuronas y glías de reducido tamaño y descenso de la arborización dendrítica con menor número de sinapsis (Woods et al., 1996).

De manera localizada, parece que las neuronas de la formación hipocámpica son especialmente vulnerables a estos cambios drásticos de GH e IGF-I, observándose un incremento en el número de neuronas y una mayor proporción de sinapsis por neurona en el giro dentado de ratones con sobreexpresión de IGF-I (O'Kusky, Ye, & D'Ercole, 2000). En este tipo de estudios, el cerebelo también muestra un aumento de volumen, caracterizado por un aumento en el número de células de Purkinje y de células granulares (Ye et al., 1996). El hipocampo también muestra alteraciones en las dendritas, somas y en la mielinización de sus neuronas en ratones con inhibición de GH o en ratones *knock-out* para IGF-I (Beck et al., 1995; Ransome et al., 2004). Es importante señalar que tanto el hipocampo como el cerebelo son consideradas estructuras importantes para la memoria declarativa y procedimental. Por último, los estudios con animales adultos, bien hipofisectomizados, bien normales a los cuales se les administra GH o IGF-I, muestran un aumento en la proliferación celular en el giro dentado del hipocampo (un $78 \pm 17\%$ más) y un incremento en la migración y diferenciación neuronal (Aberg et al., 2000). No obstante, los efectos funcionales de esta neurogénesis en adultos han de ser estudiados más en profundidad.

GH/IGF-I Y NEUROPROTECCIÓN

Los estudios sobre la relación del eje GH/IGF-I y cerebro atribuyen a estas hormonas un papel antiapoptótico y neuroreparador. Esta capacidad neuroprotectora ha sido fundamentada sobre todo en investigaciones sobre daño cerebral adquirido debido a accidentes cerebrovasculares, aunque también ha sido estudiado en procesos de desmielinización y en daño cerebral traumático. En estos estudios se ha observado un incremento en la expresión de estas hormonas, especialmente de IGF-I, en respuesta a los distintos tipos de lesiones (Lee et al., 1996; Beilharz et al., 1998). Estos estudios sugieren que el incremento de IGF-I tras un proceso patológico tales como la isquemia cerebral o el daño cerebral traumático puede ser resultado de un mecanismo endógeno cuyo fin sería disminuir el daño producido por el insulto.

El efecto específico del eje GH/IGF-I sobre el tejido cerebral lesionado es de, al menos, dos tipos. Por un lado, reduce la pérdida neuronal y desmielinización en distintas regiones cerebrales. Scheepens et al. (2001) administraron una infusión intracerebral de hormona del crecimiento dos horas después de inducir un daño cerebral hipóxico-isquémico. Estos autores observaron en las ratas tratadas con GH una reducción de la pérdida neuronal en áreas específicas del encéfalo, tales como la corteza frontoparietal, el hipocampo y el tálamo. Estos efectos también han sido observados en ratas a las cuales se les administraron IGF-I antes de sufrir el daño cerebral, ya sea por toxicidad química (Leski et al., 2000), daño hipóxico-isquémico (Guan et al., 2000), y desnutrición (Ye, Lee, & D'Ercole, 2000).

Por otro lado, estas hormonas parecen inducir proliferación de células progenitoras de neuronas en el hipocampo tras el daño cerebral isquémico (Dempsey et al., 2003). La repercusión funcional de estos efectos sobre el cerebro lesionado es todavía una incógnita, aunque algunos estudios con animales observan mejoras en funciones motoras, sensoriales, reflejas y vestibulomotoras (Liu et al., 2001). Estos hallazgos apuntan hacia un papel beneficioso de la GH e IGF-I sobre el cerebro lesionado, abriendo nuevas perspectivas terapéuticas.

ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

Es abundante la literatura que relaciona al eje somatotropo con el proceso de envejecimiento normal y acelerado (para una revisión más completa ver Carter & Sonntag, 2006). Las primeras evidencias provienen de la observación de un descenso en las concentraciones séricas de GH e IGF-I a medida que envejecemos. Además se observa que ciertas características de la producción y secreción normal de la GH van desapareciendo, por ejemplo, una pérdida progresiva de los picos nocturnos de secreción de GH. Igualmente el tratamiento substitutivo de GH mejora algunos signos y síntomas asociados al envejecimiento, ralentizando el declive de la masa magra del cuerpo, de la densidad ósea, del grosor de la piel, de la función inmunitaria, o de la función miocárdica (Lembo et al., 1996; Sonntag et al., 1999; Khan et al., 2001). Estos resultados apoyan la hipótesis que relaciona el déficit de las hormonas anabólicas con el desarrollo del fenotipo de envejecimiento, donde la GH e IGF-I desempeñarían un papel fundamental.

En relación con las funciones cognitivas, los estudios observacionales en personas mayores (> 65 años) encuentran correlaciones significativas entre los niveles de IGF-I en suero y la ejecución perceptivo-motora, velocidad de procesamiento de la información, e inteligencia fluida, todas ellas funciones psicológicas relacionadas con el declive cognitivo asociado a la edad (Aleman et al., 1999; Aleman et al., 2001). En estudios prospectivos, la concentración de IGF-I predice el declive cognitivo asociado a la edad, medido con la escala Mini-Mental State Examination (Kalmajn et al., 2000), y con la ejecución en pruebas específicas de memoria visual y verbal (Morley et al., 1997). Aunque esta relación no ha sido siempre observada (Papadakis et al., 1995). La investigación sobre los efectos terapéuticos del tratamiento substitutivo de GH e IGF-I en el declive cognitivo asociado a la edad necesita mayor aporte de evidencias.

Algunos estudios encuentran resultados positivos de la GH e IGF-I sobre las funciones de aprendizaje y memoria en la vejez (Thornton, Ingram, & Sonntag, 2000), incluso en estudios incluyendo un grupo control placebo (Papadakis et al., 1996). No obstante, otros estudios no encuentran este efecto en la función de memoria visual y verbal (Friedlander et al., 2001). Los estudios con animales son más prometedores al respecto. Por ejemplo, se ha observado que la administración intracerebrovascular de IGF-I mejora el desempeño en memoria de trabajo y memoria referencial (memoria visuo-espacial que es usada para recordar el origen o fuente de la recompensa), resultado al cual estuvo relacionado un aumento del metabolismo de la glucosa y de la

densidad de receptores NMDA en el hipocampo (Bennett et al., 1997).

A pesar del acúmulo de resultados que relacionan el déficit de hormonas somatotropas y el envejecimiento cerebral, han aparecido nuevos datos, por otro lado, que asocian el exceso de producción de GH con un envejecimiento prematuro del cerebro. Es importante señalar que prácticamente la totalidad de estos datos provienen de estudios con ratones transgénicos sobreexpresores de GH, por lo que la exposición a niveles altos de esta hormona ocurre desde el nacimiento. Entre los hallazgos que apoyan esta nueva relación destacamos la presencia de un aumento de la astrogliosis (incremento anormal del número de astrocitos) en ciertas regiones del SNC. También se ha encontrado alteraciones del ritmo normal de la producción de ciertos neurotransmisores, especialmente las catecolaminas (noradrenalina y dopamina) (Bartke, 2003). A nivel conductual, se ha observado que estos ratones presentan peores resultados en los tests que evalúan memoria y aprendizaje (Meliska et al., 1997).

En conclusión, la relación entre el eje somatotropo y el envejecimiento cerebral es de gran complejidad puesto que tanto el déficit como la sobreproducción de este eje provocan alteraciones fisiológicas y conductuales a nivel del SNC compatibles con un envejecimiento prematuro. Además, estos datos sugieren que las alteraciones en el eje somatotropo altera el SNC a diferentes niveles, especialmente en aquellos sistemas relacionados con las funciones de memoria y aprendizaje. La explicación de los mecanismos por los cuales las alteraciones en la producción de GH provocan estos déficits parece estar relacionados con los efectos directos de la hormona sobre sus

receptores cerebrales, numerosos en áreas límbicas y de la corteza cerebral, así como mecanismos indirectos en los que la GH altera la citoarquitectura y bioquímica cerebral. No obstante, es necesario un mayor número de estudios que investiguen esta relación, especialmente la planteada entre el exceso de GH y envejecimiento cerebral, donde escasean estudios con humanos así como estudios cuyos sujetos se vean expuestos a niveles suprafisiológicos de GH en la etapa adulta, como es el caso de la acromegalia.

FUNCIONAMIENTO COGNITIVO. MEMORIA

La presencia de GH e IGF-I en el cerebro, la localización de sus receptores GH-R e IGF-I-R en regiones cerebrales específicas y cruciales para el funcionamiento cognitivo, junto a sus efectos metabólicos, neurotróficos, promotores de la glía, y electrofisiológicos, apuntan hacia un papel importante del eje somatotropo en las funciones neurocognitivas. El estudio de la relación entre GH/IGF-I y cognición ha llamado la atención científica desde hace tiempo. Las investigaciones en esta línea han utilizado modelos animales y estudios clínicos en humanos con el fin de conocer cómo afectan estas hormonas en el funcionamiento cognitivo normal, qué funciones cognitivas son las afectadas, y si estos efectos pueden ser modificados vía experimental o terapéutica.

Pero la relación entre GH/IGF-I y cognición no es únicamente unidireccional, sino que distintos factores psicológicos pueden modular la secreción del eje somatotropo, como los observados por ejemplo en el estrés, depresión, o enanismo

psicosocial (para una revisión exhaustiva ver Brown et al., 1977). Tal triada psiconeuroendocrinológica ocurre teniendo como sustrato biológico la relación entre las hormonas y las regiones cerebrales encargadas de las funciones psicológicas. Además, ciertas regiones cerebrales como el hipocampo o la amígdala basolateral regulan la liberación de GH aumentando su nivel plasmático (Smith & Root, 1971). También la liberación de GH está regulada por la presencia de ciertos neurotransmisores, especialmente con la dopamina.

Uno de los primeros efectos de la GH sobre los sistemas cognitivos fue la observación de los trastornos de la memoria en pacientes adultos con déficit de GH. En un principio estos datos provenían de estudios que evaluaban la capacidad cognitiva con cuestionarios y otras medidas subjetivas (Burman & Deijen, 1998). No obstante, este tipo de pruebas subjetivas suelen presentar un índice alto de falsos positivos cuando se trata de alteraciones neuropsicológicas en pacientes endocrinológicos, puesto que la incidencia de trastornos psicopatológicos y fatiga en estos pacientes es alta y pueden influenciar los resultados. Más tarde, con pruebas neuropsicológicas objetivas, estos trastornos fueron de nuevo observados (Lijffijt et al., 2003; Van Dam et al., 2005).

Los estudios sobre las repercusiones cognitivas del déficit de GH varían considerablemente según la presencia o no de alteraciones cognitivas, las funciones afectadas, o la gravedad de los trastornos. Esta divergencia puede proceder de los distintos acercamientos científicos al problema de estudio, ya sea por divergencia en el diagnóstico (p. ej., déficit aislado de GH vs. déficit múltiple), diferente etiología, edad del inicio del déficit de GH (iniciado en la niñez o en la etapa adulta), la metodología del

estudio y método de comparación (estudios transversales comparándolo con grupo control sano, o comparándolo con datos estandarizados de la prueba), o los distintos métodos de evaluación neuropsicológica. Otro problema al que se enfrenta estos estudios es que suelen utilizar pruebas que provienen de la evaluación neuropsicológica del daño cerebral, por lo que puede presentar una baja sensibilidad a las alteraciones (de carácter leve) observadas en el déficit de GH (Rossi, 2005). Quizás esta sea la razón por la cual ciertos pacientes no presenten alteraciones neuropsicológicas medidas con pruebas estandarizadas aunque a nivel funcional sí se manifiesten (p. ej., algunos niños con déficit de GH idiopático presentan un CI normal pero tienen un peor rendimiento académico y dificultades en la resolución de problemas cotidianos [Stabler et al., 1994]).

En un intento de sistematizar los estudios sobre los efectos del déficit de GH sobre el funcionamiento cognitivo, Falleti et al. (2006) realizan un meta-análisis mostrando alteraciones en la atención, memoria, y funcionamiento ejecutivo. Además, según las magnitudes de los tamaños de efectos, estos déficits presentarían una gravedad leve-moderada. El tamaño de efecto más grande fue para atención, aunque este análisis incluyó un número escaso de estudios para considerarlo fiable. Sin embargo, los análisis de memoria y funciones ejecutivas incluyen un número lo suficientemente grande para considerarlo de garantías. Concretamente, el tamaño de efecto para las pruebas de memoria fue de -0,46 para las pruebas de memoria (28 tamaños de efectos) y de -0.64 para las pruebas de funciones ejecutivas (9 tamaños de efectos). Este estudio también señala una mejora significativa en estas funciones tras un tratamiento prolongado substitutivo de GH

(6-12 meses), significativamente mayor al producido por el efecto de la práctica. La relevancia de estos datos radica en señalar a dos dominios cognitivos, la memoria y las funciones ejecutivas, como funciones mayormente afectadas por el déficit hormonal. Además sugieren que estos déficits tengan un origen cerebral y que pueda ser recuperada con un adecuado balance hormonal, aunque esto no coincida con otras revisiones (Arwert et al., 2005).

Tanto el defecto como exceso de GH e IGF-I están asociados a alteraciones cognitivas observadas en algunas enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, se han encontrado niveles altos de IGF-I y GH en pacientes con la enfermedad de Huntington. Además estos niveles predicen el declive cognitivo asociado a la enfermedad (Saleh et al., 2009; Saleh et al., 2010; Aziz et al., 2010). Los niveles elevados de IGF-I hallados en estos pacientes pueden ser debidos a una resistencia, especialmente de la barrera hematoencefálica a IGF-I, o bien al papel de la *huntingtina* controlando la expresión de IGF-I (Pouladi et al., 2010). En la enfermedad de Alzheimer (EA) también se ha estudiado el posible papel del eje GH/IGF-I sobre las funciones cognitivas (Gasperi & Castellano, 2010). Ha sido observado consistentemente que el descenso en los niveles plasmáticos y cerebrales de GH e IGF-I es un factor de riesgo para la EA (Amaducci & Tesco, 1994; Arvat, Broglio, & Ghigo, 2000; Busiguina et al., 2000), y que la administración aguda y crónica de GH e IGF-I aumenta la evacuación de beta-amiloide, regulando sus transportadores como la albumina y la transtiretina en modelos animales de la EA con déficit de IGF-I (Carro et al., 2002). Además, la administración hipocámpica de GH mejora la memoria espacial de manera estable en estos modelos (Malek et al., 2009). Estos hallazgos han

señalado al eje somatotropo como relevante para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la EA (Torres-Alemán, 2008).

ACROMEGALIA Y FUNCIONES NEUROCOGNITIVAS

El interés científico sobre el efecto del exceso hormonal en el cerebro y su funcionamiento existe desde décadas. Se conocen los efectos deletéreo del exceso de cortisol presente en el síndrome de Cushing, especialmente sobre el hipocampo y las funciones de memoria (León-Carrión et al., 2009). Estos déficits parecen persistir incluso tras la extirpación del tumor (Forget, Lacroix, & Cohen, 2002). En el caso de la acromegalia, el acercamiento científico hacia el funcionamiento cognitivo es más reciente. No obstante, existen descripciones clínicas del estado cognitivo de estos pacientes desde hace varias décadas. Los doctores Von Luschan y Lissauer describieron la inteligencia de un paciente con acromegalia, Fedor Machnow (1880, Kustiaki/Witebsk, Rusia—1920, Estados Unidos), como normal (cít. en de Herder, 2009). Con una metodología psicométrica, Richert et al. (1987) encuentran índices de inteligencia normal en pacientes con acromegalia activa antes de la cirugía.

En la última década se ha incrementado el interés por parte de las distintas disciplinas de la neurociencias y la endocrinología sobre el efecto del exceso de GH sobre el cerebro, y la acromegalia representa un excelente modelo humano para estudiarlo. Los estudios con metodología neurofisiológica y neuropsicológica han revelado que los pacientes con acromegalia presentan alteraciones cognitivas y neurofisiológicas que podrían estar relacionadas con la exposición endógena a niveles altos de

GH. Tanriverdi et al. (2009) describen, usando potenciales evocados cognitivos, un decremento de la amplitud del potencial P300 en el paradigma *oddball* en pacientes con acromegalia activa. Este hallazgo correlacionó negativamente con los niveles de GH. De manera interesante este estudio incluye una muestra de pacientes con déficit de GH cuya amplitud del potencial fue significativamente mayor que la del grupo de pacientes acromegálicos.

Los estudios con resonancia magnética señalan alteraciones neuroanatómicas en los pacientes con acromegalia. En estos estudios, los análisis volumétricos señalan un aumento del volumen cerebral global, de la sustancia gris y blanca, a expensas de los compartimentos ventriculares (Sievers et al., 2009a). También se observa un incremento de lesiones en la sustancia blanca que podría corresponder con lesiones vasculares asociadas a las complicaciones vasculares y metabólicas de la enfermedad. Recientemente, se ha descrito que los pacientes con acromegalia presentan un aumento del volumen de la formación hipocámpica, bilateralmente, aunque este hallazgo correlaciona débilmente con la ejecución cognitiva (Sievers et al., 2011).

En un estudio con pacientes curados de larga duración (13 ± 1 años), Tiemensman et al. (2011) encuentran mayor prevalencia de síntomas psiquiátricos y trastornos de la personalidad, así como la presencia de déficit cognitivos comparado con una muestra control sana. Estos resultados sugieren que las complicaciones neurocognitivas de la acromegalia pueden llegar a ser irreversibles. No obstante, en este trabajo no se llevó a cabo un estudio de la función cerebral. Además, la inclusión de pacientes con radioterapia o pacientes con déficit de GH puede haber

sobrestimado la prevalencia de complicaciones neuropsiquiátricas y cognitivas.

II

OBJETIVOS

El estudio de las complicaciones cerebrales en la acromegalia resulta atractivo por una doble vertiente. Desde un punto de vista endocrino, este estudio permite un mayor conocimiento del impacto en otros tejidos periféricos poco investigados de la hipersecreción de GH e IGF-I. También aporta un mayor conocimiento de la clínica de la enfermedad. Desde un punto de vista neurocientífico, la acromegalia representa un excelente modelo humano para el estudio del papel endocrino de la hormona del crecimiento en el cerebro. La información obtenida de este estudio es importante por la complejidad que pueda ejercer como factor de crecimiento y regulador del metabolismo cerebral. Además, el estudio de su efecto sobre ciertas regiones específicas del cerebro (e. g. el hipocampo y estructuras adyacentes) resulta interesante como posible vía de intervención farmacológica para el tratamiento de distintas enfermedades neurológicas.

Los **objetivos generales** que pretendemos abordar en este trabajo son: i) obtener un perfil neuropsicológico y neurofisiológico del paciente con acromegalia, de cara a identificar posibles alteraciones del sistema nervioso central; ii) e identificar distintos perfiles en función del estado de la enfermedad (pacientes curados y no curados).

Este estudio tiene los siguientes **objetivos específicos**:

1. Evaluar la integridad de las funciones cognitivas superiores en pacientes con acromegalia, con especial atención a las funciones de memoria y funcionamiento ejecutivo.
2. Identificar y localizar posibles alteraciones neurofisiológicas que puedan estar relacionadas con la hipersecreción de GH e IGF-I.
3. Estudiar el impacto de la enfermedad sobre otras dimensiones, como el bienestar psicológico y físico.
4. Valorar el impacto del tratamiento quirúrgico y médico destinado al control de la hipersecreción de GH sobre el funcionamiento neurocognitivo.

III

MÉTODOS

Para cumplir con nuestros objetivos se estudiaron tres muestras de pacientes con acromegalia. En un primer estudio se evaluaron pacientes con la enfermedad activa sin tratar (**grupo *de novo***). En un segundo estudio, nos centramos en pacientes tratados con éxito, ya sea mediante neurocirugía (**grupo curados**) o bien pacientes cuya enfermedad no fue resuelta en un principio mediante neurocirugía pero el tratamiento posterior con ASs consiguió controlar la hipersecreción de GH (**grupo controlados**). Los resultados cognitivos, emocionales y neurofisiológicos fueron comparados con los obtenidos en una muestra de sujetos sanos emparejados con los pacientes acromegálicos en edad, sexo y nivel educativo (**grupo sanos**).

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Virgen del Rocío. El propósito del estudio fue cuidadosamente explicado a todos los participantes, y en el caso de que lo solicitaran, a sus acompañantes. Todos los participantes dieron fe en un consentimiento informado de que participaban de manera voluntaria en los estudios. Todos los pacientes recibieron copia del consentimiento informado.

Todos los procedimientos de selección y evaluación han sido aplicados de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki(<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>). Todos los procedimientos médicos que se describen forman parte de la práctica clínica rutinaria en el manejo de la acromegalia y son aplicados siempre bajo prescripción y supervisión médica especializada.

PARTICIPANTES

Estudio primero (enfermedad activa sin tratar)

Para el primer estudio se contó con un total de 17 pacientes con acromegalia de reciente diagnóstico. El periodo de reclutamiento transcurrió desde marzo de 2008 a julio de 2009 (inclusive) y se llevó a cabo en cuatro Hospitales Universitarios localizados en Andalucía (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Hospital Universitario San Cecilio de Granada, Hospital Reina Sofía de Córdoba, y Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga). La sospecha de la existencia de acromegalia en estos pacientes se basó en la presencia de las características típicas de la acromegalia: agrandamiento de las partes acras, deformación de rasgos faciales, macroglosia, prognatismo, diátesis dentaria, dolores osteoarticulares, voz ronca, piel engrosada, cefaleas diabetes, o hipertensión arterial. En mujeres ciclos menstruales irregulares y galactorrea, en los hombres impotencia sexual, y en ambos sexos disminución de la libido. El diagnóstico se confirmó por una incapacidad de reducir los niveles plasmáticos de GH por debajo de 1 mg/ml durante el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con 75 g. Los niveles medianos (percentiles 75-25) de GH

e IGF-I fueron respectivamente 9,3 ng/ml (22,07–5,32) y 747,5 ng/ml (1226,7–640). En todos los pacientes los niveles de IGF-I estuvieron 3 DT por encima de su rango normal por edad [mediana (percentiles) = 10 (13,5-7,65)]. Una vez establecido el diagnóstico, se realizó un examen completo de la función hipofisaria para evaluar la presencia de hipopituitarismo [T_4 sérico, TSH, 0900-h cortisol, prolactina (PRL), LH, FSH, testosterona, o estradiol]. La tabla 3.1. muestra las principales características de estos pacientes.

