**INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL MÉDICO QUIRÚRGICO**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**



**DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN CON ACROMEGALIA ATENDIDA EN CONSULTA DE ENDOCRINOLOGIA EN EL CONSULTORIO DE ESPECIALIDADES DEL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL DURANTE EL 2010**

REALIZADO POR:

Dra. Elliana Regina López Estrada

Residente de 3er año de Medicina Interna

PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESOR:

Dr. José Max Molina Barriere

San Salvador, 17 de octubre de 2011.

Agradecimientos especiales a:

Dr. José Max Molina

Dra. Alma Rosa Monterrosa

Dra. Rosa Lorena Alvarenga

**RESUMEN**

La acromegalia, endocrinopatía poco común a nivel mundial, es causada por la secreción excesiva de Hormona del Crecimiento, generalmente secundaria a un adenoma hipofisiario, con un cuadro clínico insidioso que genera detección y manejos tardíos. En el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, el Consultorio de Especialidades cuenta con una bien delimitada población acromegálica de la que hasta la fecha se tenía poca información. Ante la necesidad de conocer sus características se realiza el presente estudio descriptivo, incluyendo datos de 40 pacientes con la patología atendidos durante 2010.

El grupo descrito se encontró conformado por pacientes desde 21 hasta 75 años de edad, con una media de 53.4 años (±13.088), a predominio de mujeres. En ellos, las manifestaciones clínicas que comúnmente generaron consulta se resumen en crecimiento acral y facial, cefalea, trastornos visuales y artralgias, iniciando en su mayoría antes de los 50 años de edad. En promedio el tiempo de evolución al diagnóstico, estimado en 3.8 años, fue considerablemente menor que el reportado en la literatura internacional; a pesar de ello, la mayoría de pacientes debutaron con adenomas mayores de 1cm y extensión fuera de la silla turca. El 95% fue abordado con resección quirúrgica inicial; y a la fecha de estudio la mayoría recibía terapia con análogos de somatostatina de larga (27.5%) y corta acción (22.5%).

Se identificó que 55% del grupo no cumple criterios de control bioquímico, siendo más frecuente la falta de control en mujeres y en presencia de macro-adenomas y extensión perisellar al diagnóstico. Finalmente, el tamizaje de enfermedad cardiovascular y malignidad colorrectal se ha realizado en 17.5% y 10% de pacientes, respectivamente, con detección de anormalidad en la mayoría de ellos, incluyendo un caso de cáncer de colon avanzado. El manejo multidisciplinario se hace necesario para asegurar la atención óptima del paciente con acromegalia.

**INDICE**

1. INTRODUCCIÓN………………………………………………………….……4
2. ANTECEDENTES……………………………………………………………...5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA………………………………………..7
4. JUSTIFICACIÓN....………………………………………………………..…...9
5. OBJETIVOS…………………………………………………………………...11
6. MARCO TEÓRICO……………………………………………………….......13
7. DISEÑO METODOLÓGICO…………………………………………………21
8. RESULTADOS………………………………………………………………..32
9. DISCUSIÓN…………………………………………………………………...36
10. CONCLUSIONES…………………………………………………………….41
11. RECOMENDACIONES………………………………………………………42
12. BIBLIOGRAFÍA………………………………………………………………..43

ANEXOS…………………………………………………………………………...46

1. **INTRODUCCION**

La acromegalia es una enfermedad poco común secundaria a la producción excesiva de Hormona del Crecimiento, la cual generalmente se asocia a un adenoma hipofisiario. Debido a su inicio insidioso e inespecífico, tanto el diagnóstico como el manejo oportuno puede demorarse hasta la aparición del fenotipo característico. Muchos casos nunca son detectados, generando un sub-registro importante y poblaciones muy reducidas de pacientes conocidos y susceptibles de estudio.

A nivel centroamericano, la Endocrinología carece aún de una base de datos fidedigna del individuo con acromegalia y existen diversas iniciativas regionales que buscan la integración del conocimiento proveniente de cada país. En este contexto, el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) al momento cuenta con un grupo bien delimitado de pacientes acromegálicos, atendidos de forma ambulatoria, de quienes se ha logrado obtener valiosa información.

El presente consiste en un trabajo puramente descriptivo, en el cual se realiza una primera aproximación a las características generales de la población acromegálica del ISSS, ya que no se cuenta hasta la fecha con estudios previos en dicha área. Se indagó sobre datos como sexo, edad, tiempo de diagnóstico, manifestaciones clínicas iniciales, comorbilidades, manejo actual, entre otros, que permiten esbozar un perfil del paciente que adolece acromegalia en El Salvador.