Además, los pacientes se seleccionaron en base a la ausencia de enfermedad psiquiátrica mayor (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno afectivo unipolar o bipolar) o ausencia de historia de enfermedad neurológica. En nuestra población, no se excluyeron pacientes por causa psiquiátrica. Un paciente de 72 años fue excluido del estudio tras obtener una puntuación en el Examen Mini-Mental por debajo de 24, sugiriendo trastorno cognitivo leve (Crum, et al., 1993). Finalmente, 16 pacientes (grupo *de novo*) [12 mujeres, 4 hombres; edad mediana, 36 años (rango, 24-59)] dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Los pacientes con hipofunción tiroidea o adrenal recibían tratamiento hormonal sustitutivo¹. Ningún paciente había recibido tratamiento con análogos de somatostatina o tratamiento con agonista de la dopamina antes del estudio. El día del estudio se registró en cada paciente el peso y altura, y se obtuvieron

¹ Los pacientes con déficit de TSH (n = 2) estaban substituidos con L-thyroxine (rango 75-150 mg/día). Los pacientes con déficit de ACTH (n = 3) se trataron con hidrocortisona (rango 15-30 mg/día).

muestras de sangre para recuento sanguíneo y análisis bioquímico estándar. Además se realizó una evaluación de los parámetros hormonales en ayuno (entre las 0800 y 0900 h). Se evaluaron de nuevo los niveles de PRL, dado que la hiperprolactinemia estuvo presente en tres pacientes, y puede causar por sí sola trastornos en las funciones de atención y memoria (Werner, 2006).

El grupo control (grupo sanos) se compuso de 16 sujetos diestros emparejados en edad, sexo y nivel educativo al grupo *de novo*. Los criterios de inclusión para este grupo fueron ausencia de enfermedad sistémica actual, historia de enfermedad endocrinológica, o abuso actual o pasado de drogas. Estos sujetos fueron entrevistados para descartar alteración neurológica o trastorno psiquiátrico mayor. No se efectuaron evaluaciones analíticas en estos sujetos. Estos sujetos fueron emparejados uno a uno por sexo y nivel educativo a los pacientes del grupo *de novo*. Para el emparejamiento de la variable edad se permitió una diferencia de ± 2 años, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos en edad ($P = 0,98$; media de edad del grupo *de novo* = 38,50; media de edad del grupo sano = 38,92).

Tabla 3.1. Datos demográficos y clínicos de la muestra de pacientes acromegálicos del primer estudio

Paciente No.	Sexo	Edad (años)	Años de educación	Nivel GH (ng/ml)	Nivel IGF-I (ng/ml)	IGF-I (D.T.)	Prolactina (ng/mL)	Comorbilidades/tratamiento, Dosis	Tamaño del tumor
1	hombre	51	>16	17,90	795	11,9	19,07	Miocardiopatía (Infarto de miocardio, stents en arterias coronarias)/aspirin 150, mg/daily. Hiperlipemia/simvastatina 20 mg/día. Hipertensión/carvedilol 37,5 mg/día, y losartan 50 PO qd).	Microadenoma (8 mm)
2	mujer	29	12	10,50	1925	26,7	50,99	No/no	Microadenoma (5 mm)
3	mujer	36	14	14,00	804	10,9	61,08	No/no	Macroadenoma (20 mm) con invasión en seno cavernoso y esfenoidal
4	hombre	25	>16	36,9	1315	170	123,73	No/no	Macroadenoma no invasivo (30 mm)
5	mujer	30	8	6,34	663	7,8	69,93	No/no	Macroadenoma no invasivo (25 mm)
6	mujer	37	10	4,20	612	7,6	4,99	Hipertensión/losartan 50 mg PO qd)	Macroadenoma no invasivo (15 mm)

Tabla 3.1. Datos demográficos y clínicos de la muestra de pacientes acromegálicos del primer estudio (Continúa).

Paciente No.	Sexo	Edad (años)	Años de educación	Nivel GH (ng/ml)	Nivel IGF-I (ng/ml)	IGF-I (D.T.)	Prolactina (ng/mL)	Comorbilidades/tratamiento, Dosis	Tamaño del tumor
7	mujer	59	7	7,30	645	9,6	11,90	Hipertensión/enalapril, 5 mg bid PO. Hipopituitarismo/hidrocortisona, 20 mg PO bid, y L-T4, 75 µg PO qd) Apnea del sueño/présión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Hiperlipemia/pravastatina 20 mg PO qd.	Macroadenoma no invasivo (15 mm)
8	mujer	24	7	6,83	639	5,6	18,88	No/no	Macroadenoma (18 mm) con invasión en seno cavernoso
9	mujer	36	8	5,00	567	6,8	n,a,	No/no	Macroadenoma no invasivo (18 mm)
10	mujer	57	7	30,10	1438	24,8	5,33	Hipertensión/enalapril, 5 mg PO bid.	Macroadenoma no invasivo (28 mm)
11	hombre	37	>16	22,60	962	13,6	24,40	Apnea del sueño/CPAP.	Macroadenoma no invasivo (15 mm)
12	hombre	32	8	20,50	790	9,9	16,38	Hipopituitarismo/hidrocortisona, 20 mg PO bid; y L-T4 75 µg PO qd	Macroadenoma (30 mm) extensión supraselar

TABLA 3.1. Datos demográficos y clínicos de la muestra de pacientes acromegálicos del primer estudio (Continúa).

Paciente No.	Sexo	Edad (años)	Años de educación	Nivel GH (ng/ml)	Nivel IGF-I (ng/ml)	IGF-I (D.T.)	Prolactina (ng/mL)	Comorbilidades/tratamiento, Dosis	Tamaño del tumor
13	mujer	35	7	10,60	818	11,1	21,78	Síndrome del tunel carpiano y bocio difuso eutiroideo	Macroadenoma (20mm) con extensión supraselar
14	mujer	56	14	4,14	414	5,2	5,47	Diabetes méllitus tipo 2/metformin, 850 PO tid; y Lantus, 30 U/d sc. Hipertension/enalapril, 5 mg bid PO. apnea del sueño/CPAP. Hipopituitarismo/L-T4, 100 µg/d PO. Hiperlipemia/sinvastatine, 20 mg/d PO.	Macroadenoma no invasivo (21 mm)
15	mujer	45	7	17,90	871	13,2	28,12	Diabetes méllitus tipo 2/NovoMix 30/70 U/d sc y Lantus 30 U/d. Hipertension/losartan, 50 mg bid PO. Apnea del sueño/CPAP. Hipopituitarismo/ L-T4, 100 µg PO. Hiperlipemia/atorvastatina, 80 mg/d PO. Síndrome del túnel carpiano. Hemianopsia bilateral.	Macroadenoma (43 mm) con extensión supraselar
16	mujer	27	8	7,89	726	7,9	82,11	No/no	Macroadenoma (25 mm) con extensión supraselar

Estudio Segundo (enfermedad curada y enfermedad controlada con fármacos)

Para el segundo estudio se consultaron tres bases de datos de pacientes diagnosticado de acromegalia pertenecientes a tres hospitales andaluces (n = 122 pacientes). Estos pacientes habían sido diagnosticados entre los años 1990 y 2009. En todos los pacientes la acromegalia se había diagnosticado por la presencia de los signos clínicos relevante, IGF-I por encima del rango específico de normalidad, y por una incapacidad en la reducción de los niveles de GH por debajo de 1 microg/l durante el TTOG. Se seleccionaron todos los pacientes con criterios de "acromegalia controlada", siguiendo el último consenso (Giustina et al., 2010), tras terapia con ASs (n = 33). De esta muestra, sólo seleccionamos los pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 65 años, con las capacidades sensoriales conservadas, y con una duración del control bioquímico con ASs de al menos 12 meses. Además se excluyeron los casos con antecedentes de síndrome psiquiátrico mayor o antecedentes neurológicos, historia de radioterapia en hipófisis, hipopituitarismo no tratado, diabetes mellítus activa o hipertensión no controlada.

Tras esta selección, 25 pacientes con dichos criterios, fueron invitados mediante llamada telefónica para participar en un estudio de evaluación cognitiva y neurofisiológica. Para facilitar la asistencia del pacientes, se les propuso una cita para el mismo día de la administración de una nueva dosis de ASs. Ocho pacientes prefirieron no participar (cuatro pacientes indicaron imposibilidad de faltar más tiempo al trabajo y otros cuatros no indicaron un motivo concreto). Dos pacientes no finalizaron el estudio completo.

De la misma base de datos, se seleccionaron a pacientes siguiendo dos perfiles de grupo. En un grupo se incluyeron a 15 pacientes curados tras la cirugía tumoral en base al último consenso (nadir de GH por debajo de 0.4 mg/l tras TTOG de 75 g, y niveles de IGF-I dentro de la normalidad ajustada por edad), al menos durante 6 meses consecutivos tras la cirugía (grupo *curados*). Estos pacientes eran seguidos de manera ambulatoria por especialista en endocrinología en los hospitales consultados.

En un segundo grupo, se incluyeron 15 pacientes con acromegalia no tratada de reciente diagnóstico (grupo *de novo*). Tanto los pacientes *de novo* como *curados* estaban emparejados en edad, sexo y nivel educativo al grupo con control con ASs de la acromegalia (desde ahora grupo *controlado*). Además, en estos dos nuevos grupos se aplicaron los mismos criterios de exclusión del grupo controlado. Para el emparejamiento por edad, se permitió una diferencia de edad de ± 5 años. Los datos de cuatro pacientes *de novo* de este estudio provienen del estudio primero de la presente tesis.

Se tomaron medidas antropométricas y se extrajeron muestras en ayunas de sangre para un análisis bioquímico estándar y recogida de parámetros hormonales (GH, IGF-I, PRL, LH, FSH, T4 en suero, TSH, 0900-h cortisol, testosterona o estradiol). Ambas recogidas se realizaron entre las 0800 y 0900 h.

Por último, se incluyó un nuevo grupo de 15 sujetos sanos emparejados demográficamente a los pacientes *controlados*, que no presentaban antecedentes endocrinológicos, trastornos neurológicos o historia de abuso de drogas. La edad no difirió entre los grupos ($P = 0,821$). Los sujetos sanos se seleccionaron

de una muestra mayor de sujetos que participaban como grupo control en un estudio sobre quejas de memoria en enfermedades neuroendocrinológicas. Ninguno de estos sujetos habían sido evaluados previamente con los tests y pruebas usados en el estudio presente.

EXAMEN HORMONAL

Las concentraciones séricas de GH se midieron usando un análisis fluoroinmunométrico (Wallac, Turku, Finlandia), específico para la medición de la proteína de GH de 22 kDA, calibrado según la referencia de preparación OMS 80/85 (límite de detección 0.01 mg/l). Esta técnica tiene unos coeficientes de variación (CVs) intra-análisis para la GH en el rango entre 2,6 y 17 ng/ml de 5,0 a 5,6%. Los CVs inter-análisis para esto niveles son de 5,0 y 8,5%. A partir del 2010, las concentraciones de GH se midieron usando un análisis inmunométrico quimioluminiscente (Siemens, Los Angeles CA, USA) específico para la proteína GH de 22 kDA, calibrado según la referencia WHO NIBSC 98/574 (límite de detección 0.01). Esta técnica tiene unos CVs intra-análisis para el rango entre 2,6 y 17 ng/ml de 3,5 a 6,5%. Los CVs inter-análisis para esto niveles son de 6,5 y 6,6%.

Los niveles de IGF-I se midieron con un kit comercial de análisis inmunoradiométrico tras la extracción ácido/etanol (Immunotech SA, Marseilles, Francia), con un CV inter-análisis de 3,5 (a un nivel de IGF-I de 77 ng/ml) a 6,8% (a un nivel de IGF-I de 1358 ng/ml). El CV intra-análisis fue de 5,0 y 8,0% respectivamente. Desde el 2010 en adelante, la concentración de IGF-I sérica se realizó mediante una técnica de enzima marcada

inmunométrica (Siemens, Los Angeles CA, USA). El CV intra-análisis fue de 5,0% y el 7,5% a niveles plasmáticos medios de 8 y 75 nmol/l, respectivamente. Los niveles e IGF-I se expresaron en puntuaciones estándares, usando las medidas de IGF-I de 405 individuos sanos (Granada et al., 2008).

El funcionamiento del resto de ejes hipofisarios fueron evaluados de acuerdo a los métodos descritos la Tabla 3.2.

Tabla 3.2. Métodos analíticos de medición de la función hipofisaria

Hormona	Método analítico (modelo)	Coefficientes de variación (%)
Prolactina	ECLIA (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, Suiza)	Intra-ensayo: 0,8 -1,7 Total: 1,4 - 2 (a niveles de prolactina de 7,6 a 210 ng/ml).
Testosterona libre	RIA (FTestosterone RIACT kit, BIOCODE, Lieja, Bélgica)	Intra-ensayo: 5,3-3,8 (a niveles de 40 a 142 nmol/l)
Estradiol	ECLIA (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, Suiza)	Intra-ensayo: 1,4- 3,3 Total: 2,2-4,7 (a niveles de estradiol entre 120 y 13633 pmol/l)
ACTH	ECLIA (Immulite 2000, Siemens, Germany)	Intra-ensayo: 3,1-9,6 Inter-ensayo: 5,1-9,2% (a niveles de ACTH de 2,3 a 1121 pg/mL)
Cortisol	ECLIA (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, Switzerland)	Intra-ensayo: 1,1-1,7 Total: 1,4-2,8 (a niveles de 4,69 a 31,40 microg/l)
LH	ECLIA (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, Suiza)	Intra-ensayo: 0,6-1,2 Total: 1,6 a 2,2 (a niveles de LH de 5,81 a 164 IU/l).
FSH	ECLIA (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, Suiza)	Intra-ensayo: 1,3-2,8 Total: 3,6-4,5 (a niveles de FSH de 5,30 a 229 IU/l).
T ₄ libre	ECLIA (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, Suiza)	Intra-ensayo: 1,4-2% Total: 2,6-4,8 (A niveles de T ₄ libre de 9,1 a 42,7 pmol/L).
TSH	ECLIA (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, Suiza)	Intra-ensayo: 1,2-3 Total: 3,2-7,2% (a niveles TSH entre 0.003 y 9.37 μ IU/mL)

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CEREBRAL: ELECTROENCEFALOGRAMA CUANTIFICADO Y BÚSQUEDA DE FUENTES CORTICALES CON LORETA

La figura 2 resume el procedimiento seguido para la adquisición, procesado y análisis del electroencefalograma (EEG). Se obtuvieron registros de EEG con un sistema de adquisición digital (Truscan 32; Deymed Diagnostic, Payette, ID, EEUU). Los registros se llevaron a cabo en condiciones de luz tenue, aislada de ruido y temperatura constante a 23^o C. Antes de la colocación de los electrodos, se aplicó NuPrep® para limpiar la superficie de la frente y de los lóbulos de las orejas. El registro incluía un montaje de 32 canales (referenciado a los mastoides, ancho de banda: 0,1-100 Hz, frecuencia de muestreo = 256 Hz), con una colocación de electrodos siguiendo el sistema 10-10 (Jurcak et al., 2007). Cada electrodo (Electro-Cap International Inc, Eaton, OH, EEUU) fue rellenado con Electro-Gel™ usando una aguja de punta roma. La impedancia se mantuvo por debajo de 10 kW.

Los registros de EEG se realizaron en reposo durante 3 minutos, permaneciendo los sujetos con los ojos cerrados durante todo el registro con el fin de evaluar la máxima amplitud del ritmo alfa (8-12 Hz). Todos los registro fueron realizado entre las 0900 y 1000.

Para eliminar los artefactos visibles en el EEG presentes en más de un 80% de la duración del registro (número de segundos sin artefactos deseado = 36 s), se diseñó un método de corrección basado en el análisis de componentes independientes (*Independent Component Analysis* o ICA). Este procedimiento consiste en separar de manera estadística componentes

principales que aglutinen información constante (en amplitud y frecuencia) en el tiempo. Tal procedimiento arroja 32 componentes “con ruido” y “sin ruido” lo que permite identificar fácilmente los artefactos y diferenciarlos de la señal fisiológica. Este método ha mostrado su efectividad en la eliminación de artefactos de señales (Iriarte et al., 2003; León-Carrión et al., 2008). Su implementación fue en Matlab 2009a (MathWorks, Natick, MA, EEUU), usando secuencias de comandos de EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004; disponible en <http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/index.htm>) y propios. Se seleccionaron un máximo de dos componentes ICA para su posterior eliminación del registro original. Fue necesario este procedimiento en 4 registros en el primer estudio y 6 en el segundo.

Los registros crudos fueron procesados y filtrados *offline* usando EEGLAB. Posteriormente fueron segmentaron en épocas consecutivas de 2 segundos libres de artefactos (ventana de solapamiento entre épocas = 75%) y corregidos de tendencia lineal. Para comprobar la consistencia interna de la segmentación, se procedió con un análisis de fiabilidad para dos mitades y un análisis test-retest. Solamente se analizaron los registros con ambos índices de fiabilidad por encima del 90%.

A continuación se realizó un análisis cuantitativo del espectro de frecuencias del EEG (1-40 Hz, resolución de 1 Hz) en la señal libre de artefactos usando el algoritmo de la Transformada Rápida de Fourier, la cual permite calcular la Transformada de Fourier Discreta y su inversa. Finalmente los espectros de frecuencias fueron agrupados por electrodos obteniendo datos

frontales (electrodos frontopolares y frontales), centro-temporales y parieto-occipitales.

Para la localización en la corteza cerebral de las diferencias en la actividad neurofisiológica utilizamos la solución de LORETA (siglas para *Low-Resolution Electromagnetic Tomography*). LORETA es una técnica de modelado de neuroimagen perteneciente a la familia de los procedimientos de solución inversa y tiene como uso la reconstrucción de fuentes EEG en distribuciones tridimensionales (Pascual-Marqui, Michel, & Lehmann, 1994; Pascual-Marqui et al., 2002). Esta técnica calcula soluciones lineales tridimensionales para el problema inverso del EEG con un modelo de tres capas esféricas que incluyen el cuero cabelludo, el cráneo y los compartimentos del cerebro. El cerebro está restringido a la corteza gris e hipocampo de un modelo registrado con el atlas de probabilidades Talairach y digitalizado por el Centro de Neuroimagen del Instituto Neurológico de Montreal (Talairach & Tournoux, 1988). Este compartimento contiene 2394 voxels (7 mm de resolución) de igual corriente de dipolo y su resolución espacial se sitúa en torno 1-2 cm.

Los valores LORETA se obtuvieron de las siguientes bandas, delta (1-3 Hz), theta (4 -7 Hz), alfa (8 -12 Hz), beta 1 (13-18 Hz), beta 2 (19 -21 Hz), beta 3 (22-30 Hz), and gamma (31- 40 Hz). Para cada comparación se realizaron dos análisis, uno voxel por voxel y otro seleccionando dos áreas de interés, la corteza prefrontal (áreas de Brodmann #8 de 11 y #44 a la 47) (Fuster, 2008) y la corteza medial temporal (áreas de Brodmann #27, 28, 34 a la 36, incluyendo el giro fusiforme) (Squire, Stark, & Clark, 2004).

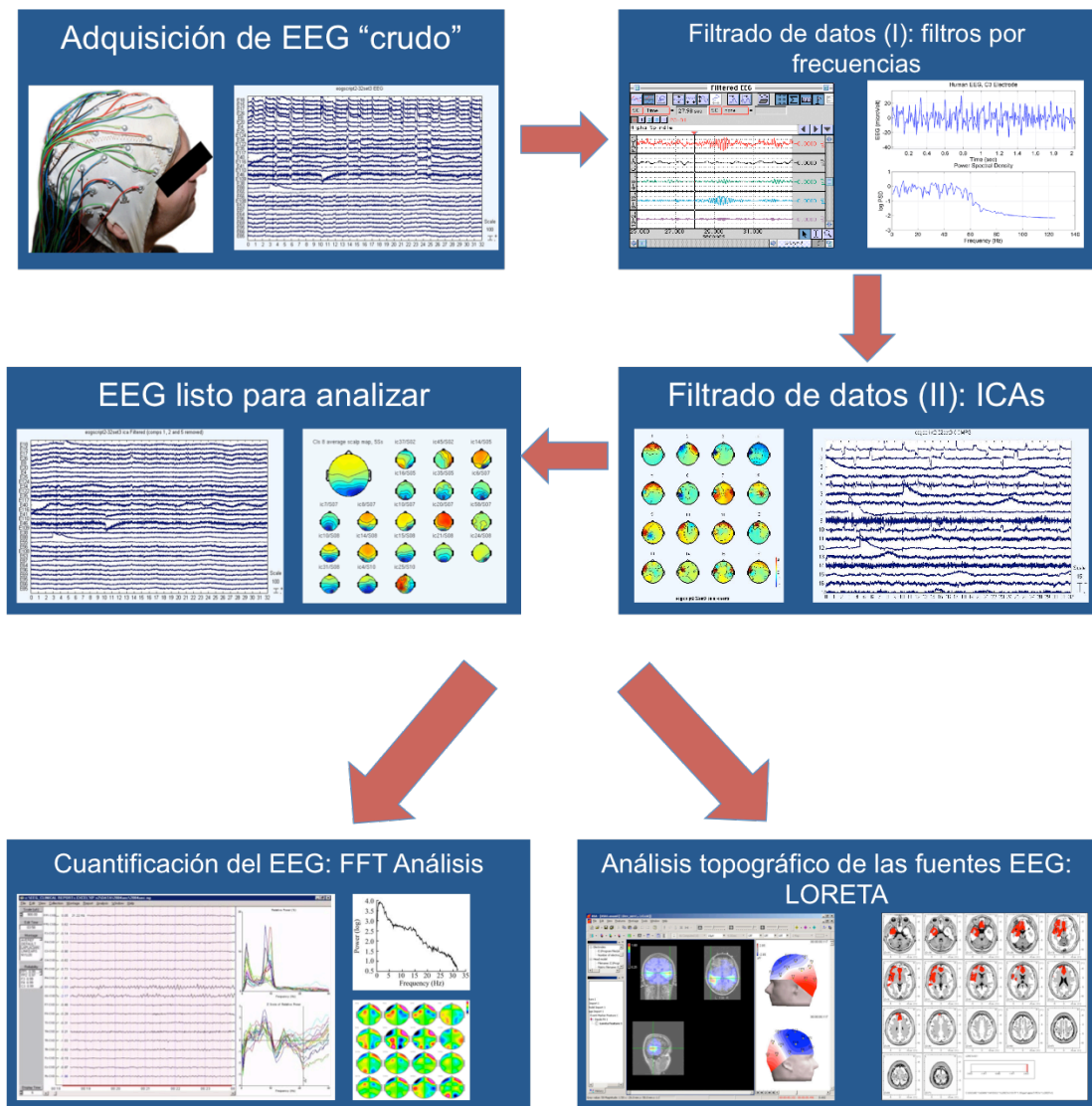


Figura 3.1. Protocolo de análisis cuantitativo del EEG. El registro (3 minutos, ojos cerrados) se obtiene de un montaje de 32 canales referenciados a los mastoides. El registro es filtrado luego con filtros pasa bajo y pasa alto. Para los artefactos continuos (p. ej. EKG, ruido de electrodo), y cuando fuese necesario, se procedió a un análisis de componentes independientes ICA. Tras la eliminación de los componentes que aglutinan los artefactos, se realiza un análisis cuantitativo de las ondas del EEG que consiste en un análisis del espectro de frecuencia, de 0,5 Hz a 40 Hz. Para la reducción de parámetros, se agrupan los electrodos por localización (frontal, centro-temporal, y parieto-occipital), así como por bandas de frecuencias de interés (delta, theta, alfa, beta 1, beta 2, beta 3, y gamma). Por último, sobre el EEG libre de artefactos se realiza el análisis de localización de fuentes según el modelo LORETA.

EVALUACIÓN COGNITIVA

Todos los grupos se evaluaron con una batería de tests y pruebas estandarizadas de uso común en la evaluación neuropsicológica. A resaltar, los tests y pruebas fueron seleccionados de acuerdo a la alta sensibilidad mostrada para detectar alteraciones cognitivas de base orgánica. Los tests y pruebas se clasificaron según las funciones cognitivas que evalúan, de acuerdo a Lezak (1995): atención, funciones ejecutivas, memoria a corto y largo plazo (verbal y visual), habilidades visuoestructurales, y habilidades verbales (fluidez verbal) (tabla 3.3).

Los procesos de atención básicos, atención focalizada y atención sostenida, se evaluaron usando una versión computarizada de la tarea de cancelación de letras, incluida en la Batería Neuropsicológica Sevilla (León-Carrión, 2010; disponible en <http://www.neurobirds.com/>). Esta versión se compone de dos pruebas, Atención Simple y Atención Condicionada, de 5 minutos cada una, en la cual el sujeto ha de presionar la tecla 'espacio' cuando aparezca la letra 'O' en la pantalla. Los estímulos son letras que se presentan secuencialmente de manera aleatoria a una frecuencia de una letra cada 1,5 segundos. En la prueba de Atención condicionada, al sujeto se le instruye para que pulse la letra 'O' siempre y cuando aparezca precedida por la letra 'X'. Para estas tareas se recogieron los porcentajes de aciertos, omisiones y tiempos de reacción.

Tabla 3.3. Tareas y tests neuropsicológicos usados para la evaluación de los pacientes con acromegalia y sujetos sanos controles. Se presentan los principales dominios cognitivos y habilidades específicas evaluadas, tal y como se detalla en Lezak (1995). Se proporcionan referencias sobre la validez de las pruebas en la evaluación cognitiva del daño cerebral leve.

Tarea/test	Principal dominio cognitivo evaluado	Habilidades cognitivas específicas	Referencia
Test de cancelación simple de letras	Atención	Vigilancia, atención sostenida	León-Carrión, et al. (1996)
Test de cancelación condicionada de letras	Atención	Vigilancia, atención sostenida, atención selectiva	Shum et al. (1990)
Trail Making Test (Parte A)	Atención	Búsqueda de estímulos por "escáner" visual	Spreeen & Benton (1965)
Trail Making Test (Parte B)	Funcionamiento ejecutivo	Atención ejecutiva, flexibilidad cognitiva	Lange et al. (2005)
Test de Stroop	Funcionamiento ejecutivo	Control cognitivo, inhibición por interferencia	Stuss et al. (1985)
Torre de Hanoi-Sevilla	Funcionamiento ejecutivo	Habilidades de planificación de comportamientos dirigidos a metas, aprendizaje por <i>feedback</i>	Black (1986)
Test de dígitos (orden directo) ¹	Memoria a corto plazo verbal	Capacidad de memoria a corto plazo, control cognitivo	Goel & Grafman (1995)
Test de dígitos (orden inverso) ¹	Memoria a corto plazo verbal	Memoria de trabajo, control cognitivo	Leininger et al. (1990)
Test de las palabras de Luria-Revisado (condición de aprendizaje)	Memoria a corto plazo verbal y aprendizaje	Memoria de trabajo, tasa de aprendizaje	Altepeter et al. (1990)
Test de las palabras de Luria-Revisado (condición de recuerdo demorado)	Memoria a largo plazo (declarativa)	Consolidación de nueva información y memoria anterógrada	
Test de la Figura Compleja (Copia)	Construcción	Funcionamiento visuoespacial, habilidades visuoespaciales (dibujo)	Ashton et al. (2005)
Test de la Figura Compleja (Memoria)	Memoria visual	Recuerdo de información visual	
FAS-COWA	Habilidades verbales	Fluidez verbal, habilides fonéticas y semánticas	Iverson et al. (1999)

La velocidad psicomotora y las habilidades de exploración visual se evaluaron con el Trail Making Test (parte A). En este test el sujeto ha de unir mediante el trazo las letras del abecedario en orden en el menor tiempo posible. Se registró la duración de la ejecución completa y el número de errores.

Para las funciones ejecutivas se utilizaron tres tests. El Trail Making Test (parte B) se incluyó para medir flexibilidad cognitiva y seguimiento visuoconceptual. Este test es homólogo a su parte A a excepción de que el sujeto ha de unir de manera alterna secuencias de letras con secuencias de números (1-A-2-B-3, etc.). El test de Stroop de palabra-color se usó para evaluar la capacidad de inhibición conductual. La versión utilizada fue la versión computarizada de la Batería Neuropsicológica Sevilla, en la cual se evalúan tiempos de reacción y errores cuando el sujeto ha de inhibir la respuesta de lectura de una palabra frecuente referente a un color (p. ej. AZUL) en virtud del reconocimiento de los colores en los que está escrita la misma, cuando ambos son incongruentes (p. ej., la palabra AZUL escrita en rojo).

La Torre de Hanoi-Sevilla, una tarea informatizada de resolución de problemas complejos, se usó para evaluar habilidades de planificación, emisión de conductas dirigidas a metas, y aprendizaje continuo de los errores. En esta tarea al sujeto se le presenta en la pantalla del ordenador un tablero con tres barras numeradas (1, 2, y 3). En la barra 1 hay una figura en forma de torre formada por discos de tamaño decreciente y se le pide al sujeto que desplace los discos formando la misma figura, con el mismo orden de los discos, en la barra 3. Para ello, el sujeto sólo podrá mover un disco a la vez y podrá desplazar los discos por todas las barras para alcanzar el objetivo. Además, la prueba se

programó para que no permitiese el movimiento de un disco sobre otro de mayor tamaño. Los sujetos desconocieron esta instrucción y se les avisó mediante un mensaje de error cuando lo cometían. Para esta prueba se contabilizaron tiempos totales en la ejecución, movimientos correctos y errores.

Las habilidades visuoconstructivas se evaluaron con la condición de copia del Test de la Figura Compleja. En esta condición los sujetos han de copiar una figura compleja compuesta de elementos geométricos (ver figura 3.2.) en el menor tiempo posible. En este test se contabilizaron los tiempos totales para su ejecución, la calidad de la copia y el número de detalles reproducidos correctos (estos dos últimos mediante un sistema estandarizado de corrección) (Rey, 2004).

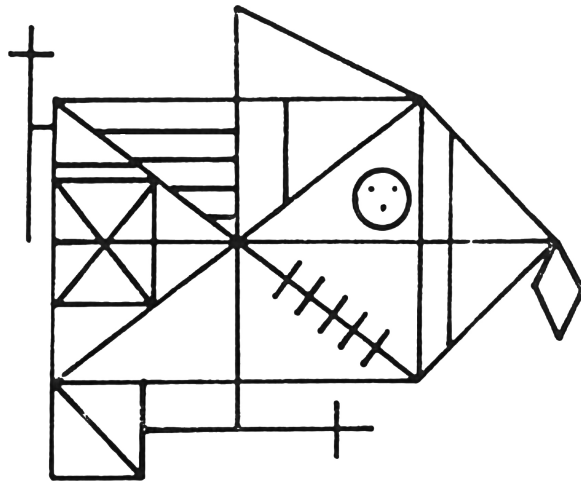


Figura 3.2. Plantilla del Test de la Figura Compleja

Para la evaluación de la memoria se utilizó una batería de tests que medían memoria a corto plazo, aprendizaje y capacidad de evocación a largo plazo, tanto para material verbal como visual. Para la evaluación de la aprendizaje y memoria a corto plazo verbal, se usó la condición inmediata del Test de Memoria de Luria-Revisado (LMW-R). En este test al sujeto se le presenta una lista de 10 palabras no relacionadas entre sí, la cuales son leídas (a una frecuencia de una por segundo) en voz alta por el evaluador. El sujeto ha de repetir en voz alta el mayor número posible de palabras tras ser leída. La prueba finaliza tras 10 ensayos. La palabras de la lista son Casa-Bosque-Gato-Noche-Mesa-Aguja-Tarta-Campana-Puente-Cruz y se repitieron siempre en el mismo orden. Antes de cada ensayo, a los sujetos se les pidió estimación sobre el número de palabras que creían iban a recordar. Tras la administración del test, se contabilizaron las palabras correctamente recordadas, repeticiones y adicciones (palabras no incluidas en la lista). La tabla 3.4. recoge los índices calculados del test LMW-R que fueron utilizados para la evaluación de la ejecución de los sujetos.

La memoria de trabajo se evaluó con el Test de Dígitos (directos e inverso) incluido en la Escala de Memoria de Weschsler (3ª Edición). En este test se le administra a los sujetos una serie de dígitos de dificultad creciente (aumentando el número de dígitos de 2 hasta 9) los cuales han de repetir de inmediato en el mismo orden que el presentado (directos) o bien en el orden inverso al presentado. La prueba termina cuando el sujeto comete más de dos errores consecutivos. Se contabilizó la serie de dígitos más alta correctamente repetida.

Tabla 3.4. Principales índices analizados de la condición de aprendizaje del test LMW-R

Índice	Cálculo y descripción
Índice de recuerdo real (IRR)	Número total de palabras correctas en todo el test, menos repeticiones y adicciones (dividido entre 10)
Índice de contaminación (IC)	Número de palabras emitidas que no aparecen en la lista de palabras, más palabras repetidas (multiplicado por 100 y dividido entre el número total de palabras emitidas durante todo el test)
Ganancia mnésica (GM)	Media de las palabras recordadas en los ensayos 8, 9 y 10, menos las palabras recordadas en el primer ensayo (multiplicado por 10)
Índice de autoconocimiento (IAut)	Número total del palabras que el sujeto estima que es capaz de recordar (dividido entre 1)
Índice de aprendizaje 1 (IA1)	Media de palabras recordadas en los ensayos 8, 9 y 10 menos la media de las palabras recordadas en los ensayos 4, 5, 6 y 7
Índice de aprendizaje 2 (IA2)	Media de palabras recordadas en los ensayos 4, 5 y 6 menos la media de las palabras recordadas en los ensayos 1, 2, 3 y 4
Índice de aprendizaje 3 (IA3)	Media de palabras recordadas en los ensayos 8, 9 y 10 menos la media de las palabras recordadas en los ensayos 1, 2, 3 y 4
Efecto de primacía (EP)	Número de veces que el sujeto recuerda las palabras CASA y BOSQUE menos número de veces que el sujeto recuerda las palabras GATO, NOCHE, MESA, AGUJA, TARTA y CAMPANA
Efecto de recencia (ER)	Número de veces que el sujeto recuerda las palabras PUENTE y CRUZ menos número de veces que el sujeto recuerda las palabras GATO, NOCHE, MESA, AGUJA, TARTA y CAMPANA
Índice de consolidación (ICon)	Número de palabras coincidentes en los ensayos 8, 9 y 10, multiplicado por 10. Se obtiene un porcentaje de consolidación

La evocación de material verbal y visual se evaluó con las condiciones de recuerdo diferido de los tests LMW-R y de la Figura Compleja. Para el recuerdo diferido de la LMW-R se les volvió a pedir a los sujetos (sin previo aviso) que recordasen el número máximo posible de palabras presentadas durante la condición de aprendizaje 30 minutos tras la finalización de la misma. La ejecución de esta tarea se evaluó contabilizando el

número total de palabras correctas y se comparó con el número de palabras recordadas en el último ensayo de la condición de aprendizaje, proporcionando una tasa de olvido del material ya aprendido. La condición de recuerdo diferido del Test de la Figura Compleja consiste en evocar de memoria, mediante el dibujo, el máximo número de detalles posible de la figura compleja 30 minutos después de finalizar la copia. No contabilizamos el tiempo total de la ejecución, pero sí el tipo de reproducción y número de detalles correctamente reproducidos de acuerdo al manual de la prueba.

Por último, la fluidez verbal fue evaluada con el *Controlled Oral Word Association Test* (FAS-COWA). Este test consiste en dos partes, la prueba fonológica y la prueba semántica. En su adaptación al castellano, en la prueba fonológica se le pide al sujeto que diga, en un minuto, el mayor número de palabras distintas posibles que empiecen por la letra P. A continuación se le vuelve a pedir pero con la letra A. Seguidamente con la letra C. Para valorar esta prueba se calculó la media del número de palabras no repetidas para cada letra. La prueba semántica se efectuó seguidamente a la fonológica. Con el mismo formato que la anterior, en esta prueba se evalúa la fluidez verbal pidiendo al sujeto palabras dentro de una categoría semántica específica (nombres de persona, frutas y animales). También se calculó la media de palabras correctas.

Además, para conocer la gravedad de los déficits neuropsicológicos las puntuaciones de cada test fueron transformadas a puntuaciones estándar (o en su caso, en centiles) y comparada con las puntuaciones de las poblaciones de puntuaciones estándar de cada prueba.

La evaluación cognitiva se realizó tras el examen neurofisiológico entre las 1000 y 1200 horas. Generalmente ésta duró 90 minutos, con una pausa de descanso de 10 minutos. Los tests y tareas fueron administrados de manera aleatoria entre los sujetos, excluyendo la condición diferida del LMW-R que fue insertada tres tareas después de la condición de aprendizaje (aproximadamente 30 minutos después). El mismo examinador evaluó a los pacientes y controles.

EVALUACIÓN DEL ESTADO PSICOLÓGICO Y CALIDAD DE VIDA MEDIANTE CUESTIONARIOS

Se utilizó el Cuestionario de Problemas de Memoria (CUPOM), incluida en la Batería Neuropsicológica Sevilla. El CUPOM es un cuestionario breve que evalúa quejas sobre problemas de memoria que afectan a las actividades de la vida diaria. Este cuestionario se diseñó para evaluar problemas de memoria en condiciones neurológicas y presenta una alta fiabilidad test-retest (α de Cronbach = 0,85). Además, este cuestionario ha mostrado una buena sensibilidad para discriminar entre pacientes con trastornos neurológicos y población sana (León-Carrión et al., 1999). Consiste en un cuestionario de repuesta afirmativa-negativa que evalúa quejas de memoria en 6 diferentes áreas: Memoria de trabajo (procesos de memoria que participan en el almacenaje de información a corto plazo y en la manipulación de la información necesaria para las tareas cognitivas complejas, p.ej. de lenguaje o cálculo mental), fuente de memoria (capacidad para evocar el contexto espacio-temporal en el cual la información ha sido adquirida, p. ej. la habilidad para recordar dónde o cuándo ha

sucedido un evento), memoria de reconocimiento (habilidad para identificar gente, lugares y experiencias como familiares), memoria prospectiva (habilidad para recordar correctamente una acción planeada o intención en el momento adecuado), memoria de fijación (habilidad para retener información a largo plazo), y memoria procedimental (capacidad para aprender y ejecutar nuevos aprendizajes de habilidades y procedimientos, p. ej. aprenderse y ejecutar todos los pasos correctamente de una nueva receta).

Para la evaluación del estado de ánimo actual se utilizó el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II). Esta herramienta permite recoger cantidad y gravedad de distinta sintomatología depresiva, incluyendo los síntomas cognitivos y somáticos. Se trata de un cuestionario de 21 ítems y evalúa (de 0 a 3) la intensidad que el paciente percibe de sus propios síntomas. Este test presenta suficiente fiabilidad test-retest (r de Pearson = 0,93) (Beck, Steer, & Brown, 1996) y alta consistencia interna (α de Crombach = 0,91) (Beck et al., 1996). Para nuestra investigación usamos los puntos de corte para la puntuación BDI-II que la clasifica como no depresión, depresión leve, depresión moderada, y depresión grave, creados en población española (Sanz & Vázquez, 1998).

El estado de bienestar físico y mental de los pacientes fue evaluado a través de un cuestionario de calidad de vida diseñado para la acromegalia (*Acromegaly Quality of Life Questionnaire - AcroQoL*) (Badía et al., 2004). Este cuestionario consiste en 22 aseveraciones sobre la frecuencia de algunos síntomas (de siempre a nunca) y sobre la gravedad de los mismos. AcroQoL evalúa aspectos tanto físicos como psicológicos de la acromegalia.

Este cuestionario no fue administrado a los grupos de sujetos sanos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Dado que la acromegalia es una enfermedad rara (prevalencia en España entre 40-60 casos por millón de habitantes) (Mestrón et al., 2004), y considerando la restricción de nuestros criterios de inclusión y exclusión, 15 pacientes en cada grupo representa un tamaño grupal aceptable. Asumiendo una potencia estadística de 0,85, se consideró una diferencia mínima detectable (expresada como f de Cohen) de 0,47 (calculado con G*Power 3).

Para el análisis estadístico se usó una aproximación no paramétrica. Se obtuvieron para cada grupo medianas y percentiles para las variables demográficas, clínicas y cognitivas. La asociación entre variables categóricas se evaluó con el estadístico F de Fisher. Para las comparaciones entre dos grupos en las pruebas cognitivas, estado de ánimo, quejas de memoria y calidad de vida se realizaron con el test de Mann-Whitney para dos muestras. Para las comparaciones múltiples se usó el test de Kruskal-Wallis, seguido de comparaciones *a posteriori* con la U de Mann-Whitney. Para evaluar la diferencia de ejecución entre las condiciones de aprendizaje y recuerdo diferido del test LMW-R, y entre las condiciones de copia y memoria del test de la Figura Compleja, se realizaron sendos ANOVA, 2X2 para el *estudio primero* y 2X4 para el *estudio segundo*, de medidas repetidas, siendo el tipo de tarea la variable intra-sujetos y el grupo como factor. Para evaluar la significación de las interacciones se realizó el test de Mann-Whitney.

El estudio de la posible relación entre las medidas se realizó con la correlación no paramétrica de Spearman. Para las correlaciones con IGF-I se usaron las puntuaciones estándares (Granada et al., 2008). El nivel de significación nominal global fue ajustado usando el método de Holm-Bonferroni para múltiples comparaciones. Para cada comparación se calcularon los tamaños de efectos (d de Cohen ó f de Cohen tras la transformación de η^2 cuadrado), y los intervalos de confianza (IC) al 95%. Todos los análisis se realizaron en el programa SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Los datos cuantitativos del EEG fueron comparados entre los grupos de forma no paramétrica. Los niveles de significación cuando se realizaron comparaciones múltiples se corrigieron con el método de la tasa de descubrimiento falso. Las bandas de frecuencias de interés para el análisis LORETA fueron delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz), beta 1 (13-18 Hz), beta 2 (19-21 Hz), beta 3 (22-30 Hz), gamma (31-40 Hz), y la banda completa (1-40 Hz). Previo al análisis, aplicamos una normalización por sujetos en los valores LORETA. Las comparaciones entre los grupos se realizaron, primero permutando voxel por voxel y después por regiones de interés (corteza prefrontal dorsolateral y corteza temporal media). Para los contrastes estadísticos se estimaron las probabilidades exactas aleatorias (5000 aleatorizaciones), corregidos para comparaciones múltiples.

IV

RESULTADOS

RESULTADOS. PRIMER ESTUDIO

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La ejecución de los pacientes *de novo* en las pruebas no se diferenció de la de los sujetos sanos en tareas que evaluaban atención o funcionamiento ejecutivo. Sin embargo, la evaluación de la memoria mostró diferencias significativas en las tareas de memoria verbal y visual. En la tarea de LMW-R, los pacientes mostraron un mayor índice de contaminación ($Z = -2,569$; $P = 0,005$), así como una peor ejecución en la tarea de *dígitos* inversos del WAIS ($Z = -2,731$; $P = 0,007$). Además este grupo recordó menos detalles en el Test de la Figura Compleja ($Z = -3,383$; $P = 0,0005$). Si atendemos a los tamaños de efectos según Cohen (1992), los tamaños de efectos señalan una gran diferencia entre ambos grupos (d de Cohen para la comparación del índice de contaminación del LMW-R = 2,57; comparación del test de *span* inverso = 2,65; comparación de la condición de memoria en la Test de la Figura Compleja = 3,38). La tabla 4.1. resume los resultados en la evaluación neuropsicológica en pacientes *de novo* y en sujetos sanos.

Tabla 4.1. Ejecución de los grupos de pacientes y sanos en los test de evaluación neuropsicológicas. Medianas (percentiles 75 y 25) y valores *P* para las comparaciones estadísticas entre grupos (test no paramétrico de Mann-Whitney. Nota: COWAT = Control Oral Word Association Test; LMW-R = Luria's Memory Words Test-Revisado.

	Pacientes (n = 16)	Sanos (n = 16)	<i>P</i>
Atención			
Test de atención simple, % aciertos	98,93 (100;98.00)	100,00 (100;100)	0,496
Test de atención simple, TRs (s.)	0,45 (0,52;0,42)	0,46 (0,50;0,39)	0,724
Test de atención condicional, % aciertos	98,01 (100;95)	100 (100;96)	0,336
Test de atención condicional, TRs (s.)	0,38 (0,44;0,35)	0,38 (0,45;0,35)	0,960
Trail Making Test A, tiempo (s.)	40,00 (52,75;31,00)	37,00 (44,50;25,05)	0,101
Trail Making Test A, errores	0	0	1
Funcionamiento ejecutivo			
Trail Making Test B, tiempo (s.)	105,50 (235,70;78,50)	75 (107,50;60,50)	0,092
Trail Making Test B, errores	0 (1;0)	0	0,555
Test de Stroop, % aciertos	100 (100;95)	100 (100;97,50)	0,503
Test de Stroop, TRs (s.)	1,55 (1,91;1,30)	1,30 (1,5;1,25)	0,170
Torre de Hanoi-Sevilla, tiempo total (s.)	137,27 (233,08;67,15)	109,29 (149,82;64,58)	0,308
Torre de Hanoi-Sevilla, movimientos correctos	10 (15,25;8,25)	12,00 (13;9,00)	0,914
Torre de Hanoi-Sevilla, errores	4 (10,75;2)	5 (8,50;2,50)	0,682
Memoria			
LMW-R			

Tabla 4.1. (Continuación).