Se pretende que los datos obtenidos, provenientes del expediente clínico, y en algunos casos, de comunicación directa con los pacientes, sirvan como una base para poder dar inicio a futuros esfuerzos investigativos enfocados en mejorar la atención que se les brinda y, consecuentemente, su calidad de vida.

1. **ANTECEDENTES**

La experiencia con acromegalia a nivel de Latinoamérica es limitada, sin embargo, se han hecho algunas investigaciones en países como México, Colombia, Brasil y Cuba sobre aspectos puntuales del paciente que presenta la patología.

En Agosto de 2007 se realizó una reunión en ciudad de México, en la que estuvieron presentes neuroendocrinólogos latinoamericanos, estadounidenses y europeos. El objetivo fue llegar a un consenso en cuanto a la forma de diagnosticar, tratar y dar seguimiento al paciente acromegálico, con un enfoque especial en la realidad latinoamericana, incluyendo las dificultades en cuanto a costos, disponibilidad y accesibilidad de pruebas de laboratorio e imagen. También se hizo énfasis en el reto que representa crear guías útiles para dar respuesta a una población tan diversa y extensa de más de 550 millones de personas (1).

Uno de los grandes logros de esta reunión fue el desarrollo de una propuesta de algoritmos para el abordaje protocolizado del paciente con acromegalia de nuevo diagnóstico en Latinoamérica (Anexo 1) y para el manejo del paciente refractario a dosis máximas de análogos de somatostatina y resección quirúrgica (Anexo 2).

Otras iniciativas de investigación en acromegalia han sido puestas en marcha con el fin de recopilar información sobre la relación que existe entre esta enfermedad y otros trastornos endócrinos como la Diabetes Mellitus y la intolerancia a la glucosa a nivel de Latinoamérica, principalmente México, donde se ha llegado a contar con grupos de hasta 257 pacientes, seguidos a lo largo de 12 años (2) y Brasil, donde se han realizado estudios de prevalencia de acromegalia en población diabética (3).

En cuanto a opciones de tratamiento, Cuba ha generado informes científicos sobre su experiencia con la resección transesfenoidal como opción de primera línea para microadenomas hipofisiarios (4).

En Centro América, uno de los países más activos en cuanto a investigación del paciente acromegálico es Costa Rica. La Asociación Costarricense de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (ACEDYN) desde 2002 ha dirigido charlas informativas y talleres a nivel regional para mejorar los registros de esta población y eliminar en lo posible el subdiagnóstico, a pesar que la Asociación reconoce que no cuenta con datos nacionales de prevalencia u otros datos demográficos de acromegalia.

En El Salvador, a la fecha, no existen estudios publicados sobre el tema, sin embargo en los principales hospitales de referencia del país (principalmente los pertenecientes al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social) se han generado varios proyectos de investigación en cuanto a epidemiología de la enfermedad, y otros sobre aspectos puntuales como la determinación de los tipos de tratamiento ofrecidos a este grupo de pacientes.

También se han desarrollado campañas de alcance nacional para dar a conocer en los centros de atención de primer nivel las características típicas del paciente acromegálico, con el fin de aumentar la capacidad de reconocimiento y diagnóstico de esta condición para su referencia oportuna al especialista.

En el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, aún no se ha logrado establecer un comité específico para abordar el tema de acromegalia, no obstante, hay iniciativas individuales de investigación con el objetivo de comparar opciones de tratamiento farmacológico disponibles, sobre todo en lo que concierne al uso de análogos de somatostatina de corta duración versus larga duración.

1. **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**3.1 Identificación**

¿Cuáles son las características generales de la población con acromegalia atendida en la Consulta Externa de Endocrinología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social?

**3.2 Delimitación.**

El estudio incluye a cuarenta y dos pacientes acromegálicos atendidos en la Consulta Externa de Endocrinología, en el Consultorio de Especialidades del Instituto Salvadoreño del Seguro Social durante el año 2010.

**3.3 Definición**

¿Cómo se distribuyen los pacientes con acromegalia según sexo?

¿Cuál es la edad más frecuente de inicio de manifestaciones clínicas?

¿Cuánto tiempo transcurre desde el inicio de manifestaciones clínicas hasta el diagnóstico?

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes?

¿Qué características radiológicas presenta la neoplasia hipofisiaria al diagnóstico?

¿Qué métodos se usaron para detectar y diagnosticar acromegalia en la población?