	Pacientes (n = 16)	Sanos (n = 16)	P
Índice de recuerdo real	9,05 (9,40;8,17)	9,40 (9,65;8,95)	0,101
Índice de contaminación	5,28 (7,67;2,86)	0	0,004
Ganancia de memoria	40 (49,15;27,45)	30 (40,30)	0,475
Índice de autoconocimiento	0,15 (0,80;-0,27)	-0,20 (0,05;-0,71)	0,320
Índice de aprendizaje 1	0,33 (0,73;0,09)	0,25 (0,45;0)	0,249
Índice de aprendizaje 2	1 (1,69;0,75)	1 (1,62;0,50)	0,779
Índice de aprendizaje 3	1,25 (2,23;0,85)	1 (1,95;0,75)	0,559
Efecto primacia	0,33 (0,86;-0,25)	0,50 (0,75;0,08)	0,846
Efecto de recencia	0,08 (0,62;-0,29)	0,44 (1,08;0,33)	0,650
Índice de consolidación	95 (100,80)	100 (100,95)	0,249
Test de <i>span</i> dígitos (directos)	5 (7;4)	6 (8-5)	0,156
Test de <i>span</i> dígitos (inversos)	3 (4,5;2,50)	5 (6;4)	0,007
Test de la Figura Compleja (memoria), puntuación	18,75 (23,87;8,37)	26,50 (33,25-26,5)	<0,001
Habilidades visuo-constructivas			
Test de la Figura Compleja (copia), puntuación	36 (36;35)	36 (36-34)	0,914
Fluidez verbal			
COWAT (Fonológico)	11,83 (13,66;7,66)	12,66 (15,50;10,33)	0,232
COWAT (semántico)	17 (19,41;14,41)	17,33 (18,83;15,50)	0,589

El análisis de medidas repetidas entre las condiciones de recuerdo inmediato y diferido del LMW-R (2 X 2 ANOVA) mostró una explicación de la varianza significativa por parte de la interacción entre grupo y condición ($P = 0,02$; figura 4.1.) El análisis *post-hoc* demostró una peor ejecución de los pacientes con acromegalia en la condición de memoria diferida (diferencia de media entre condiciones = 0,625 vs. 0,308 en el grupo control).

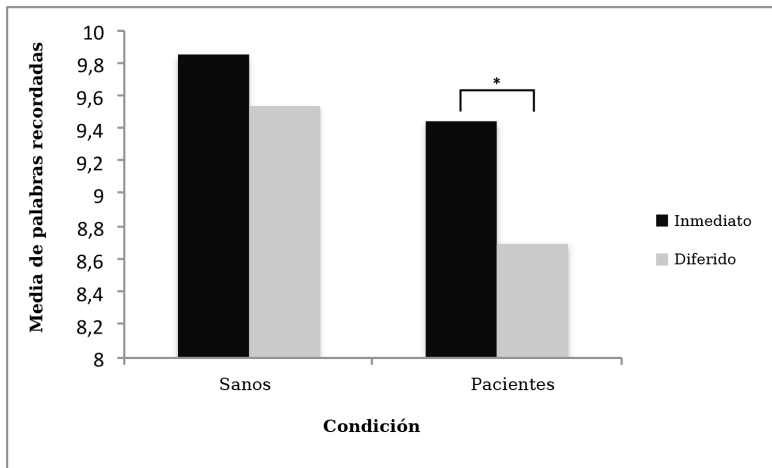


Figura 4.1. Media de palabras recordadas para las condiciones inmediatas y diferidas del LMW-R. La ejecución en la condición inmediata no difirió entre grupos (diferencias medias entre ambas condiciones = 0,308, $P = 0,30$). Los pacientes presenta peor ejecución en la condición diferida del test, reflejando un mayor olvido del material previamente aprendido (diferencia media = 0,625, $P = 0,02$). * $P < 0,05$.

Si comparamos estos resultados con los datos normativos de cada test observaremos que la ejecución de los pacientes se sitúa en los niveles inferiores del baremo. En el Test de la Figura Compleja, el percentil mediano de los pacientes fue de 35, mientras que en el grupo control fue de 85. Además siete pacientes puntuaron por debajo del percentil 15 en esta prueba frente a ningún control (figura 4.2.). La mediana del percentil en el test de *span* inverso fue de 50 en controles y 25 en pacientes

(seis pacientes y un control puntuaron por debajo del P_{15}). En la condición diferida del LMW-R, el percentil mediano de los pacientes fue de 67,5 mientras que el de los controles fue de 85 (5 pacientes y 2 controles puntuaron por debajo del P_{15}). No obtuvimos los datos normativos del índice de contaminación por no estar disponibles para el LMW-R.

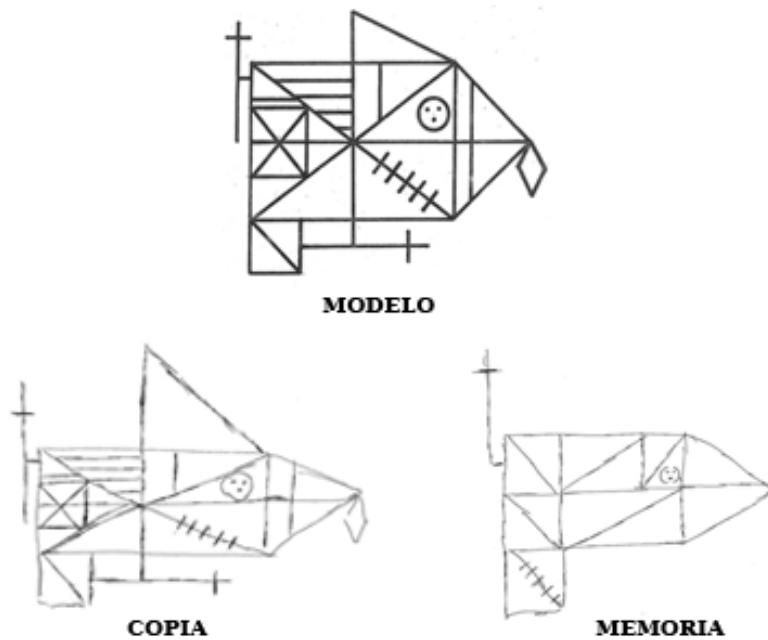


Figura 4.2. Ejemplo de la ejecución de un paciente con estudios superiores en el test de la Figura Compleja. La copia en este paciente es normal mientras que la reproducción de memoria es deficiente (percentil 8).

El análisis de correlaciones encontró una asociación monótona decreciente entre los niveles de GH e IGF-I y la puntuación de memoria en la Figura Compleja de Rey (GH, ρ de Spearman = 0,51, $P = 0,04$; IGF-I, $\rho = 0,54$, $P = 0,03$; IGF-I_{SD}, $\rho = 0,67$, $P = 0,004$), señalando que a mayores niveles de GH/IGF-I, peor la ejecución en la tarea. Las correlaciones entre los niveles de GH/IGF-I y la ejecución en la tarea de memoria diferida verbal no fueron significativas para IGF-I ($P = 0,15$) o IGF-I_{SD} ($P = 0,13$),

aunque sí se observó una tendencia hacia la significación entre los niveles de GH y la ejecución en esta prueba ($\rho = 0,44$, $P = 0,09$). Esta correlación indica que a mayor nivel de GH, peor fue la ejecución en la tarea de recuerdo diferido. No se observaron otras correlaciones entre las medidas cognitivas y los niveles de GH/IGF-I (todas las $P_s > 0,18$). Tampoco se observaron correlaciones significativas entre los niveles de PRL y la ejecución cognitiva (todas las $P_s > 0,43$).

EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA. ANÁLISIS DE PARÁMETROS DEL EEG CUANTITATIVO

El análisis espectral del EEG mostró diferencias significativas en la amplitud de algunas bandas de frecuencias. Estas diferencias fueron específicas para los electrodos colocados en la región parieto-occipital. Los pacientes mostraron un decremento de la actividad entre los 10-11 Hz (ambas $P < 0,01$), entre 22-25 Hz (todas las $P_s < 0,05$), y en el rango entre 27-40 Hz (todas las $P_s < 0,01$). Cuando los datos de EEG fueron agrupados según las bandas clásicas de frecuencias, los pacientes con acromegalia mostraron menor actividad en alfa (8-12 Hz; $P = 0,03$), beta 3 (22-30 Hz; $P = 0,04$), y gamma (30-40 Hz; $P = 0,01$). La figura 4.3. muestra el espectro de frecuencias de ambos grupos, agrupados por localizaciones extracraneales.

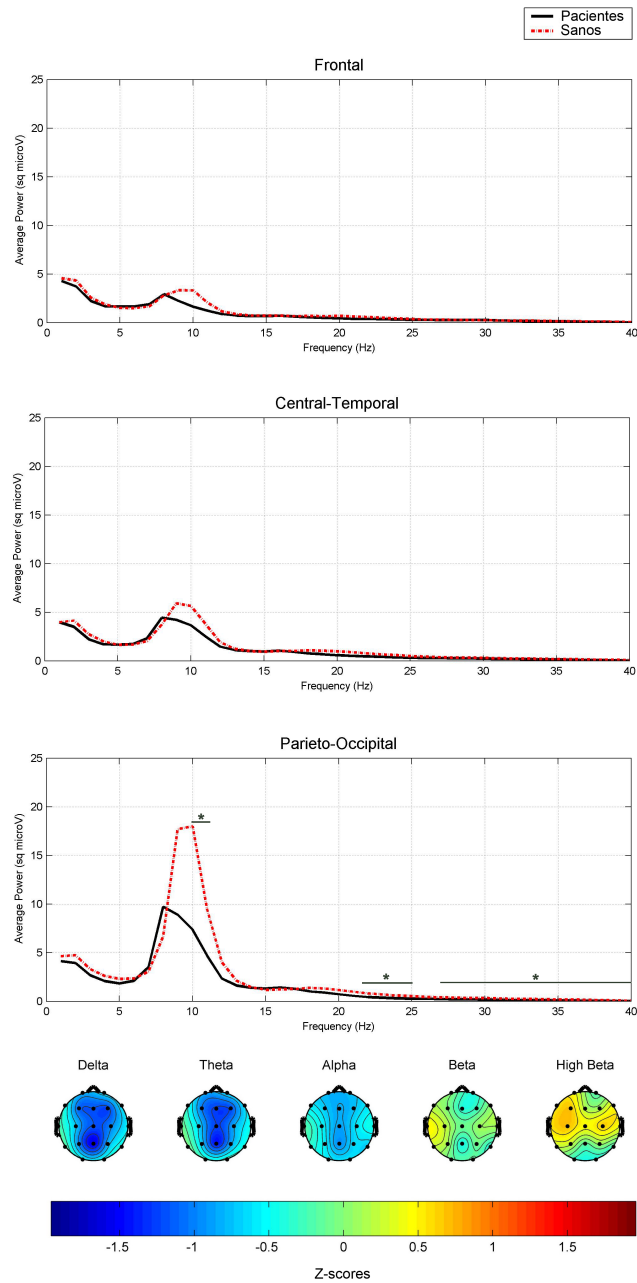


Figura 4.3. (arriba) espectro de frecuencia regional del EEG comparando los pacientes con acromegalia (línea negra) y los sujetos sanos (línea discontinua roja). De manera general, los pacientes con acromegalia muestran menor amplitud del EEG, especialmente en el rango 8-25 Hz. El análisis estadístico muestra un descenso significativo en alfa (8-10 Hz), beta 3 (22-30 Hz) y gamma (30-40 H) en los electrodos parieto-occipitales (* = $P < 0,05$). (abajo) representación del QEEG de las puntuaciones Z (derivadas de la comparación con la base de datos Neuroguide Normative Database) del grupo de pacientes, separadas por la principales bandas de frecuencias del EEG humano. Los colores fríos representan decremento en la amplitud mientras que los cálidos indican aumento en comparación con $n = 625$ sujetos sanos.

También se encontraron correlaciones positivas entre la ejecución en el test de dígitos inversos y la actividad parieto-occipital del EEG (alfa, $\rho = 0,46$, $P = 0,02$; beta 3, $\rho = 0,43$, $P = 0,03$; y gamma, $\rho = 0,44$, $P = 0,02$). También se encontró una correlación positiva entre la ejecución de memoria en el Test de la Figura Compleja y la actividad gamma ($\rho = 0,45$, $P = 0,02$). El resto de correlaciones no fueron significativas (todas $P_s > 0,17$).

Los niveles de GH/IGF-I no correlacionaron con otras medidas neuropsicológicas (todas $P_s > 0,18$). Tampoco los niveles de PRL correlacionaron con las medidas neuropsicológicas (todas $P_s > 0,43$).

EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA. LOCALIZACIÓN CORTICAL CON LORETA

Se procedió con el análisis LORETA para la localización cortical de las diferencias observadas en el EEG. Este procedimiento se realizó para cada frecuencia del EEG (de 1 a 40 Hz) así como en cada banda de frecuencia. Los resultados de la comparación entre ambos grupos (pacientes-contróles) se muestran en la figura 4.4. en tres imágenes ortogonales que representan las regiones cerebrales con mayor diferencias estadísticas.

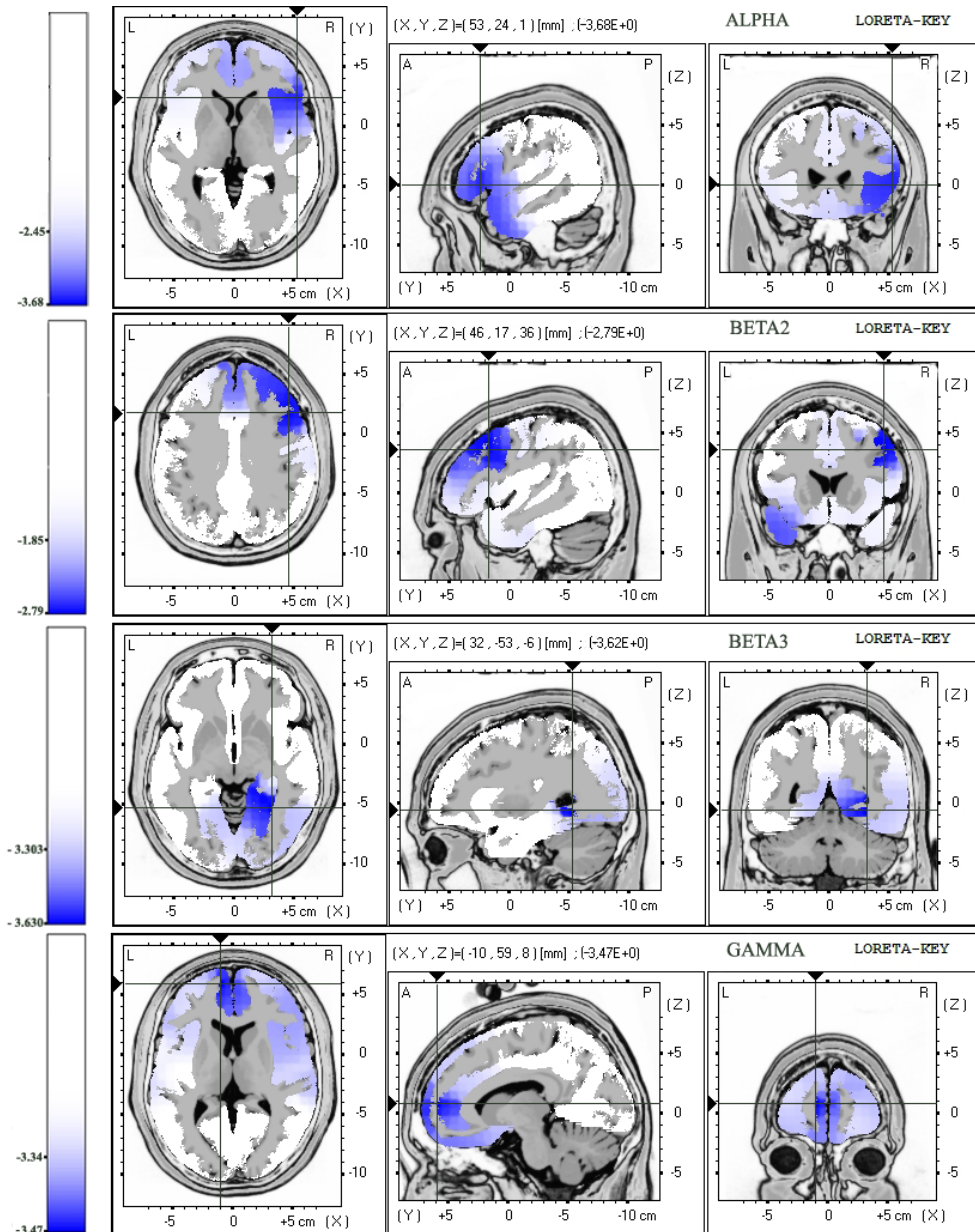


Figura 4.4. Resultados obtenidos con LORETA comparando pacientes con acromegalia y controles sanos. En el grupo de pacientes, las áreas con un descenso significativo de la actividad cortical (en azul) se observaron localizadas en la circunvolución prefrontal inferior derecha (alfa), en el córtex prefrontal dorsolateral derecho (beta 2), en el córtex parahipocampal derecho (beta 3) y en la corteza prefrontal dorsolateral bilateral (gamma). La intersección entre las líneas verticales y horizontales indican localización (vóxel) con máxima diferencia estadística.

Este análisis mostró diferencias significativas entre las magnitudes de las fuentes en el rango de 9-12 Hz (todas las $P < 0,01$, corregidas para comparaciones múltiples), de 21-25 Hz ($0,015 < P_s < 0,043$), y el rango entre 35-40 Hz ($0,003 < P_s < 0,043$). El análisis agrupando bandas de frecuencias mostró diferencias significativas en alfa, beta 2, beta 3, y gamma. En alfa, las diferencias máximas se encontraron en el giro frontal inferior derecho (valor t máximo = -3,86; $P = 0,005$). En beta 2, las diferencias máximas se localizaron en la corteza prefrontal dorsolateral derecha (valor t máximo = -2,79; $P < 0,05$), y en la corteza parahipocampal derecha (valor t máximo = -3,62; $P < 0,01$) en beta 3. Los pacientes también mostraron menor actividad en la corteza prefrontal dorsolateral bilateral, mostrando mayores diferencias en el hemisferio izquierdo (valor t máximo = -3,47; $P < 0,05$). La figura 4.5. muestra las diferencias en el análisis LORETA al margen de la banda de frecuencia, donde se observa una menor actividad en las regiones prefrontales y temporo-mediales.

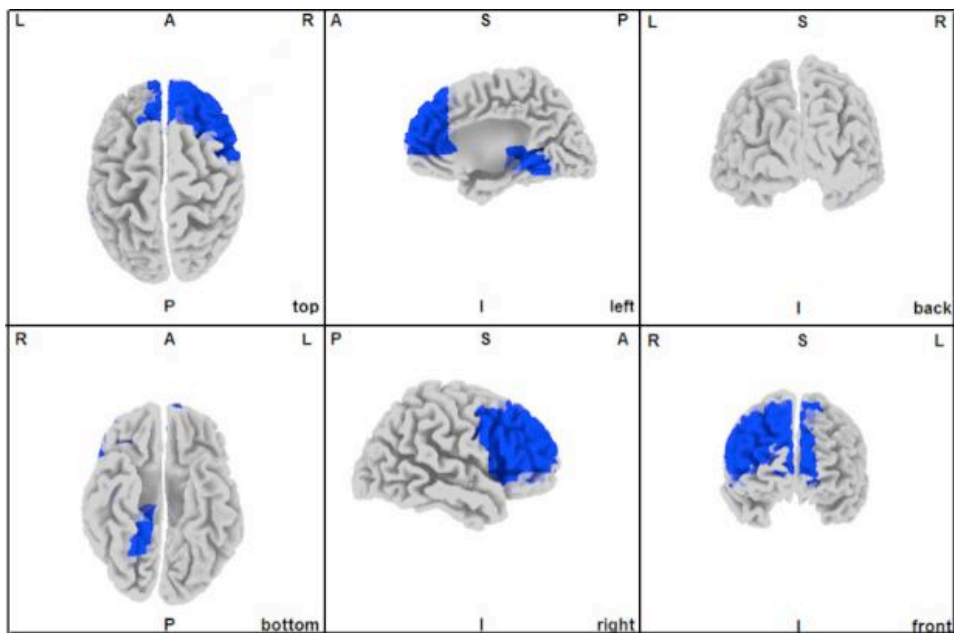


Figura 4.5. Representación tridimensional de las diferencias en el análisis LORETA independientemente de las bandas de frecuencias. Las diferencias (pacientes con acromegalia menos controles sanos) se representaron en una superficie 3D de la corteza cerebral, mostrando una atenuación significativa en la actividad electrofisiológica en un número de regiones corticales incluyendo la corteza prefrontal dorsolateral bilateral, el cortex medial prefrontal derecho, y la corteza temporal medial derecha (ver figura 4.4. para mayor detalle). Nota: L = izquierda; R = derecha; A = anterior; P = posterior; S = superior; I = inferior.

La actividad beta 2 en la corteza dorsolateral derecha correlacionó con la ejecución en la condición de memoria diferida del LMW-R. Además, la ejecución en el test de memoria de la Figura Compleja correlacionó positivamente con la actividad beta 3 en el cortex parahipocampal derecho, mientras que la ejecución en el test de dígitos inversos correlacionó positivamente con la actividad gamma en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (ver tabla 4.2).

Tabla 4.2. Correlaciones no paramétricas *post-hoc* dentro del grupo de pacientes, entre las fuentes corticales LORETA que mostraron menor actividad EEG y la ejecución en los cuatro test donde se observaron déficits en la ejecución. Para cada correlación se muestra el estadístico rho de Spearman junto al valor *P* asociado (en paréntesis). Las correlaciones significativas aparecen marcadas en negrita. CPFDL = corteza prefrontal dorsolateral; LMW-R = Luria's Memory Words Test-Revisado

	Alfa en la circunvolución frontal inferior derecha	Beta 2 en CPFDL derecha	Beta 3 en la corteza parahipocampal derecha	Gamma en CPFDL izquierda
Test de la Figura Compleja (Memoria)	0,03 (0,92)	-0,02 (0,96)	0,70 (0,004)	-0,14 (0,62)
LMW-R. Índice de contaminación	-0,29 (0,29)	-0,22 (0,43)	-0,25 (0,36)	-0,23 (0,41)
Test de Dígitos (inverso)	-0,01 (0,99)	0,29 (0,29)	0,41 (0,13)	0,72 (0,003)
LMW-R. Recuerdo diferido	0,08 (0,77)	0,70 (0,005)	0,43 (0,11)	0,04 (0,88)

EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS Y CALIDAD DE VIDA

En el BDI-II, los pacientes con acromegalia obtuvieron mayores puntuaciones que los sujetos sanos (mediana grupo *de novo* = 10,5; mediana grupo sanos = 4; $P = 0,012$). Usando los puntos de corte de este cuestionario para población española, un 62,5% de la muestra de pacientes mostraron síntomas depresivos clínicamente significativos (50% mostraron depresión leve y 12,6% mostraron depresión de moderada gravedad). No se detectaron pacientes o sanos con depresión grave. En el grupo de sujetos sanos se detectó un 15,4% de casos de depresión leve de acuerdo con los baremos. La presencia de síntomas de importancia clínica fue

mayor en pacientes que en controles sanos (F de Fisher = 0,56; $P = 0,01$).

No obstante, las correlaciones entre el número de síntomas depresivos y las ejecución neuropsicológica o los parámetros hormonales no fueron significativas (todas las $P > 0,18$). La falta de asociación entre las puntuaciones del BDI-II y la ejecución neuropsicológica también fue observada en los sujetos sanos (todas las $P_s > 0,15$).

En el cuestionario de calidad de vida *AcroQoL*, los pacientes obtuvieron una puntuación mediana de 50,06. Esta puntuación correlacionaba significativamente con los niveles de GH ($\rho = 0,54$, $P = 0,03$) e IGF-I ($\rho = 0,59$, $P = 0,02$). Además, hubo una correlación negativa significativa entre los niveles de calidad de vida y la gravedad de los síntomas depresivos ($\rho = 0,56$, $P = 0,02$). *AcroQoL* también se asoció de manera positiva con la ejecución de memoria en la Figura Compleja, siendo el contraste estadístico tendente hacia la significación ($\rho = 0,47$, $P = 0,051$).