¿Qué tratamiento reciben actualmente los pacientes en estudio?

¿Qué porcentaje de pacientes acromegálicos se encuentran controlados bioquímicamente al momento del estudio?

¿En qué porcentaje de pacientes se ha realizado tamizaje ecocardiográfico para la detección de complicaciones cardiovasculares?

¿En qué porcentaje de pacientes se ha realizado tamizaje colonoscópico para detección de cáncer colorrectal asociado a acromegalia?

1. **JUSTIFICACIÓN**

La acromegalia es una patología infrecuente dentro del campo endocrinológico, con un número reducido de pacientes en comparación con otras áreas de gran demanda como, por ejemplo, la consulta por Diabetes Mellitus o enfermedad tiroidea.

Los estudios realizados hasta el momento a nivel mundial han enfrentado la dificultad de contar con muy pocos individuos, ya que la incidencia de la acromegalia es sumamente baja. Sin embargo, el interés creciente hacia las patologías que afectan hipófisis, ha permitido que cada vez un mayor número de pacientes sean diagnosticados de manera oportuna y más temprana que en años pasados lo cual, como consecuencia, genera grupos más amplios que se prestan para la investigación.

El esfuerzo científico, en el presente, se ha dirigido hacia el reto de crear directrices internacionales que unifiquen los criterios de diagnóstico y pautas de manejo del paciente acromegálico. Sin embargo, los estudios utilizados como base para dichas directrices han sido en su gran mayoría elaborados en poblaciones de Europa y Norte América.

Latinoamérica, por su parte, se ha unido de forma progresiva al esfuerzo de ampliar el campo de conocimiento de la acromegalia incluyendo poblaciones propias. Sin embargo, en la mayoría de países y especialmente los centroamericanos, aún es poca la información recopilada, y es indudable que antes de pretender dar inicio a cualquier investigación, es fundamental primero tener una idea clara de los individuos a estudiar.

En la actualidad, el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) cuenta con un grupo de pacientes con acromegalia poco estudiado y que, desde hace al menos una década, ha motivado el iniciar una revisión de las características epidemiológicas generales, manejo, seguimiento y opciones de tratamiento de dicha población.

En vista de lo anterior, el presente trabajo es una respuesta a la necesidad del ISSS de contar con una base de datos del paciente que adolece acromegalia, con el fin de que ésta pueda servir como punto de partida para el desarrollo de proyectos a futuro.

**5. OBJETIVOS**

**5.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir las características generales de los pacientes con diagnóstico de acromegalia atendidos en Consulta Externa de Endocrinología, localizada en el Consultorio de Especialidades del Instituto Salvadoreño del Seguro Social durante el año 2010.

**5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Conocer la distribución de casos de acromegalia con relación al sexo de los pacientes en estudio.
2. Determinar los rangos de edad más frecuentemente asociados al inicio de manifestaciones clínicas de acromegalia.
3. Calcular el tiempo promedio en años transcurrido entre el inicio de manifestaciones clínicas propias de acromegalia y el momento en que se realiza su diagnóstico.
4. Enumerar las manifestaciones clínicas encontradas en el paciente con acromegalia al momento de su diagnóstico y reconocer las más comunes.
5. Delimitar las características radiológicas en cuanto a tamaño y extensión de la neoplasia hipofisiaria al momento del diagnóstico.
6. Conocer los métodos de imagen utilizados para la detección de neoplasia hipofisiaria y las pruebas de laboratorio usadas para el diagnóstico bioquímico de acromegalia en la población de estudio.
7. Identificar el tipo de tratamiento específico de acromegalia recibido por la población en estudio.
8. Determinar el porcentaje de pacientes que se encuentran controlados y el de aquéllos que no han logrado control bioquímico al momento del estudio.
9. Investigar el porcentaje de pacientes con acromegalia sometidos a estudios de tamizaje ecocardiográfico y colonoscópico para detección de enfermedad cardiovascular y cáncer colorrectal, respectivamente.
10. **MARCO TEÓRICO**

La acromegalia es una patología que se caracteriza por el crecimiento desproporcionado tanto de esqueleto, como de órganos y tejidos blandos. Resulta de la producción excesiva de Hormona del Crecimiento (HC) a partir de adenomas hipofisiarios predominantemente somatotrofos (99% de los casos), lo cual genera niveles circulantes de HC persistentemente altos (5).

Es conocida desde la antigüedad, sin embargo, la patogenia de la “prosopectasia” pituitaria como tal fue descrita por primera vez por Andrea Verga en 1864 y las manifestaciones clínicas características de acromegalia por Pierre Marie en 1886.