DISCUSIÓN DEL PRIMER ESTUDIO

En este primer estudio encontramos dos resultados importantes. Primero, los pacientes con acromegalia activa *naïve* muestran alteraciones cognitivas, particularmente en las funciones de memoria. Segundo, la evaluación neurofisiológica muestra una menor presencia de los componentes alfa, beta y gamma en la corteza prefrontal y en el cortex temporal medial. Un decremento de la actividad en la red cortical fronto-temporal unido a una alteración en la memoria declarativa arroja evidencias sobre la

presencia de alteraciones neurocognitivas en pacientes con acromegalia. Como se ha observado previamente, la integridad de la red cortical fronto-temporal es necesaria para el funcionamiento correcto de la memoria declarativa en humanos (Zola-Morgan & Squire, 1993).

El espectro de frecuencias del EEG muestra que los pacientes con acromegalia presentan una disminución de la actividad rápida electrofisiológica en comparación con los sujetos controles (reflejado en las bandas alfa, beta y gamma en reposo). La actividad rápida del EEG es un indicativo de la integridad neurofisiológica en la corteza cerebral (Steriade, Amzica, & Contreras, 1996). La atenuación de la actividad rápida del EEG ha sido también observada en algunas enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer (Jelic et al., 2000) o en el daño cerebral traumático (Thatcher et al., 1989).

La reconstrucción de las fuentes del EEG usando el método LORETA mostró una menor actividad rápida en la corteza prefrontal dorsolateral y en la corteza temporal medial. En el cerebro sano, estas áreas apoyan ciertas funciones cognitivas, como las funciones ejecutivas y memoria (Zola-Morgan & Squire, 1993; Blumenfeld & Ranganath, 2006). De manera interesante, la actividad en estas áreas se relacionó con la ejecución cognitiva en nuestros pacientes. Sin embargo, no se obtuvieron correlaciones significativas entre la región prefrontal derecha y la ejecución cognitiva. Esta falta de asociación puede ser debida al tamaño de nuestras muestras. En conjunto, nuestros datos sugieren que ciertas áreas corticales, importantes para los procesos de memoria a corto y largo plazo, pueden estar alteradas en los pacientes con acromegalia activa.

Los pacientes con acromegalia activa tienen dificultades en las tareas que demandan procesos de la memoria de trabajo. Su ejecución, aunque fue normal en el *test de dígitos* directos, resultó pobre en el indirecto. La condición de dígitos indirectos requiere de un correcto volumen de memoria a corto plazo así como de potentes funciones de control ejecutivo de la información. Los pacientes en este primer estudio no mostraron déficits en la capacidad para almacenar información en la memoria inmediata, como lo demuestra la ejecución en el test directo o en la tarea de memoria inmediata del LMW-R. Sin embargo, los resultados fueron peores en la versión indirecta, cuando la información es manipulada en la memoria inmediata. Los estudios de neuroimagen muestran que existen regiones de la corteza prefrontal medial dorsolateral que se activan en el test *indirecto* pero no en el *directo* (Owen, 2000). Otros estudios han mostrado que esta tarea es útil para evaluar el control ejecutivo en pacientes con cirugía frontal (Canavan et al., 1989), síndromes vasculares frontales (Maeshima et al., 1997), y demencia fronto-temporal (Hornberger et al., 2008). En línea con este hallazgo, nuestros resultados muestran que la ejecución en este test se relacionó con la actividad del lóbulo frontal en pacientes con acromegalia.

Otro resultado que sugiere alteración en los procesos de memoria de trabajo es la excesiva confabulación que presentan los pacientes en las tareas de memoria declarativa. En la tarea de memoria inmediata del LMW-R los pacientes incluyeron en su recuerdo un mayor número de palabras inventadas que los controles sanos. En los trastornos de memoria es común que un sujeto intente llenar el vacío con material inventado (León-Carrión

et al., 2009). Algunos autores consideran que la presencia de una excesiva confabulación puede ser un signo de alteración de los lóbulos frontales ya que es raro en la población sana y típico de las condiciones neurológicas que afectan a estos lóbulos (Gilboa & Moscovitch, 2002; Turner et al., 2008).

Los pacientes también mostraron déficits en otras dos medidas de memoria declarativa: el recuerdo diferido del LMW-R y en la condición de memoria del Test de la Figura Compleja. Una alteración en los procesos de consolidación pueden subyacer a estos déficits. Dudai (2004) afirma que un proceso de consolidación conocido como consolidación sináptica ocurre tras el aprendizaje, donde el hipocampo y otras regiones adyacentes en la corteza medial temporal juegan un papel fundamental. En nuestro estudio, el tiempo ocurrido entre el aprendizaje y el recuerdo diferido (unos 30 minutos) sugieren que la evaluación tuvo lugar durante el inicio de esta consolidación sináptica. Sin embargo, el recuerdo verbal no se asoció en los pacientes a su actividad en el cortex medial temporal y sí a la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral derecha. La activación en la corteza dorsolateral derecha ha sido observada en otros estudios de neuroimagen durante la evocación de material aprendido (Henson, Shallice, & Dolan, 1999; Fletcher et al., 1998), y podría jugar un papel en la implementación de los procesos ejecutivos sobre la información recordada (Fletcher et al., 1998).

De manera similar, la ejecución de los pacientes fue peor en la condición de memoria del test de la Figura Compleja, mientras que su ejecución en la condición de copia no fue diferente a la de los sujetos sanos. Una afectación de la memoria visual puede subyacer este dato. La ejecución en esta tarea correlaciona

positivamente con la actividad beta 3 en el cortex parahipocampal. La formación hipocámpica juega un papel clave en la memoria para el test de la Figura Compleja (Bigler, 2003). Además, el grado de atrofia hipocampal se ha asociado con una alteración en la retención y recuerdo en esta tarea (Serra-Grabulosa et al., 2005). Una alteración de la memoria dependiente del hipocampo podría subyacer los déficits en memoria declarativa observada en los pacientes con acromegalia.

Estos resultados aportan las primeras evidencias sobre la presencia de alteraciones neucognitivas específicas en pacientes con acromegalia activa *naïve*. Además, este estudio identifica qué funciones de memoria se encuentran alteradas: memoria de trabajo, y los procesos de aprendizaje implícito y recuerdo. Sin embargo, los resultados del presente estudio no coincide con resultados previos en esta población. Por ejemplo, Richert *et al.* (1987), usando escalas de inteligencia y cuestionarios subjetivos en una muestra de pacientes con acromegalia activa no encuentran alteración alguna en las funciones cognitivas superiores. Por otro lado, Patanetti *et al.* (2002) tampoco encuentran alteraciones cognitivas significativas en estos pacientes. Otros, sin embargo, sugieren que el uso de escalas de inteligencia y los cuestionarios subjetivos pueden no ser lo suficientemente sensibles a los trastornos neurocognitivos más leves (Lezak, 1995). Nuestro estudio es el primero en identificar estas alteraciones usando pruebas de diagnóstico neuropsicológico sensibles al trastorno de origen cerebral.

La calidad de vida en la acromegalia ha sido estudiada de manera extensiva, subrayando el impacto negativo que tiene la enfermedad sobre el bienestar del paciente (Webb et al., 2006). En

nuestro estudio los niveles de GH e IGF-I estuvieron fuertemente relacionados con la calidad de vida. Sin embargo otros estudios no han encontrado esta correlación, aunque algunos han encontrado asociación específica entre los niveles hormonales y los aspectos físicos y la autopercepción de los cambios morfológicos (Biermasz et al., 2004). También encontramos una correlación negativa entre la calidad de vida y la presencia de síntomas depresivos, donde los pacientes con mayor número de síntomas depresivos indicaron peores niveles de calidad de vida. Estos resultados sugieren que la depresión puede resultar una variable de confusión de la relación observada entre los niveles hormonales y la calidad de vida.

Los pacientes con acromegalia manifestaron un mayor número de síntomas depresivos en comparación con los sujetos sanos. De acuerdo con la literatura (Sievers et al., 2009a), la mayoría de trastornos depresivos en la acromegalia están asociados a un síndrome depresivo mayor. Esta prevalencia no se halló en nuestra muestra, la cual no presentaba ningún caso de trastorno depresivo mayor. De hecho, ningún paciente alcanzó los puntos de corte del BDI-II para depresión grave. Nuestros datos en depresión son más comparables a los de Richert *et al.* (1987), que proporcionan datos en pacientes con acromegalia no tratada. Los resultados en depresión en nuestra muestra puede estar influida por un número de factores, como son la naturaleza de la muestra (pacientes de reciente diagnóstico), la edad media de los pacientes (más jóvenes que en otras series), y el uso de cuestionarios de depresión enfocados en los aspectos físicos de la depresión, que pueden ser debido al impacto de la enfermedad en sí misma (Moore, Moore, & Shaw, 1998).

Como conclusión de este primer estudio, nuestros datos demuestran déficits neurocognitivos específicos en pacientes con acromegalia activa sin tratar. Estos déficits se caracterizan por una alteración de los procesos de memoria a corto y largo plazo. Estos déficits se asocian con un descenso de la actividad eléctrica en áreas cerebrales que son fundamentales para los procesos de memoria. Además, nuestros datos sugieren que la gravedad de estos déficits están asociados a los niveles de GH e IGF-I circulantes ¿Qué variables causan o condicionan la presencia del trastorno neurocognitivo en la acromegalia? ¿Cuál es su importancia clínica en cuanto a gravedad del síndrome, pronóstico y recuperación? Intentaremos responder a estas y otras cuestiones en el segundo estudio incluyendo pacientes tratados en distintos estados de la enfermedad.

RESULTADOS. SEGUNDO ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En este estudio participaron 45 pacientes con acromegalia (30 mujeres; edad mediana = 51 años [rango, 25 a 64 años]. La tabla 4.3. muestra las características de estos pacientes. El 60% de los pacientes tenían completados estudios hasta primaria, el 26,7% de secundaria, el 23,3% tenían estudios universitarios (2 de ellos con estudios de doctorado). No hubo diferencias entre los grupos en edad al diagnóstico de la acromegalia ($P = 0,122$).

Todos los pacientes del grupo *de novo* mostraron niveles de IGF-I mayores de 3 DT por encima de su rango normal específico para edad. En el momento del estudio, los pacientes *de novo* mostraron mayores niveles de GH e IGF-I_{SD} que los pacientes curados y controlados (test de Mann-Whitney, GH: ambas $P_s < 0,0001$; IGF-I_{SD}: ambas $P_s < 0,0001$). Además, los pacientes controlados con fármacos mostraron niveles de GH mayores que

los pacientes curados ($P = 0.008$). No se encontraron diferencias en los niveles de PRL (Test de Kruskal-Wallis, $P = 0,820$). Diez pacientes recibían tratamiento para suplementar una insuficiencia hipofisaria diferente a GH. En relación a las comorbilidades presentes, la presencia de síndrome de túnel carpiano fue más prevalente en el grupo de pacientes controlados (Test de Fisher, $P = 0,031$). No se encontró asociación alguna para otras variables clínicas. Los pacientes no difirieron en la duración estimada de enfermedad activa antes de tratar (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,221$). Sí se encontraron diferencias en el tiempo desde la curación entre los grupos que habían recibido tratamiento (mayor duración en los pacientes curados, $P < 0,001$).

Las imágenes por resonancia magnética fue compatible con macroadenoma invasivo en 23 pacientes (51% del total), 22% pacientes presentaban macroadenoma no invasivo, y 27% microadenoma. El examen histopatológico del tumor fue compatible con tumor secretor de GH en 15 pacientes (62,5% pacientes que habían sido operados por neurocirugía). En 8 casos (33.3%) el tumor tuvo el diagnóstico de co-secretor de GH+PRL, y en un caso el tumor fue compatible con adenoma secretor de GH+LH. No detectamos ninguna asociación significativa entre las características del tumor y los grupos de pacientes curados o tratados.

Tabla 4.3. Características de los pacientes incluidos en el estudio segundo.

	Acromegalia de novo (n=15)	Acromegalia controlada (n=15)	Acromegalia curada (n=15)
Edad (mediana; percentil 75-25)	52,50; 58,75-37	51,50; 58-39	56; 61-40
Edad al diagnóstico (mediana; percentil 75-25)	49,50; 57-36	40; 49,50-33	43; 50-35,50
GH (mg/litro, mediana, percentil 75-25)	22,80; 53,25-7,67	0,67; 1,7-0,25	0,19; 0,51-0,09
IGF-I (mg/litro, mediana, percentil 75-25)	788,5; 1453,5-698,5	218; 237-157	154, 94,7-268
IGF-I _{SD} (mediana, percentil 75-25)	12,63; 25,22-9,57	0,77; 0,12-1,50	0,05; 1,65-1,02
Prolactina (mg/litro, mediana, percentil 75-25)	7,71; 20,23-5,16	6,60; 10,14-4,43	5,89; 8,19-5,47
Cirugía, n (% de pacientes)			
Transfenoidal	0	9 (60)	15 (100)
No	15 (100)	6 (40)	0
Comorbilidades, n (% de pacientes)			
Cardiomiopatía	1 (7)	1 (7)	1 (7)
Hipertension	8 (53)	5 (33)	5 (33)
Atralgia	1 (7)	1 (7)	1 (7)
Síndrome del túnel carpiano	0	3 (20)	0
Diabetes mellitus	3 (20)	4 (27)	2 (13)
Apnea del sueño	4 (27)	2 (13)	0
Cáncer	2 (13)	1 (7)	0
Dislipemia	3 (20)	4 (27)	2 (13)
Cálculos biliares	3 (20)	4 (27)	0
Hipopituitarismo	6 (40)	1 (7)	3 (20)
Características del tumor, n (% de pacientes)			
Macroadenoma	12 (87)	11 (73)	10 (67)
Microadenoma	3 (20)	4 (27)	5 (33)
Extensión Supraselar	3 (20)	3 (20)	3 (20)
Extensión senos cavernosos	5 (33)	2 (13)	5 (33)
Extensión seno esfenoidal	1 (7)	1 (7)	0

Tabla 4.3. (Continuación).

	Acromegalia <i>de novo</i> (n=15)	Acromegalia controlada (n=15)	Acromegalia curada (n=15)
Adenoma secretor de GH	n/a	5 (56)*	10 (67)
Adenoma mixto secretor de GH/PRL	n/a	3 (33)*	5 (33)
Adenoma mixto secretor de GH/LH	n/a	1 (11)*	0
Duración de la enfermedad activa sin tratar (meses, mediana, percentil 75-25)**	60, 71.5-27	60, 96-24	36, 170-24
Duración desde la curación/remisión (meses, mediana, percentil 75-25)	n/a	21, 33-13	82, 131-48

*, n del total de pacientes que fueron intervenidos por cirugía transfenoidal. **, esta variable se estimó tras entrevistar al pacientes y familiares sobre la aparición de los primeros síntomas y signos. Cuando estuvo disponible, esta información fue cotejada con el material fotográfico aportado por el pacientes.

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La ejecución en los test cognitivos fue diferente entre los grupos del estudio, especialmente en las pruebas que evaluaban las funciones de memoria ($f^2 > 0,67$; $P_s < 0,02$). El análisis *post-hoc* mostró peor ejecución en los pacientes controlados y *de novo*, cuando se comparaban con los sujetos sanos. Los pacientes mostraron un índice de contaminación mayor del test LMW-R (*de novo* vs. sanos, $P = 0,003$; controlados vs. sanos, $P = 0,019$), y peor ejecución en la condición de memoria del test de la Figura Compleja (*de novo* vs. sanos, $P = 0,0005$; controlados vs. sanos, P

= 0,003), que evalúa recuerdo en la memoria visual. La ejecución de ambos grupos de pacientes fue peor también en la condición de memoria diferida del LMW-R (*de novo* vs. sanos, $P = 0,002$; controlados vs. sanos, $P = 0,010$). Además, los pacientes *de novo* mostraron una peor ejecución en el test de dígitos inversos del test ($P = 0,001$), mientras que se observó una tendencia hacia la significación en la comparación entre pacientes controlados y sanos ($P = 0,05$). En comparación con los datos normativos, la ejecución de los pacientes *de novo* y controlados caen por debajo de la normalidad. La tabla 4.4. muestra los resultados en la evaluación neuropsicológica.

En los pacientes *de novo*, el recuerdo verbal en LMW-R correlacionó negativamente con IGF-I_{SD} ($\rho = -0,82$; $P = 0,005$), y la ejecución en memoria visual correlacionó negativamente con GH ($\rho = -0,52$; $P = 0,03$) e IGF-I_{SD} ($\rho = -0,50$; $P = 0,04$).

Tabla 4.4. Resultados de la evaluación neuropsicológica en los tres grupos de pacientes y en el grupo control sano. Se muestran las medianas (percentiles 75 y 25). Nota: †, P = 0,019, comparación con el grupo de sujetos sanos. Puntuación Z mediana = 2,95; ‡, P = 0,003, comparación con el grupo de sujetos sanos. Puntuación Z mediana = 1,79. ¶, P < 0,0005, comparación con el grupo de sujetos sanos. Percentil medio en comparación con los datos normativos = 12,50. *, P = 0,003, comparación con el grupo de sujetos sanos. Percentil medio en comparación con los datos normativos = 4; **, P = 0,001, vs. comparación con el grupo de sujetos sanos. Puntuación normativa = -1,77.

	Pacientes controlados	Pacientes de novo	Pacientes curados	Sujetos sanos
Atención				
Test de atención simple, % identificadas	100,00 (100; 95,00)	100 (100; 99,50)	100 (100; 98,00)	100 (100; 98,50)
Test de atención simple, tiempo de reacción (s.)	0,54 (0,59; 0,45)	0,46 (0,49; 0,43)	0,49 (0,55; 0,42)	0,44 (0,48; 0,39)
Test de atención condicional, % identificadas	96,00 (100; 86,00)	98,00 (100; 93,50)	98,00 (100; 94,00)	100 (100; 96,00)
Test de atención condicional, tiempo de reacción (s.)	0,43 (0,52; 0,38)	0,39 (0,43; 0,36)	0,38 (0,4; 0,36)	0,37 (0,46; 0,34)
Trail Making Test A, tiempo (s.)	46,50 (94,96; 35,70)	45,61 (83,25; 37,00)	44,00 (78,69; 31,60)	38,50 (46,00; 31,75)
Trail Making Test A, errores	0	0	0	0
Funcionamiento ejecutivo				
Trail Making Test B, tiempo (s.)	121,65 (350,00; 90,00)	131,80 (208,00; 114,24)	101,00 (214,35; 82,00)	104,50 (109,50; 104,50)
Trail Making Test B, errores	0 (2,00; 0)	1,00 (1,75; 0)	0 (1,00; 0)	0
Stroop Color-Word Test, % identificadas	92,50 (100; 85,00)	100 (100; 90,00)	95,00 (100; 90,00)	100 (100; 95,00)
Stroop Color-Word Test, tiempo de reacción (s.)	1,60 (2,02; 1,25)	1,50 (1,95; 1,20)	1,50 (1,80; 1,35)	1,40 (1,57; 1,30)
Torre de Hanói, tiempo total (s.)	106,21 (311,48; 60,00)	200,30 (373,30; 129,01)	179,34 (217,69; 51,81)	125,03 (191,38; 81,07)
Torre de Hanói, movimientos correctos	11,00 (11,00; 8,00)	12,00 (21,00; 9,00)	13,00 (17,00; 8,00)	9,50 (13,00; 9,00)
Torre de Hanói, errores	3,00 (8,00; 1,00)	5,00 (11,00; 2,00)	9,00 (21,00; 3,00)	4,50 (8,75; 2,25)
Memoria				
LMW-R				

Índice de recuerdo real	80,00 (89,00; 80,00)	87,50 (91,75; 78,20)	80,00 (91,00; 73,00)	90,05 (92,70; 88,20)
Índice de contaminación	7,40 (9,61; 1,15) [†]	5,12 (9,60,4,12) [‡]	4,30 (7,21; 1,49)	2,16 (3,29; 1,03)
Ganancia de memoria (%)	40,00 (50,00-20,00)	40,15 (50,00; 30,00)	40,00 (56,60; 36,60)	38,30 (47,50; 38,30)
Índice de auto-conocimiento	-0,10 (0,30; -0,10)	-0,60 (0,60; -0,10)	-0,40 (0,20; -0,80)	-0,10 (0,17; -0,37)
Índice de aprendizaje 1	0,66 (1,75; 0)	0,50 (0,75; 0,21)	0,50 (0,66; -0,09)	0,25 (0,41; 0)
Índice de aprendizaje 2	1,25 (2,00; 0,50)	1,37 (1,94; 0,75)	1,75 (2,75; 1,50)	1,25 (2,00; 0,81)
Índice de aprendizaje 3	2,33 (3,10; 1,50)	1,75 (2,62; 0,94)	2,16 (3,25; 1,66)	1,58 (2,18; 1,18)
Efecto de primacía	0,24 (1,67; -0,50)	0,85 (1,13; 0,04)	0,67 (2,00; 0)	0,75 (1,00; 0,04)
Efecto de recencia	-0,16 (1,33; -0,16)	0,50 (0,88; -0,08)	0 (1,17; -1,15)	0,90 (1,34; 0,12)
Índice de consolidación (%)	80,00 (100; 70,00)	90,00 (100; 72,50)	80,00 (90,00; 60,00)	100 (100; 90,00)
Test de <i>span</i> de dígitos (directos)	6,50 (7,75; 6,50)	7,00 (8,00; 5,25)	7,00 (9,00; 6,00)	8,00 (9,00; 7,25)
Test de <i>span</i> de dígitos (inversos)	4,00 (6,00; 3,25)	3,00 (5,00; 3,00)**	5,00 (6,00; 4,00)	7,00 (7,00; 5,00)
Test de la Figura Compleja, memoria diferida, puntuación	17,75 (24,37; 11,00) [¶]	13,15 (22,75; 10,62) *	21,00 (23,00; 19,00)	25,50 (30,75; 22,37)
Habilidades visuo-constructivas				
Test de la Figura Compleja, copia, puntuación	35,00 (36,00; 32,00)	34,50 (36,00; 32,00)	35,00 (36,00; 31,00)	36,00 (36,00; 34,25)
Fluidez verbal				
COWAT (fonológico)	10,33 (15,00; 5,33)	9,17 (12,91; 7,08)	11,66 (15,67; 8,33)	11,50 (16,08; 10,00)
COWAT (semántico)	14,67 (17,67-13,00)	15,50 (17,91; 13,17)	15,00 (18,00; 14,00)	17,50 (19,50; 15,25)

EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA. ANÁLISIS DE PARÁMETROS DEL EEG CUANTITATIVO.

En el espectro de frecuencias del EEG, los pacientes con acromegalia mostraron una atenuación de la amplitud parieto-occipital, particularmente marcado en los pacientes controlados y *de novo* ($f^2 > 0,55$; $P_s < 0,01$; figura 4.6.). El análisis estadístico reveló un decremento en la potencia (μV^2) en la banda alfa en los pacientes controlados ($P = 0,001$) y *de novo* ($P = 0,001$), en comparación con el grupo de controles sanos. Además, encontramos un descenso significativo de beta 3 y gamma en los pacientes *de novo* ($P_s < 0,01$) y en beta 2 en pacientes controlados ($P = 0,008$). No se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes curados y otros grupos en las variables del EEG.

EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA. LOCALIZACIÓN CORTICAL CON LORETA.

El análisis LORETA de la solución completa identificó la máxima diferencia estadística en el cortex parahipocampal derecho entre los pacientes controlados y los sujetos sanos, asociado a una menor actividad en este área en los pacientes para el rango 13-21 Hz ($P < 0,03$). El análisis por regiones de interés mostró un efecto significativo en el cortex medial temporal: 13 voxels (4.46 cm^3), mostrando menor actividad beta 1 ($P = 0,02$), beta 2 ($P = 0,01$) y beta 3 ($P = 0,03$) en el grupo de pacientes controlados (Figura 4.7.).

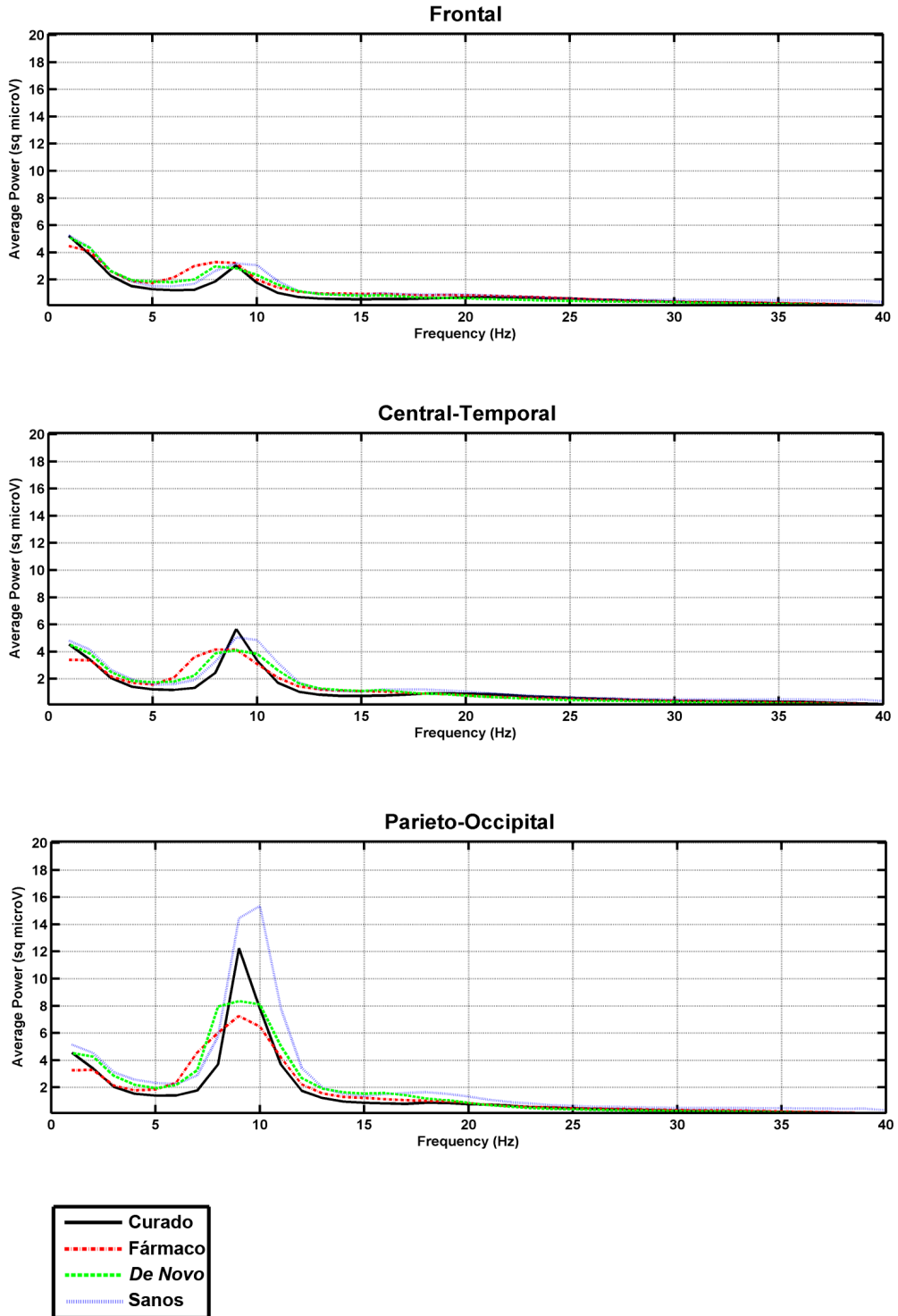


Figura 4.6. Diferencias en el espectro de frecuencias del EEG (rango de frecuencias: 1-40 Hz) entre los grupos de pacientes con acromegalia y los sujetos sanos. Se observa un decremento de la amplitud en las bandas rápidas (alfa y beta) en los pacientes *de novo* y en los controlados con fármacos.

Además, este análisis identificó una diferencia máxima significativa en el córtex prefrontal dorsolateral, en el rango 8-18 Hz ($P < 0,05$), y en el córtex parahipocampal derecho en el rango 19-30 Hz ($P < 0,04$) entre los pacientes *de novo* y los sujetos sanos, asociados a una menor actividad en los grupos de pacientes en estas dos áreas corticales. Un análisis adicional de las regiones de interés mostró claramente un efecto significativo en el córtex prefrontal derecho (30 voxels, 10,29 cm³), mostrando una menor actividad alfa ($P = 0,01$) y beta 1 ($P = 0,04$) en los pacientes *de novo*. Los pacientes *de novo* también mostraron menos actividad beta 2 ($P = 0,006$) y beta 3 ($P = 0,04$) en el cortex medial temporal (10 voxels, 3,43 cm³) (figura 4.8. y 4.9.). No se encontraron diferencias en el análisis LORETA cuando se comparó al grupo de pacientes curados.

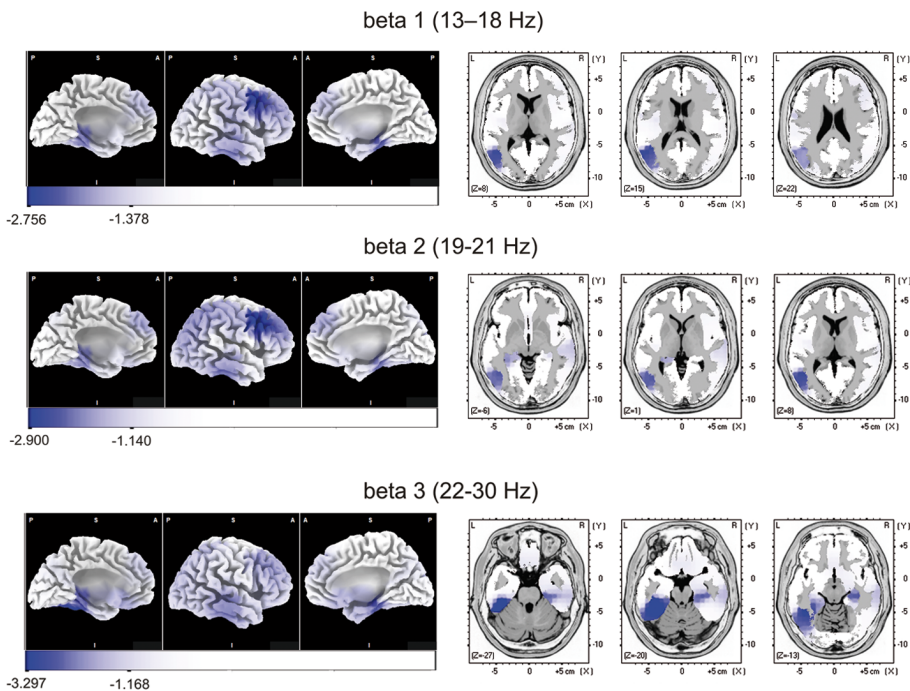


Figura 4.7. Comparaciones llevadas a cabo con el análisis LORETA entre los pacientes controlados, señalando áreas de menor actividad beta (azul) en las regiones de interés, en comparación con los sujetos sanos. Nota: Las escalas muestran el valor t máximo y el valor mínimo de t significativo a $P < 0,05$.

En los pacientes controlados, los resultados de LORETA correlacionó positivamente con la ejecución en la condición de recuerdo diferido del LMW-R ($\beta 1$, $\rho = 0,622$, $P = 0,018$) y con la ejecución en la condición de memoria del test de la Figura Compleja ($\beta 1$, $\rho = 0,704$, $P = 0,005$). Además, en este grupo el grado de contaminación de memoria estuvo asociado con la actividad de la corteza dorsolateral prefrontal derecha ($\beta 1$, $\rho = -0,499$, $P = 0,045$).

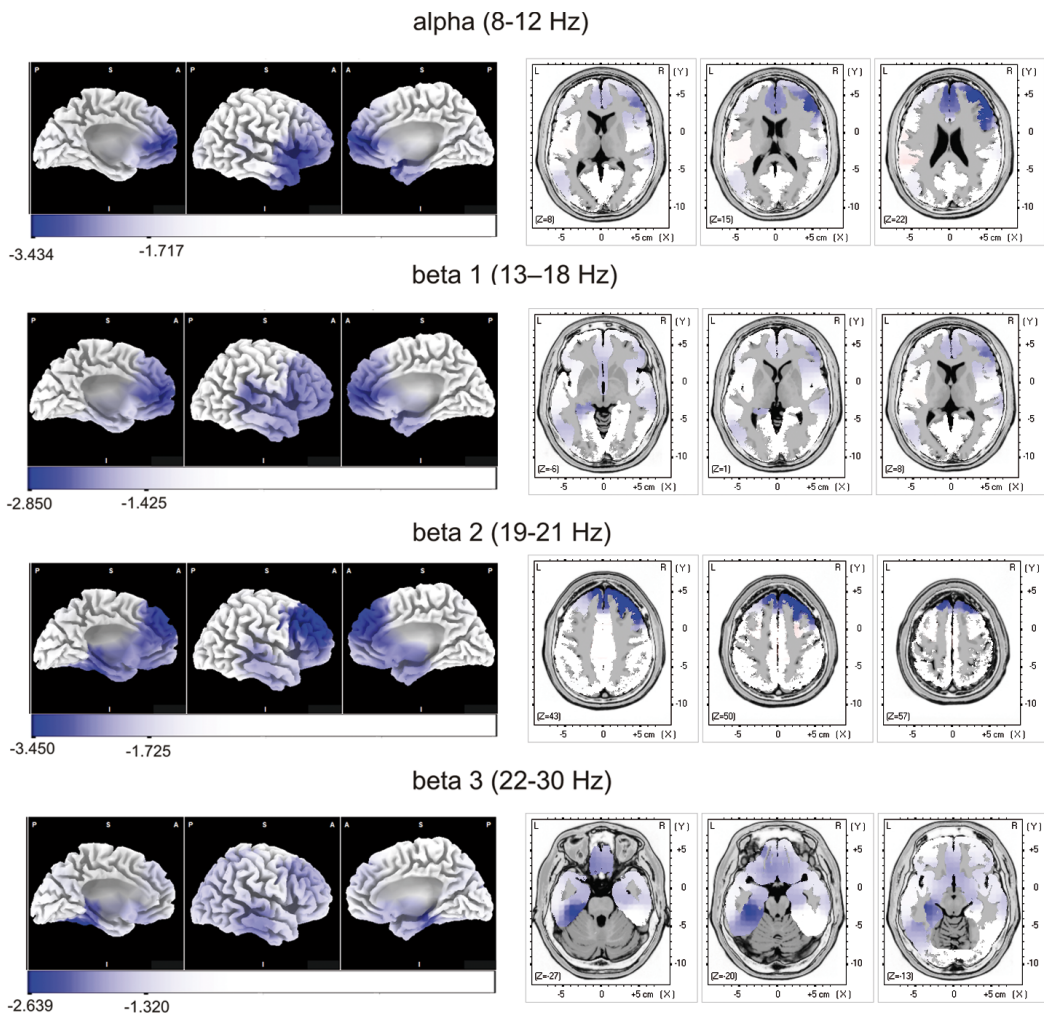


Figura 4.8. Comparaciones llevadas a cabo con el análisis LORETA entre los pacientes *de novo*, señalando áreas de menor actividad alfa y beta (azul) en las regiones de interés, en comparación con los sujetos sanos.

También en el grupo de pacientes *de novo* encontramos correlaciones entre la actividad LORETA en las regiones de interés y la ejecución en la condición de recuerdo diferido del LMW-R (beta 1 en la corteza medial temporal derecha, $\rho = 0,522$, $P = 0,038$; beta 3, $\rho = 0,617$, $P = 0,019$), y con el índice de contaminación de memoria (beta 1 en corteza prefrontal dorsolateral derecha, $\rho = -0,705$, $P = 0,005$; alfa en corteza prefrontal dorsolateral derecha, $\rho = -0,574$, $P = 0.032$).

Los niveles altos de GH estuvieron relacionados con menor actividad en las regiones de interés en los pacientes controlados (beta1 en la corteza medial temporal derecha, $\rho = -0,529$, $P = 0,043$; beta1 en la corteza prefrontal dorsolateral, $\rho = -0,704$, $P = 0,005$), y los niveles de IGF-I_{SD} correlacionaron negativamente con la actividad en el córtex temporal medial izquierdo en pacientes *de novo* (beta 2, $\rho = -0,591$, $P = 0,026$; beta 3, $\rho = -0,560$, $P = 0,037$).

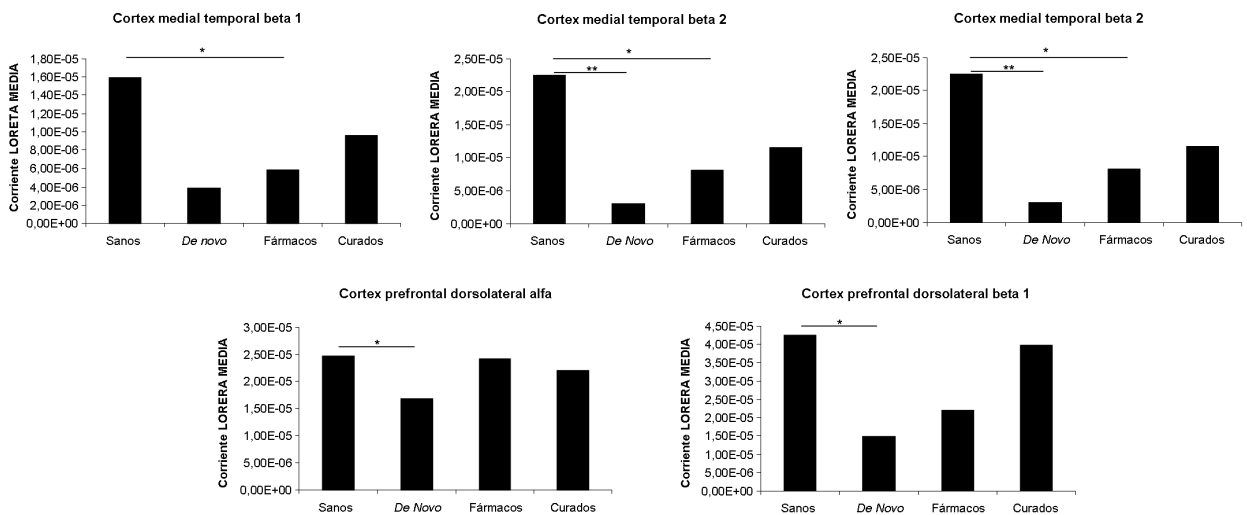


Figura 4.9. Actividad media de las corrientes LORETA en las regiones de interés. *, $P < 0,05$; **, $P < 0,01$.

EVALUACIÓN DE LAS QUEJAS DE MEMORIA

Como media, el 41,18% de los pacientes con acromegalia manifestaron quejas en al menos unas de las áreas evaluadas con el cuestionario de quejas de memoria CUPOM (rango entre 10,5% en “memoria procedimental” a 78,9% en “memoria de fijación”), frente a un 23,3% de media en los sujetos sanos (rango: 10,5% en “memoria procedimental” a 31,6% en memoria de trabajo). Además, los pacientes con acromegalia señalaron un mayor número de quejas en “memoria de reconocimiento” ($P = 0,003$) y “memoria de fijación” ($P = 0,018$) en comparación con los sujetos sanos (figura 4.10a). En un análisis subgrupal observamos que los grupos *de novo* y controlados mostraban un mayor número de quejas en “memoria de fijación” y “memoria de reconocimiento”, en comparación con los sujetos sanos (P s entre 0,002 a 0,03). Los pacientes curados no se diferenciaron de otros grupos (P s $> 0,40$) (figura 4.10b). Estos resultados se mantuvieron tras ajustar por edad.

No se encontraron correlaciones significativas entre las quejas de memoria y las variables clínicas, neuropsicológicas, o neurofisiológicas. En el grupo de pacientes controlados el número de quejas en “memoria de fijación” del CUPOM correlacionó negativamente con la actividad beta 1 en la corteza parahipocampal derecha ($\rho = -0,546$, $P = 0,035$), así como con la ejecución en la condición diferida del LMW-R ($\rho = -0,602$, $P = 0,018$).

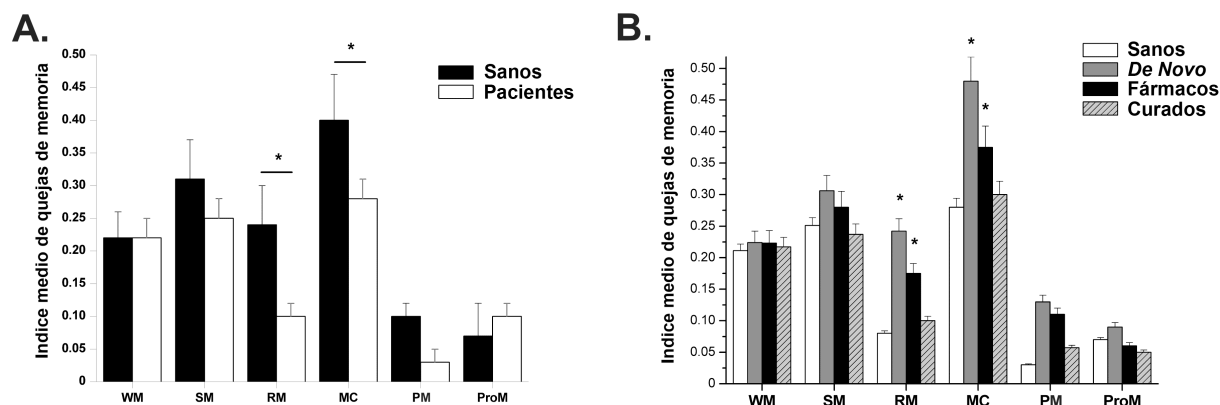


Figura 4.10. Índice de quejas de memoria en el cuestionario CUPOM. Se muestran las medias (\pm error típico de la media) para cada una de las áreas medidas con el cuestionario. A. Análisis global. * $P_s < 0,02$. B, Análisis por grupos de pacientes. *, comparación significativa con los sujetos sanos, $P_s < 0,05$. Nota: WM, memoria de trabajo; SM, fuente de memoria; RM, memoria de reconocimiento; MC, memoria de fijación; PM, memoria prospectiva; ProM, memoria procedimental.

EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS Y CALIDAD DE VIDA

Los grupos no difirieron en el número de síntomas depresivos (test de Kruskal-Wallis, $P = 0,140$) y el índice de calidad de vida no fue diferente entre los grupos de pacientes ($P = 0,383$).

El análisis de correlaciones mostró asociaciones significativas marginales (la mayor correlación fue entre la medida de depresión y el índice de calidad de vida, $r = -0,767$, $P = 0,001$ en el grupo *de novo*). El AcroQol correlación positivamente con IGF-I_{SD} ($r = -0,510$, $P = 0,040$) en el grupo *de novo*. No se encontraron otras correlaciones significativas entre las medidas subjetivas y las medida neurocognitivas.

DISCUSIÓN DEL ESTUDIO SEGUNDO

Este estudio transversal encuentra que los pacientes con buen control farmacológico de la enfermedad usando análogos de la somatostatina muestran alteraciones en la memoria a corto y largo plazo. En la evaluación neuropsicológica encontramos déficits en los procesos de memoria de trabajo, aprendizaje y recuerdo. La evaluación neurofisiológica también mostró alteraciones en el EEG, incluyendo un decremento en la actividad en el lóbulo temporal medial derecho. De manera interesante, los pacientes con acromegalia activa sin tratar mostraron alteraciones cognitivas y neurofisiológicas similares a la del grupo de pacientes controlados. Además de las ya señaladas, los pacientes *de novo* mostraron un descenso significativo de la actividad alfa y beta en la corteza prefrontal dorsolateral derecha. No se observaron déficits neurocognitivos en los pacientes curados. En comparación con los datos normativos de los test neuropsicológicos, la ejecución de los pacientes curados cayó dentro de los límites normales, mientras que las de los pacientes controlados y *de novo* se sitúo por fuera de los límites de ± 1.96 DT.

También observamos un mayor número de quejas de memoria en los pacientes *de novo* y controlado. Estos pacientes mostraron mayores quejas en situaciones donde están involucradas la memoria de reconocimiento y fijación. Todos estos hallazgos no estuvieron relacionados con el número de síntomas depresivos y estuvieron marginalmente asociados al índice de calidad de vida.

De manera conjunta, estos resultados coinciden con estudios previos que muestran alteraciones de memoria y neurofisiológicas

en pacientes con acromegalia (Tanriverdi et al., 2010; Sievers et al., 2011). Además los datos en los pacientes curados sugieren una recuperación al menos parcial del trastorno cognitivo como sugieren otros estudios (Tiemensma et al., 2010), una observación que es extendida en nuestro estudio en nuestro estudio por la presencia de normalidad en el estado neurofisiológico. Los déficits de memoria están más presentes en nuestro estudio que otra serie de datos publicada (Sievers et al., 2011), pero esta diferencia puede explicarse por el estudio conjunto de pacientes con control farmacológico y curados en la misma muestra.

En este estudio se recogieron datos sobre las quejas de memoria en distintas actividades de la vida diaria. Observamos un mayor número de quejas de memoria en pacientes con acromegalia en comparación con sujetos sanos. De manera más específica, los pacientes con acromegalia *de novo* y los pacientes con buen control farmacológico mostraron mayores quejas en situaciones en las cuales participa la memoria de reconocimiento y fijación. Además, el número de quejas se relacionó con un peor estado emocional (un mayor número de síntomas depresivos), mientras que el índice de calidad de vida estuvo levemente asociado a las quejas de memoria. Las quejas de memoria se relacionaron también con un descenso en la actividad en las regiones del lóbulo temporal medial en estos pacientes. El número de quejas de memoria en el grupo de pacientes curados fue similar a la recogida en el grupo de sanos.