Ocurre con una incidencia anual aproximada de 5 casos por millón de individuos según reportes actuales estadounidenses (6). En otras revisiones internacionales se mencionan incidencias de 3 a 4 casos por millón (7), con una prevalencia de alrededor de 60 casos por millón (8). Estudios realizados en la región norte de Europa presentan resultados similares, reportando una prevalencia de 40 casos por millón (9).

Tradicionalmente, la prevalencia promedio (50 a 70 casos por millón) encontrada en la mayoría de publicaciones, ha sido cuestionada por nuevos estudios poblacionales, incluso generando controversia en cuanto a si pudiera estar incrementado el número de nuevos casos de acromegalia como consecuencia de causas ambientales o geográficas. Daly et al (10) identificó 9 casos de acromegalia en una población de 71,972 habitantes (prevalencia de 125 por millón), y Cannavò et al (11) identificó 28 casos en un área con 243,381 habitantes (prevalencia de 210 por millón), ambas poblaciones se hallaban expuestas a altos niveles de contaminación industrial (11).

En Latinoamérica no existen publicaciones que muestren la prevalencia e incidencia de acromegalia propia de la región, en general, se toman los datos descritos a nivel mundial.

En múltiples estudios internacionales se ha observado que no existe una predilección de género, raza o etnia del individuo con esta condición. La mayoría de pacientes son diagnosticados entre la cuarta y sexta década de la vida, siendo usualmente mayores de 50 años y presentando adenomas de células somatotrofas densamente granuladas (12,13). Sin embargo, estudios epidemiológicos realizados en España sugieren una ligera predominancia femenina (14,15).

Es conocido que las manifestaciones clínicas de acromegalia tardan varios años en ser evidentes y tienen una instauración insidiosa, no obstante, puede aparecer en pacientes más jóvenes en quienes se asocia con una mayor agresividad y velocidad de crecimiento del tumor hipofisiario, el cual suele presentar granulaciones de HC más dispersas (16). En la mayoría de individuos los cambios faciales y acrales pueden ser atribuídos al “envejecimiento”, y la heterogeneidad de síntomas y signos con que se presentan los pacientes puede contribuir al retraso en la detección de la enfermedad; en general, la demora en el diagnóstico suele tener un promedio de 10 años (17).

Por otra parte, muchas comorbilidades son comunes en la población general y por ello las anomalías aisladas probablemente no se consideren suficientes para justificar el inicio de estudio de un individuo (17). Agrava el problema de subdiagnóstico y demora en el reconocimiento de esta patología el hecho de que la población en general y los médicos, sobre todo del primer nivel de atención, se encuentran poco familiarizados con ella (18).

Debido al lento desarrollo de manifestaciones clínicas, la mayoría de los tumores productores de Hormona del Crecimiento son macroadenomas al momento del diagnóstico, es decir, son mayores de 10 milímetros. Sin embargo, solo el 60% de los pacientes con acromegalia causada por un adenoma hipofisiario secretan aisladamente HC, el resto son plurihormonales, y de éstos, la mayoría (25%) producen concomitantemente prolactina (16,19).

Debe tomarse en cuenta que los adenomas productores de HC solo constituyen un 20% de todos los tumores hipofisiarios y que son la segunda neoplasia hipofisiaria más frecuente después del prolactinoma (40-45%). El problema de base comúnmente es la replicación descontrolada de una sola célula, debido ya sea a anomalías genéticas o epigenéticas, por lo cual la gran mayoría de tumores de la hipófisis son monoclonales.

Es importante en el abordaje del paciente acromegálico, reconocer que a pesar que esta patología en 99% de los casos se debe a un adenoma secretor de HC, también puede explicarse en menor medida por 4 principales sindromes genéticos: Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 (NEM1), el síndrome o complejo de Carney, la acromegalia familiar y el síndrome de McCune-Albright (20).

Así mismo, la acromegalia puede ser causada, en casos excepcionales, por secreción ectópica de HC desde tumores torácicos o abdominales, o puede ser consecuencia de la elaboración de Hormona liberadora de HC (GHRH por sus siglas en inglés) a partir de tumores hipotalámicos o tumores carcinoides de tórax y abdomen, lo que produce sobreestimulación crónica del somatotropo, que constituye aproximadamente el 50% de la población celular hipofisiaria. (Anexo 3)(21).