La alta prevalencia de quejas de memoria en pacientes con acromegalia puede estar influida por una serie de factores metodológicos. Primer, el uso propio de cuestionario que evalúan el estado cognitivo subjetivo. No obstante, los cuestionarios de

quejas de memoria son ampliamente usados en la evaluación de personas con sospecha de trastorno cognitivo de origen cerebral (Jonker Geerlings, & Schamnd, 2000). Asimismo, las quejas de memoria se han postulado como un signo temprano de un trastorno cognitivo en poblaciones neurológicas (Rayner, Wrench, & Wilson, 2010). El segundo aspecto es que se esperaba un mayor impacto de las quejas de memoria sobre la calidad de vida, estando esta última medida estrechamente relacionada con el impacto de la enfermedad sobre el bienestar físico y psicológico del paciente (Badia et al, 2004). Esta falta de asociación podría explicarse por la falta de ítems del AcroQoL que midan síntomas cognitivos, centrándose el aspecto psicológico del cuestionario más sobre el impacto de la enfermedad sobre la imagen corporal y las relaciones sociales. Por último, las quejas de memoria en pacientes con acromegalia pueden ser parte de un síndrome depresivo que incluya problemas de atención y memoria (Jonker Geerlings, & Schamnd, 2000). En nuestro estudio las quejas de memoria no estuvieron relacionadas con los síntomas depresivos, sugiriendo independencia entre las variables.

En nuestra serie, los pacientes controlados no manifiestan un incremento en la calidad de vida en comparación con los pacientes *de novo*. Si bien ciertos estudios han documentado una mejora de la calidad de vida tras el tratamiento con análogos de somatostatina (Trepp et al., 2005), otros no han podido confirmar tal mejora (Hua, Yan, & Chang, 2006; T'Sjoen et al., 2007; Matta et al., 2008). La persistencia de complicaciones a pesar del éxito del control farmacológico de la enfermedad es común para las comorbilidades relacionadas con las articulaciones, hipertensión e incluso algunos trastornos neurológicos (p. ej. el síndrome de la

piernas inquietas) (Biermasz et al., 2005; Tolis et al., 2006; Cannavò et al., 2011).

En conclusión, este segundo estudio muestra que los pacientes con acromegalia controlada con análogos de somatostatina, el fármaco más usado en la actualidad para la acromegalia, presentan alteraciones neurocognitivas específicas. Nuestros datos indican que esta terapia para el control de GH e IGF-I no garantiza la recuperación del trastorno neurocognitivo. En contraposición, los pacientes curados muestran mejorías significativa en este trastorno. Dado que los mecanismos patofisiológicos de este trastorno son desconocidos, señalamos el estudio del efecto, directo e indirecto, que el exceso de GH e IGF-I pueda tener en regiones específicas del cerebro como un punto de partida para futuros estudio.

V
DISCUSIÓN
Y
CONCLUSIONES

Nuestros resultados aportan nuevos datos sobre las complicaciones cerebrales en la acromegalia. En ambos estudios, los resultados neuropsicológicos de los pacientes con acromegalia estuvieron por debajo del grupo control sano. Así fueron también los datos neurofisiológicos que señalaban como menos activas ciertas áreas de la corteza cerebral.

Como segunda aportación, este estudio se interesa por el efecto que distintos tratamientos para el control de la secreción de GH pueda tener en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con acromegalia. En concreto, se proporcionan datos en pacientes tratados con fármacos y pacientes curados tras cirugía. Desde un punto de vista global, los pacientes *naïve* y los pacientes tratados con ASs muestran alteraciones similares, sugiriendo que estos problemas pueden estar provocados por unos mecanismos patofisiológicos comunes. De manera inesperada, los procesos de memoria de trabajo y los procesos de recuerdo/reconocimiento estuvieron alterados en los pacientes con acromegalia controlada con fármacos. Además, estas alteraciones no estuvieron relacionadas con el estados emocional de los pacientes, lo que apunta a que se puedan deber a causas cerebrales.

Nuestros datos sugieren que las complicaciones cerebrales no se encuentran completamente normalizadas en los pacientes con control del exceso de GH a largo plazo. La presencia de síntomas somáticos, depresivos, la persistencia de otras comorbilidades, asociadas o no a déficits cognitivos, y la carga que puede conllevar un tratamiento crónico de la enfermedad podrían afectar gravemente la calidad de vida de los pacientes con acromegalia, incluso cuando la enfermedad se encuentre controlada.

La presencia de alteraciones cognitivas en pacientes con control farmacológico no apoya de manera completa la hipótesis de que los pacientes mejoren su estado neurocognitivo tras el control de la hipersecreción de GH e IGF-I, por lo que se debe atender a otras alternativas para explicar nuestros resultados. En primer lugar, los pacientes controlados presentaban en el momento del estudio mayores niveles de GH que los pacientes curados. Todos los pacientes controlados fueron evaluados el mismo día de la administración del análogo de somatostatina, en el cual es probable que la eficacia del fármaco se encuentre en sus niveles más bajo. Además, los niveles de GH de estos pacientes correlacionaron negativamente con la actividad cortical en nuestras regiones de interés, lo que sugiere que los estándares actuales de control bioquímico de GH en pacientes bajo tratamiento con ASs no garantizan una mejora cognitiva.

Segundo, en los pacientes curados, la duración de la remisión fue cuatro veces mayor a la de los pacientes controlados, por lo que cabe considerar la necesidad de un mayor tiempo de seguimiento para observar mejorías clínicas en los pacientes en tratamiento farmacológico. En tercer lugar, hemos de considerar

el efectos propio que los análogos de somatostatina puedan tener sobre las funciones cognitivas, y en especial sobre la memoria. No obstante, la literatura indica efectos positivos más que negativos de la terapia con análogos sobre la memoria, tanto en animales (Matsuoka et al., 1994), como en humanos (Craft et al., 1999).

Una de las áreas señaladas como región de interés se sitúa en el corte medial temporal, y más concretamente en el hipocampo humano y las áreas adyacentes (corteza entorrinal, perirrinal y parahipocampal). Estas áreas están encargadas principalmente de las funciones de memoria. Las múltiples conexiones recíprocas que mantiene con el *neocórtex* son fundamentales para establecer la capacidad de la memoria para evocar a largo plazo. Por ejemplo, la corteza parahipocampal derecha es la región cortical que muestra mayores diferencias. Esta región está implicada en el procesamiento de la información espacial (Aminoff, Gronau, & Bar, 2007), en la memoria episódica y codificación de estimulación novedosa (Zola-Morgan et al., 1989). Como han propuesto otros autores (Bartke, 2003; Tanriverdi et al., 2009; Sievers et al., 2009b), la exposición prolongada a niveles suprafisiológico de GH e IGF-I puede provocar cambios neurofisiológicos y neuroanatómicos en áreas cerebrales que contengan un mayor número de receptores para las hormonas del eje somatotropo. Estas áreas podrían presentar una mayor vulnerabilidad a los niveles elevados de GH/IGF-I. La presencia de alteraciones específicas en área específicas de la corteza cerebral, como el córtex prefrontal y el lóbulo medial temporal (incluyendo en el hipocampo y áreas entorrinales, perirrinales y parahipocampales) y su correlación con los déficits

cognitivos apoyarían la hipótesis del origen cerebral de los déficits cognitivos.

En línea con esta hipótesis va la fuerte correlación negativa entre los niveles GH/IGF-I y la ejecución en las pruebas que evalúan la memoria dependiente de hipocampo. Tanriverdi et al. (2009) encuentra que los niveles elevados de GH/IGF-I se asocia con un decremento de la amplitud del potencial cognitivo P300, un signo neurofisiológico de alteración cognitiva. Estos resultados sugieren una asociación entre los niveles de GH e IGF-I y la gravedad del trastorno de memoria. No obstante, son necesarios nuevos estudios que confronte esta hipótesis.

Otros mecanismos fisiológicos pueden subyacer a las alteraciones neurocognitivas encontradas: los efectos crónicos de niveles elevados de GH e IGF-I pueden tener un efecto deletéreo sobre el balance bioquímico global del cerebro. Por ejemplo, se ha observado una alteración en el *turnover* dopaminérgico en el hipotálamo en modelos de ratones acromegálicos (Bartke, 2003). Segundo, la alta prevalencia de las complicaciones vasculares y metabólicas encontradas en la acromegalia (Colao et al., 2004) puede incrementar el riesgo de enfermedad cerebro-vascular. Sievers et al. (2009b) observaron una mayor prevalencia de lesiones en la sustancia blanca en pacientes con hipertensión y complicaciones cardiovasculares. Otros factores presentes que pueden alterar el funcionamiento cognitivos son los tratamientos farmacológicos para tratar las comorbilidades (como los beta bloqueantes u otros fármacos hipotensores) o la presencia de déficit hipofisario. Finalmente, los factores psico(pato)lógicos propios de una enfermedad que puede llegar a ser crónica, como la acromegalia, puede también afectar las habilidades cognitivas.

No obstante, la relación encontrada en nuestro estudio entre la ejecución cognitiva y la actividad neurofisiológica sugiere que los déficits cognitivos son consecuencia de una afectación cerebral.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Primero, el diseño usado no muestra la historia natural de las complicaciones cerebrales en la acromegalia. Para superarlo, sería más adecuado un diseño longitudinal que muestre el desarrollo y progresión del trastorno y el impacto que las distintas opciones de tratamiento puedan ejercer. Consecuencia de ello, los resultados obtenidos en los pacientes tras el tratamiento pueden ser consecuencia de factores no presente en el momento de la remisión. Por ejemplo, la hiperprolactinemia y el hipopituitarismo son frecuentes durante la fase activa de la enfermedad y pueden ejercer un efecto crónico en el sistema nervioso centra (Werner, 2006; Falletti et al., 2006). Tales efectos no han sido considerados en los grupos tratados de nuestro estudio. Tercero, debido al tamaño de nuestras muestras no fue posible una distinción entre el tipo de análogo utilizado, esto es tratar de manera independiente los pacientes con octreotide o lanreotide. Otros tratamientos de interés para nuevos estudios incluyen el antagonista del receptor de GH pegvisomant, el análogos de la somatostatina con alta afinidad al receptor SST5 pasireotide (SOM230), o nuevas moléculas quiméricas con acción en receptores de somatostatina y dopamina, por ejemplo la dopastatina (BIM23A760).

Las principales conclusiones de este estudio son las siguientes:

1. Los pacientes con acromegalia *naïve* presentan alteraciones neurocognitivas específicas, principalmente relacionadas con los sistemas de memoria.
2. En estos pacientes, un descenso en la actividad de la corteza prefrontal y en el córtex medial temporal está relacionado, de manera independiente, con déficits de memoria específicos.
3. El beneficio terapéutico del control de la secreción de GH sobre el funcionamiento neurocognitivo varía según el tratamiento usado: la extirpación tumoral presenta mejores resultados que el control con análogos de somatostatina.
4. Las variables que más se asociaron al funcionamiento neurocognitivo fueron los niveles de GH e IGF-I y la duración de la enfermedad sin tratar.
5. El estudio de las quejas de memoria en pacientes con acromegalia puede servir como indicador de un trastorno cognitivo subyacente.

REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aberg, M.A.I., Aberg, N.D., Hedbäcker, H., Oscarsson, J., & Eriksson, P.S. (2000) Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *20*, 2896–2903.
- Aberg, N. D., Brywe, K. G., & Isgaard, J. (2006). Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *Scientific World Journal*, *6*, 53-80.
- Adem, A., Jossan, S. S., d'Argy, R., Gillberg, P. G., Nordberg, A., Winblad, B., & Sara, V. (1989). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptors in the human brain: quantitative autoradiographic localization. *Brain Research*, *503*, 299-303.
- Aguado, F., Rodrigo, J., Cacicedo, L., & Mellström, B. (1993) Distribution of insulin-like growth factor-I receptor mRNA in rat brain. Regulation in the hypothalamo-neurohypophysial system. *Journal of Molecular Endocrinology*, *11*, 231–239.
- Ajo, R., Cacicedo, L., Navarro, C., & Sanchez-Franco, E. (2003). Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. *Endocrinology*, *144*, 1086-1097.
- Aleman, A., de Vries, W. R., de Haan, E. H., Verhaar, H. J., Samson, M. M., & Koppeschaar, H. P. (2000). Age-sensitive cognitive function, growth hormone and insulin-like growth factor 1 plasma levels in healthy older men. *Neuropsychobiology*, *41*, 73–78.

- Aleman, A., de Vries, W. R., Koppeschaar, H. P., Osman-Dualeh, M., Verhaar, H. J., Samson, M. M. Bol, E., & de Haan, E. H. (2001). Relationship between circulating levels of sex hormones and insulin-like growth factor-1 and fluid intelligence in older men. *Experimental Aging Research, 27*, 283-291.
- Altepeter, T. S., Adams, R. L., Buchanan, W. L., & Buck, P. (1990). Luria memory words test and Wechsler memory scale: Comparison of utility in discriminating neurologically impaired from controls. *Journal of Clinical Psychology, 46*, 190-193.
- Amaducci, L. & Tesco, G. (1994). Aging as a major risk for degenerative diseases of the central nervous system. *Current Opinion in Neurology, 7*, 283-286.
- Aminoff, E., Gronau, N., & Bar, M. (2007). The parahippocampal cortex mediates spatial and nonspatial associations. *Cerebral Cortex, 17*, 1493-1503.
- Arvat, E., Broglio, F. & Ghigo, E. (2000). Insulin-Like growth factor I: implications in aging. *Drugs Aging, 16*, 29-40.
- Arwert, L. I., Deijen, J. B., Witlox, J., Drent, & M. L. (2005). The influence of growth hormone (GH) substitution on patient-reported outcomes and cognitive functions in GH-deficient patients: a meta-analysis. *Growth Hormone & IGF Research, 15*, 47-54.

- Ashton, V. L., Donders, J., & Hoffman, N. M. (2005). Rey Complex Figure Test performance after traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 55-64.
- Ayuk, J., Stewart, S. E., Stewart, P. M., & Sheppard, M.C. (2002). Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 4142-4146.
- Ayuk, J., & Sheppard, M. C. (2008). Does acromegaly enhance mortality? *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 9, 33-39.
- Aziz, N. A., Pijl, H., Frölich, M., Schröder-van der Elst, J. P., van der Bent, C., Roelfsema, F., & Roos, R. A. (2010). Growth hormone and ghrelin secretion are associated with clinical severity in Huntington's disease. *European Journal of Neurology*, 17, 280-288.
- Badia, X., Webb, S. M., Prieto, L., & Lara, N. (2004). Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health and Quality of Life Outcomes*, 2, 1-13.
- Bartke, A. (2003). Can growth hormone accelerate aging? Evidence from GH-transgenic mice. *Neuroendocrinology*, 78, 210-216.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment*, *67*, 588–597.

Beck, K. D., Powell-Braxton, L., Widmer, H. R., Valverde, J., & Hefti, E (1995). Igfl gene disruption results in reduced brain size, CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parvalbumin-containing neurons. *Neuron*, *14*, 717-730.

Beilharz, E.J., Russo, V.C., Butler, G., Baker, N.L., Connor, B., Sirimanne, E.S., Dragunow, M., Werther, G.A., Gluckman, P.D., Williams, C.E., & Scheepens, A. (1998) Co-ordinated and cellular specific induction of the components of the IGF/IGFBP axis in the rat brain following hypoxic-ischemic injury. *Brain Research. Molecular Brain Research*, *59*, 119–134.

Bengtsson, B. A., Eden, S., Ernest, I., Oden, A., & Sjogren, B. (1988). Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Medica Scandinavica*, *223*, 327-335.

Bennett, S. A., Xu, X., Lynch, C. D., & Sonntag, W. E. (1997). Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) regulates NMDAR1 in the hippocampus of aged animals. *Society for Neuroscience Abstracts*, *23*, 349.

Berelowitz, M., Szabo, M., Frohman, L. A., Firestone, S., Chu, L., & Hintz, R. L. (1981). Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science*, *212*, 1279–1281.

- Biermasz, N. K., Van Thiel, S. W., Pereira, A. M., Hoftijzer, H. C., van Hemert, A. M., Smit, J. W., Romijn, J. A., & Roelfsema, F. (2004). Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*, 5369–5376.
- Biermasz, N. R., Pereira, A. M., Smit, J. W., Romijn, J. A., & Roelfsema, F. (2005). Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*, 2731-2739.
- Bondy, C. A. (1991). Transient IGF-I gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons. *Journal of Neuroscience*, *11*, 3442-3455.
- Born, J., Muth, S., & Fehm, H. L. (1988). The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, *13*, 233–243
- Brada, M., Ajithkumar, T.V., & Minniti, G. (2004). Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology*, *61*, 531–543.
- Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J., & Guillemin, R. (1973). Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, *179*, 77–79.

Biermasz, N. R., van Thiel, S. W., Pereira, A. M., Hoftijzer, H. C., van Hemert, A. M., Smit, J. W., Romijn, J. A., Roelfsema, F. (2004). Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 5369-5376.

Biermasz, N. R., Pereira, A. M., Smit, J. W., Romijn, J. A., & Roelfsema, F. (2005). Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90, 2731-2739.

Bigler, E. D. (2003). Neuroimaging and the ROCF. En: Knight, J. A., & Kaplan, E., eds. *The handbook of Rey-Osterrieth Complex Figure usage: clinical and research applications*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 323-334.

Black, F. W. (1986). Digit repetition in brain-damaged adults: clinical and theoretical implications. *Journal of Clinical Psychology*, 42, 770-782.

Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2006). Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *The Journal of Neuroscience*, 26, 916-925.

Brown, G. M., Seggie, J. A., Chambers, J. W., & Ettigi, P. G. (1977). Psychoendocrinology and growth hormone: a review. *Psychoneuroendocrinology*, 3, 131-153.

Burman, P., & Deijen, J. B. (1998). Quality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 67, 154-167.

- Busiguina, S., Fernandez, A. M., Barrios, V., Clark, R., Tolbert, D. L., Berciano, J., Torres-Aleman, I. (2000). Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. *Neurobiology Disease*, 7, 657-665.
- Canavan, A. G., Passingham, R. E., Marsden, C. D., Quinn, N., Wyke, M., & Polkey, C. E. (1989). Sequence ability in parkinsonians, patients with frontal lobe lesions and patients who have undergone unilateral temporal lobectomies. *Neuropsychologia*, 27, 787-798.
- Cannavò, S., Condurso, R., Ragonese, M., Ferraù, F., Alibrandi, A., Aricò, I., Romanello, G., Squadrito, S., Trimarchi, F., & Silvestri, R. (2011). Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with acromegaly and effects on quality of life assessed by Acro-QoL. *Pituitary*, 14, 328-334.
- Carro, E., Trejo, J. L., Gomez-Isla T., LeRoith, D., & Torres-Aleman I. (2002). Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels. *Nature Medicine* 8, 1390 - 1397.
- Carson, M. J., Behringer, R. R., Brinster, R. L., & McMorris, F. A. (1993). Insulin-like growth factor-I increases brain growth and central nervous system myelination in transgenic mice. *Neuron*, 10, 729-740.
- Carter, C. S., & Sonntag W. E. (2006). Growth hormone, insulin-like growth factor-I, and the biology of aging. En E. J. Masoro & S. N. Austad (Eds.), *Handbook of the biology of aging* (pp. 534-570). Burlington, MA: Academic Press.

- Chanson, P., Salenave, S., Kamenicky, P., Cazabat, L., & Young, J. (2009). Acromegaly. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, *23*, 555-574.
- Cheng, C. M., Mervis, R. F., Niu, S. L., Salem, N., Jr., Witters, L. A., Tseng, V., Reinhardt, R., & Bondy, C. A. (2003). Insulin-like growth factor-I is essential for normal dendritic growth. *Journal of Neuroscience Research*, *73*, 1-9.
- Chung, Y.H., Shin, C.M., Joo, K.M., Kim, M.J., & Cha, C.I. (2002) Region-specific alterations in insulin-like growth factor receptor type I in the cerebral cortex and hippocampus of aged rats. *Brain Research*, *946*, 307-313.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological bulletin*, *112*, 155-159.
- Colao, A., Merola, B., Ferone, D., & Lombardi, G. (1997). Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *82*, 2777-2781.
- Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., & Lombardi, G. (2004). Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews*, *25*, 102-152.
- Craft, S., Asthana, S., Newcomer, J. W., Wilkinson, C. W., Matos, I. T., Baker, L. D., Cherrier, M., Lofgreen, C., Latendresse, S., Petrova, A., Plymate, S., Raskind, M., Grimwood, K., & Veith, R. C. (1999). Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 1135-1140.

- Creyghton, W. M., van Dam, P. S., Koppeschaar, H. P. F. (2004). The role of the somatotropic system in cognition and other cerebral functions. *Seminars in Vascular Medicine*, 4, 167-172.
- Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., & Folstein, M. F. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *The Journal of the American Medical Association*, 269, 2386-2391.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134, 9-21.
- Dempsey, R.J., Sailor, K.A., Bowen, K.K., Tureyen, K., & Vemuganti, R. (2003). Stroke-induced progenitor cell proliferation in adult spontaneously hypertensive rat brain: effect of exogenous IGF-1 and GDNF. *Journal of Neurochemistry*, 87, 586-597.
- D'Ercole, A.J., Ye, P., Calikoglu, A.S., & Gutierrez-Ospina, G. (1996). The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system. *Molecular Neurobiology*, 13, 227-255.
- Diamond, M. C. (1968). The effects of early hypophysectomy and hormone therapy on brain development. *Brain Research*, 7, 407-418.

Donahue CP, Jensen RV, Ochiishi T, Eisenstein I, Zhao M, Shors T, Kosik KS. (2002). Transcriptional profiling reveals regulated genes in the hippocampus during memory formation. *Hippocampus*, *12*, 821-833.

Donahue, C. P., Kosik, K. S., & Shors, T. J. (2006). Growth hormone is produced within the hippocampus where it responds to age, sex, and stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*, 6031-6036.

Dubai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, *55*, 51-86.

Fahlbusch, R., Keller, B., Ganslandt, O., Kreutzer, J., & Nimsky, C. (2005). Transsphenoidal surgery in acromegaly investigated by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *European Journal of Endocrinology*, *153*, 239-248.

Falleti, M. G., Maruff, P., Burman, P., & Harris, A. (2006). The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology*, *31*, 681-691.

Fazio, S., Palmieri, E. A., Biondi, B., Cittadini, A., & Saccà, L. (2000). The role of the GH-IGF-1 axis in the regulation of myocardial growth: from experimental model to human evidence. *European Journal of Endocrinology*, *142*, 211-216.

Fletcher, P. C., Shallice, T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain*, *121*, 1249-1256.

- Forget, H., Lacroix, A., & Cohen, H. (2002). Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, *27*, 367-383.
- Friedlander, A. L., Butterfield, G. E., Moynihan, S., Grillo, J., Pollack, M., Holloway, L., Friedman, L., Yesavage, J., Matthias, D., Lee, S., Marcus, R., & Hoffman, A. R. (2001). One year of insulin-like growth factor I treatment does not affect bone density, body composition, or psychological measures in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *86*, 1496-1503.
- Fuster, J. M. (2008). *The Prefrontal Cortex*. 4th ed. London: Academic Press.
- Gasperi, M., Castellano, A. E. (2010). Growth hormone/insulin-like growth factor I axis in neurodegenerative diseases. *Journal of Endocrinological Investigation*, *33*, 587-591.
- Gilboa, A., & Moscovitch, M. (2002). The cognitive neuroscience of confabulation: A review and a model. En: Baddeley, A. D., Kopelman, M. D., & Wilson, B. A., eds. *Handbook of Memory Disorders*. 2^a ed. Londres: Wiley: 315-342.
- Giustina, A., Barkan, A., Casanueva, F. F., Cavagnini, F., Frohman, L., Ho, K., et al. (2000). Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *85*, 526-529.

- Giustina, A., Chanson, P., Bronstein, M. D., Klibanski, A., Lamberts, S., Casanueva, F. F., Trainer, P., Ghigo, E., Ho, K., & Melmed S; Acromegaly Consensus Group. (2010). A consensus on criteria for cure of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*, 3141-3148.
- Goel, V., & Grafman, J. (1995). Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia*, *33*, 623-642.
- Gossard, F., Dihl, F., Pelletier, G., Dubois, P.M., & Morel, G. (1987) In situ hybridization to rat brain and pituitary gland of growth hormone cDNA. *Neuroscience Letters*, *79*, 251-256.
- Granada, M. L., Ulied. A., Casanueva, F. F., Pico, A., Lucas, T., Torres, E., & Sanmartí, A. (2008). Serum IGF-I measured by four different immunoassays in patients with adult GH deficiency or acromegaly and in a control population. *Clinical Endocrinology*, *68*, 942-950.
- Guan, J., Bennet, T. L., George, S., Waldvogel, H. J., Faull, R. L., Gluckman, P. D., Keunen, H., & Gunn, A. J. (2000). Selective neuroprotective effects with insulin-like growth factor-I in phenotypic striatal neurons following ischemic brain injury in fetal sheep. *Neuroscience*, *95*, 831-839.
- Henson, R. N. A., Shallice, T., & Dolan, R. J. (1999). Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: a functional MRI test of the monitoring hypothesis. *Brain*, *122*, 1367-1381.

- de Herder WW. Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). (2009). *Pituitary*, 12, 236-244.
- Ho, K. Y., Evans, W. S., Blizzard, R. M., Veldhuis, J. D., Merriam, G. R., Samojlik, E., Furlanetto, R., Rogol, A. D., Kaiser, D. L., & Thorner, M. O. (1987). Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64, 51-58.
- Holdaway, I. M., & Rajasoorya, C. (1999). Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*, 2, 29-41.
- Holdaway, I. M., Rajasoorya, R. C., & Gamble, G. D. (2004). Factors influencing mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 667-674.
- Holdaway, I. M., Bolland, M. J., & Gamble, G. D. (2008). A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 159, 89-95.
- Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., & Hodges, J. R. (2008). Executive function in progressive and nonprogressive behavioural variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 71, 1481-1488.
- Hua, S. C., Yan, Y. H., & Chang, T. C. (2006). Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 155, 831-837.

- Iriarte, J., Urrestarazu, E., Valencia, M., Alegre, M., Malanda, A., Viteri, C., & Artieda, J. (2003). Independent component analysis as a tool to eliminate artifacts in EEG: a quantitative study. *Journal of Clinical Neurophysiology, 20*, 249-257.
- Iverson, G. L., Franzen, M. D., & Lovell, M. R. (1999). Normative comparisons for the controlled oral word association test following acute traumatic brain injury. *Clinical Neuropsychology, 13*, 437-441.
- Jelic, V., Johansson, S. E., Almkvist, O., Shigeta, M., Julin, P., Nordberg, A., Winblad, B., & Wahlund, L. O. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 21*, 533-540.
- Jenkins, P.J., Bates, P., Carson, M.N., Stewart, P.M., & Wass, J.A. (2006). Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91*, 1239-1245.
- Jonker, C., Geerlings, M. I., & Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 15*, 983-991.
- Kalmijn, S., Janssen, J. A., Pols, H. A., Lamberts, S. W., & Breteler, M. M. (2000). A prospective study on circulating insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and cognitive function in the elderly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85*, 4551-4555.

- Kauppinen-Mäkelin, R., Sane, T., Reunanen, A., Välimäki, M. J., Niskanen, L., Markkanen, H., Löyttyniemi, E., Ebeling, T., Jaatinen, P., Laine, H., Nuutila, P., Salmela, P., Salmi, J., Stenman, U. H., Viikari, J., & Voutilainen, E. (2005). A nationwide survey of mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*, 4081-4086.
- Khan, A. S., Lynch, C. D., Sane, D. C., Willingham, M. C., & Sonntag, W. E. (2001). Growth hormone increases regional coronary blood flow and capillary density in aged rats. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *56*, B364-B371.
- Kreutzer, J., Vance, M. L., Lopes, M. B., Laws, E. R. Jr. (2001). Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *86*, 4072-4077.
- Lange, R. T., Iverson, G. L., Zakrzewski, M. J., Ethel-King, P. E., & Franzen, M. D. (2005). Interpreting the trail making test following traumatic brain injury: Comparison of traditional time scores and derived indices. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*, 897-906.
- Lee, W.H., Wang, G.M., Seaman, L.B., & Vannucci, S.J. (1996) Coordinate IGF-I and IGFBP5 gene expression in perinatal rat brain after hypoxia-ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *16*, 227-236.

- Leininger, B. E., Gramling, S. E., & Farrell, A. D. (1990). Neuropsychological deficits in symptomatic minor head injury patients after concussion and mild concussion. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 53*, 293-296.
- Lely, A. J. van der, Beckers, A., Daly, A. F., Lamberts, S. W., Clemmons, D. R. (2005). *Acromegaly: pathology, diagnosis and treatment*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group.
- Lembo, G., Rockman, H. A., Hunter, J. J., Steinmetz, H., Koch, W. J., Ma, L., Prinz, M. P., Ross, J. Jr., Chien, K. R., & Powell-Braxton, L. (1996). Elevated blood pressure and enhanced myocardial contractility in mice with severe IGF-1 deficiency. *Journal of Clinical Investigation, 98*, 2648-2655.
- León-Carrión, J., Rodríguez-Duarte, R., Barroso-Martin, J. M., Machuca, F., Dominguez-Morales, M. R., Murillo, F., Forastero, P., & Muñoz, M. A. (1996). The attentional system in brain injury survivors. *International Journal of Neuroscience, 85*, 231-236.
- Leon-Carrion, J., Garcia-Solis, D., & Morales-Ortiz, M. (1999). Discriminación entre ancianos dementes y no dementes con problemas de memoria. El cuestionario de problemas funcionales orgánicos de memoria (CUPOM). *Revista Española de Neuropsicología, 2*, 37-43.
- Leon-Carrion, J., Martin-Rodriguez, J. F., Damas-Lopez, J., Barroso y Martin, J. M., & Dominguez-Morales, M. R. (2008). Brain function in the minimally conscious state: a quantitative neurophysiological study. *Clinical Neurophysiology, 119*, 1506-1514.

- Leon-Carrion, J., Madrazo-Atutxa, A., Mangas, M. A., Soto-Moreno, A., Pumar, A., Leon-Justel, A., Martín-Rodríguez, J. F., Venegas, E., Domínguez-Morales, M. R., & Leal-Cerro, A. (2009). A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. *Clinical Endocrinology*, *70*, 192-200.
- Le Roith, D., Bondy, C., Yakar, S., Liu, J. L., & Butler, A. (2001). The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Reviews*, *22*, 53-74.
- Leski, M. L., Valentine, S. L., Baer, J. D., & Coyle, J. T. (2000). Insulin-like growth factor-I prevents the development of sensitivity to kainite neurotoxicity in cerebellar granule cells. *Journal of Neurochemistry*, *75*, 1548-1556.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lijffijt, M., van Dam, P. S., Kenemans, J. L., Koppeschaar, H. P. F., de Vries, W. R., Drent, M. L., Wittenberg, A., & Kemner, C. (2003). Somatotrophic-axis deficiency affects brain substrates of selective attention in childhood-onset growth hormone deficient patients. *Neuroscience Letters*, *353*, 123-126.
- Ling, N., Esch, F., Bohlen, P., Brazeau, P., Wehrenberg, W. B., & Guillemin, R. (1984). Isolation, primary structure, and synthesis of human hypothalamic somatocrinin: growth hormone-releasing factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *81*, 4302-4306.

- Liu, X. F., Fawcett, J. R., Thorne, R. G., & Frey, W. H. (2001). Noninvasive intranasal insulin-like growth factor-I reduces infarct volume and improves neurologic function in rats following middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience Letters*, *308*, 91-94.
- Lopez-Fernandez, J., Sanchez-Franco, F., Velasco, B., Tolon, R. M., Pazos, F., & Cacicedo, L. (1996). Growth hormone induces somatostatin and insulin-like growth factor I gene expression in the cerebral hemispheres of aging rats. *Endocrinology*, *137*, 4384-4391.
- Maeshima, S., Nakai, K., Itakura, T., Komai, N., & Dohi, N. (1997). Exploratory-motor task to evaluate right frontal lobe damage. *Brain Injury*, *11*, 211-227.
- Malek, M., Zahedi Asl, S., Sarkaki, A., Farbood Y., & Doulah, A. H. (2009). The effect of intra-hippocampal injection of growth hormone on spatial learning and memory in animal model of Alzheimer's disease. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, *12*, 1237-1245.
- Marazuela, M., Paniagua, A. E., Gahete, M. D., Lucas, T., Alvarez-Escolá, C., Manzanares, R., Cameselle-Teijeiro, J., Luque-Ramirez, M., Luque, R. M., Fernandez-Rodriguez, .E, Castaño, J. P., & Bernabeu, I. (2011). Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*, E251-259.

- Matsuoka, N., Maeda, N., Yamaguchi, I., & Satoh, M. (1994). Possible involvement of brain somatostatin in the memory formation of rats and the cognitive enhancing action of FR121196 in passive avoidance task. *Brain Research*, 642, 11-19.
- Meliska, C. J., Burke, P.A., Bartke, A., & Jensen, R. A. (1997). Inhibitory avoidance and appetitive learning in aged normal mice: comparison with transgenic mice having elevated plasma growth hormone levels. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68, 1-12.
- Melmed, S. (2006). Acromegaly. *New England Journal of Medicine*, 335, 2558-2573.
- Melmed, S. (2009). Acromegaly pathogenesis and treatment. *Journal of Clinical Investigation*, 119, 3189-3202.
- Mercado, M., Borges, F., Bouterfa, H., Chang, T. C., Chervin, A., Farrall, A. J., Patocs, A., Petersenn, S., Podoba, J., Safari, M., & Wardlaw, J; SMS995B2401 Study Group. (2007). A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 66, 859–868.

- Mestron, A., Webb, S. M., Astorga, R., Benito, P., Catala, M., Gaztambide, S., Gómez, J. M., Halperin, I., Lucas-Morente, T., Moreno, B., Obiols, G., de Pablos, P., Paramo, C., Picó, A., Torres, E., Varela, C., Vázquez, J. A., Zamora, J., Albareda, M., & Gilabert, M. (2004). Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology*, *151*, 439-446.
- Moore, M. J., Moore, P. B., & Shaw, P. J. (1998). Mood disturbance in motor neurone disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *160*, S53-S56.
- Morley, J. E., Kaiser, F., Raum, W. J., Perry, H. M., 3rd, Flood, J. F., Jensen, J., Sillver, A. J., & Roberts, E. (1997). Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *94*, 7537-7542.
- Murray, R.D., Kim, K., Ren, S. G., Chelly, M., Umehara, Y., & Melmed, S. (2004). Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis. *The Journal of Clinical Investigation*, *114*, 349-356.
- Murray, R. D., & Melmed, S. (2008). A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*, 2957-2968.

- Nabarro, J. D. (1987). Acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 26, 481-512.
- Niblock, M. M., Brunso-Bechtold, J. K., & Riddle, D. R. (2000). Insulin-like growth factor-I stimulates dendritic growth in primary somatosensory cortex. *Journal of Neuroscience*, 20, 4165-4176.
- Papadakis, M. A., Grady, D., Tierney, M. J., Black, D., Wells, L., & Grunfeld, C. (1995). Insulin-like growth factor 1 and functional status in healthy older men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43, 1350-1355.
- Papadakis, M. A., Grady, D., Black, D., Tierney, M. J., Gooding, G. A., Schambelan, M., & Grunfeld, C. (1996). Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Annals of Internal Medicine*, 124, 708-716.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C.M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 49-65
- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K., & Lehmann, D. (2002). Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 24, Suppl C, 91-95.

O'Kusky, J. R., Ye, E., & D'Ercole, A. J. (2000). Insulin-like growth factor-I promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development. *Journal of Neuroscience*, *20*, 8435-8442.

Orme, S. M., McNally, R. J. Q., Cartwright, R. A., & Belchetz, P. E. (1998). Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *83*, 2730-2734.

Owen, A. M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Experimental Brain Research*, *133*, 33-43.

Pantanetti, P., Sonino, N., Arnaldi, G., Boscaro, M. (2002). Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary*, *5*, 17-19.

Pouladi MA, Xie Y, Skotte NH, Ehrnhoefer DE, Graham RK, Kim JE, Bissada N, Yang XW, Paganetti P, Friedlander RM, Leavitt BR, Hayden MR. (2010). Full-length huntingtin levels modulate body weight by influencing insulin-like growth factor 1 expression. *Human Molecular Genetics*, *19*, 1528-1538.

Raisman, G. (1997). An urge to explain the incomprehensible: Geoffrey Harris and the discovery of the neural control of the pituitary gland. *Annual Review of Neuroscience*, *20*, 533-566.

Rajasoorya, C., Holdaway, I. M., Wrightson, P., Scott, D. J., & Ibbertson, H. K. (1994). Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical Endocrinology*, *41*, 95-102.

- Ransome, M.I., Goldshmit, Y., Bartlett, P.F., Waters, M.J., & Turnley, A.M. (2004). Comparative analysis of CNS populations in knockout mice with altered growth hormone responsiveness. *European Journal Neuroscience*, *19*, 2069–2079.
- Rey, A. (2004). *Test de una figura compleja (segunda edición)*. Madrid: TEA ediciones.
- Richert, S., Strauss, A., Fahlbusch, R., Oeckler, R., & von Werder, K. (1987). [Síntomas psicopatológicos y rasgos de personalidad en pacientes con acromegalia florida] (en alemán). *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie* (Zurich), *138*, 61–86.
- Rivier, J., Spiess, J., Thorner, M., & Vale, W. (1982). Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumour. *Nature*, *300*, 276–278.
- Rossi, J. L. (2005). Effects of GH on cognitive function. *Hormone Research*, *64*(S3), 89-94.
- Romer, A. S., & Parsons, T. S. (1977). *The vertebrate body*. Philadelphia, PA: Holt-Saunders International.
- Saleh, N., Moutereau, S., Durr, A., Krystkowiak, P., Azulay, J. P., Tranchant, C., Broussolle, E., Morin, F., Bachoud-Lévi, A. C., & Maison, P. (2009). Neuroendocrine disturbances in Huntington's disease. *PLoS One*, *4*, e4962.

Saleh, N., Moutereau, S., Azulay, J. P., Verny, C., Simonin, C., Tranchant, C., El Hawajri, N., Maison, P., & Huntington French Speaking Group. (2010). High insulinlike growth factor I is associated with cognitive decline in Huntington disease. *Neurology, 75*, 57-63.

Sanz, J., & Vazquez, C. (1998). Fiabilidad, validez, y datos normativos del Inventario de Depresión de Beck. *Psicothema, 10*, 303-318.

Scheepens, A., Sirimanne, E. S., Breier, B. H., Clark, R. G., Gluckman, P. D., & Williams, C. E. (2001). Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury. *Neuroscience, 104*, 677-687.

Serra-Grabulosa, J. M., Junqué, C., Verger, K., Salgado-Pineda, P., Mañeru, C., & Mercader, J. M. (2005). Cerebral correlates of declarative memory dysfunctions in early traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 76*, 129-131.

Shimon, I., Cohen, Z.R., Ram, Z., & Hadani, M. (2001). Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery, 48*, 1239-1243; discusión 1244-1235.

- Shimon, I., Taylor, J. E., Dong, J. Z., Bitonte, R. A., Kim, S., Morgan, B., Coy, D. H., Culler, M. D., & Melmed, S. (1997). Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin regulation. *The Journal of Clinical Investigation*, *99*, 789–798.
- Shum, D. H. K., McFarland, K. A., & Bain, J. D. (1990). Construct validity of eight tests of attention: comparison of normal and closed head injured samples. *Clinical Neuropsychology*, *4*, 151-162.
- Sherlock, M., Fernandez-Rodriguez, E., Alonso, A. A., Reulen, R. C., Ayuk, J., Clayton, R. N., Holder, G., Sheppard, M. C., Bates, A., & Stewart, P. M. (2009). Medical therapy in patients with acromegaly: predictors of response and comparison of efficacy of dopamine agonists and somatostatin analogues. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *94*, 1255–1263.
- Sievers, C., Dimopoulou, C., Pfister, H., Lieb, R., Steffin, B., Roemmler, J., Schopohl, J., Mueller, M., Schneider, H. J., Ising, M., Wittchen, H. U., & Stalla, G. K. (2009a). Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clinical Endocrinology*, *71*, 691–701.

- Sievers, C., Sämman, P. G., Dose, T., Dimopoulou, C., Spieler, D., Roemmler, J., Schopohl, J., Mueller, M., Schneider, H. J., Czisch, M., Pfister, H., Stalla, G. K. (2009b). Macroscopic brain architecture changes and white matter pathology in acromegaly: a clinicoradiological study. *Pituitary*, 12, 177-185.
- Sievers, C., Sämman, P. G., Pfister, H., Dimopoulou, C., Czisch, M., Roemmler, J., Schopohl, J., Stalla, G. K., & Zihl, J. (2011, en prensa). Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates. *Pituitary*.
- Smith, G. P., & Root, A. W. (1971) Dissociation of changes in growth hormone and adrenocortical hormone levels during brain stimulation of monkeys. *Neuroendocrinology*, 8, 235-244.
- Sonntag, W. E., Lynch, C. D., Cefalu, W. T., Ingram, R. L., Bennett, S. A., Thornton, P. L., & Khan, A. S. (1999). Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 54, B521-B538.
- Spreen, O., & Benton, A. L. (1965). Comparative studies of some psychological tests for cerebral damage. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 140, 323-333.
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279-306.

- Stabler, B., Clopper, R. R., Siegel, P. T., Stoppani, C., Compton, P. G., & Underwood, L. E. (1994). Academic achievement and psychological adjustment in short children. The National Cooperative Growth Study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 15*, 1-6.
- Steriade, M., Amzica, F., & Contreras, D. (1996). Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *The Journal of Neurosciences, 16*, 392-417.
- Stuss, D. T., Ely, P., Hugenholtz, H., Richard, M. T., LaRochelle, S., Poirier, C. A., & Bell, I. (1985). Subtle neuropsychological deficits in patients with good recovery after closed head injury. *Neurosurgery, 17*, 41-47.
- Sun, L. Y., Al-Regaiey, K., Masternak, M. M., Wang, J., & Bartke, A. (2005). Local expression of GH and IGF-1 in the hippocampus of GH-deficient long-lived mice. *Neurobiology of Aging, 26*, 929-937.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Tanriverdi, F., Yapislar, H., Karaca, Z., Unluhizarci, K., Suer, C., & Kelestimur, F. (2009). Evaluation of cognitive performance by using P300 auditory event related potentials (ERPs) in patients with growth hormone (GH) deficiency and acromegaly. *Growth Hormone and IGF Research, 19*, 24-30.

- Thornton, P. L., Ingram, R. L., & Sonntag, W. E. (2000). Chronic [D-Ala²]-growth hormone releasing hormone administration attenuates age-related deficits in spatial memory. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *55*, B106–B112.
- Thatcher, R. W., Walker, R. A., Gerson, I., & Geisler, F. H. (1989). EEG discriminant analyses of mild head trauma. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *70*, 185-189.
- Tiemensma, J., Biermasz, N. R., van der Mast, R. C., Wassenaar, M. J., Middelkoop, H. A., Pereira, A. M., & Romijn, J. A. (2010). Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*, 392-402.
- Torres-Aleman, I. (2008). Mouse models of Alzheimer's dementia: current concepts and new trends. *Endocrinology*, *149*, 5952-5957.
- Trepp, R., Everts, R., Stettler, C., Fischli, S., Allemann, S., Webb, S. M., & Christ, E. R. (2005). Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clinical Endocrinology*, *63*, 103-110.
- T'Sjoen, G., Bex, M., Maiter, D., Velkeniers, B., & Abs, R. (2007). Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian registry on acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, *157*, 411-417.

- van Dam, P. S., Aleman, A., de Vries, W. R., Deijen, J. B., van der Veen, E. A., de Haan, E. H., & Koppeschaar, H. P. (2000). Growth hormone, insulin-like growth factor I and cognitive function in adults. *Growth Horm & IGF Research, 10 Supl. B*, S69-73.
- van Dam, P. S., de Winter, C. F., de Vries, R., van der Grond, J., Drent, M. L., Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Aleman, A., de Haan, E. H. F., & Koppeschaar, H. P. F., (2005). Childhood-onset growth hormone deficiency, cognitive function and brain N-acetylaspartate. *Psychoneuroendocrinology, 30*, 357-363.
- Webb, S. M., Prieto, L., Badia, X., Albareda, M., Catalá, M., Gaztambide, S., Lucas, T., Páramo, C., Picó, A., Lucas, A., Halperin, I., Obiols, G., & Astorga, R. (2002). Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clinical Endocrinology, 57*, 251-258.
- Webb, S. M., Badia, X., Lara-Surinach, N., for the Spanish AcroQoL Study Group (2006). Validity and clinical applicability of the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL): a six months prospective study. *European Journal of Endocrinology, 155*, 269-277.
- Werner, S. (2006). Acromegaly and brain function: effects on human brain during conditions with increased growth hormone concentrations. En: Nyberg, F., ed. *The somatotrophic axis in brain function*. Burlington, MA: Academic Press; 267-271.

Woods, K. A., Camacho-Hubner, C., Savage, M. O., & Clark, A. J. L. (1996). Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *New England Journal of Medicine*, *355*, 1363-1367.

Ye, P., Xing, Y., Dai, Z., & D'Ercole, A. J. (1996). In vivo actions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on cerebellum development in transgenic mice: Evidence that IGF-I increases proliferation of granule cell progenitors. *Brain Research. Developmental brain research*, *95*, 44-54.

Ye, P., Lee, K. H., & D'Ercole, A. J. (2000). Insulin-like growth factor-I (IGF-I) protects myelination from undernutritional insult: Studies of transgenic mice overexpressing IGF-I in brain. *Journal of Neuroscience Research*, *62*, 700-708.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Amaral, D. G., & Suzuki, W. A. (1989). Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *The Journal of Neuroscience*, *9*, 4355-4370.

Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, *16*, 547-563.