La presentación clínica de la acromegalia, en orden descendente de frecuencia, según determinado en un estudio de aproximadamente 600 pacientes, incluye lentos cambios acrales y faciales, hiperhidrosis, cefalea, parestesias, disfunción sexual, hipertensión, bocio y, raramente, defectos en los campos visuales (22).

Suelen aparecer cambios sutiles en el esqueleto y configuración de las prominencias óseas faciales, así como agrandamiento de los tejidos blandos de esta área, resultando principalmente en un abultamiento inusual de la frente y arcos ciliares, además prognatismo mandibular, mal-oclusión maxilar y defectos de mordida, engrosamiento cutáneo y aumento de tamaño de manos y pies, frecuentemente referido como la necesidad de aumentar talla de calzado o de anillos (6).

La exposición crónica a niveles excesivos de HC y su hormona periférica blanco el Factor de Crecimiento Similar a Insulina-1, conocido como IGF1 por sus siglas en inglés (Insulinlike growth factor-1) lleva a engrosamiento de tejidos blandos de la lengua, corazón, riñón, colon y cuerdas vocales, así como engrosamiento periarticular y cartilaginoso, resultando en articulaciones grandes y dolorosas, con presencia de osteoartritis. Hasta el 60% de los pacientes exhiben cifoescoliosis e hiperostosis difusa. La duración de la enfermedad, niveles de IGF-1 y el hipogonadismo concurrente determinan la prevalencia de fracturas vertebrales.

Como se describe anteriormente, puede haber producción concomitante de prolactina, así como también, los adenomas plurihormonales pueden co-secretar Hormona Estimulante del Tiroides (TSH), causando hipertiroxinemia, o Adrenocorticotropina (ACTH) produciendo hipercortisolemia (6).

Recientes publicaciones relacionadas con el diagnóstico de acromegalia presentan dos principales grupos de manifestaciones clínicas: aquéllas causadas directamente por el efecto de masa tumoral y las manifestaciones sistémicas del exceso de Hormona de Crecimiento e IGF-1. Una actualización de 2008 que resume las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad se presenta en el Anexo 4. (5).

Aunque los tumores hipofisiarios asociados con Acromegalia son casi siempre benignos, los niveles persistentemente elevados de HC e IGF-1 producen un amplio espectro de morbilidad cardiovascular, respiratoria, endócrina y metabólica (23). Alrededor de un 30% de los pacientes desarrollan disfunción cardiovascular, incluyendo hipertensión, cardiomiopatía, arritmias, hipertrofia del ventrículo izquierdo y deterioro de la función diastólica (21). El resultado de estas complicaciones es una mortalidad en general tres veces mayor en los individuos acromegálicos que en el resto de la población a expensas principalmente de enfermedad cardiovascular y respiratoria (21).

De hecho, a menos que los niveles de HC se mantengan estrictamente controlados, la sobrevivencia promedio del paciente con esta patología es alrededor de 10 años menor que la del resto de individuos de su edad. En vista de lo anterior, las guías actuales para el manejo de acromegalia sugieren un estudio ecocardiográfico al diagnóstico, en todo paciente sin enfermedad cardíaca conocida y si ya existe cardiomiopatía, posterior al ecocardiograma debe referirse a un especialista (23).

Sin embargo, la enfermedad cardiovascular va seguida en incidencia de otra complicación no menos importante: la afección endócrina y metabólica. Hasta un 25% de los pacientes con Acromegalia desarrollan diabetes debido a que la HC es un potente antagonista de la insulina y la mayoría de los pacientes con niveles elevados de HC son intolerantes a la glucosa (21).

Esta relación ha sido de interés para el desarrollo de varios estudios, entre los que se cuentan algunos latinoamericanos, como el realizado en México con 257 pacientes acromegálicos, donde los resultados mostraron que en esa población, la diabetes se presentaba con mayor frecuencia en el sexo femenino a cualquier edad, en aquéllos con mayores niveles de HC, con macroadenomas y con mayor tiempo de evolución de la enfermedad. La razón de riesgo obtenida en dicho estudio para Diabetes Mellitus fue 3 veces mayor en los individuos con Acromegalia que en la población general (2).

Otra condición de gran importancia epidemiológica que se encuentra con mayor frecuencia en la población de acromegálicos es el cáncer colorrectal. La pregunta en cuanto a si los pacientes con acromegalia se encuentran en mayor riesgo de presentar esta malignidad surgió por primera vez hace alrededor de veinte años (24, 25). Actualmente, los avances del tratamiento de Acromegalia permiten que los pacientes vivan lo suficiente para manifestar neoplasias, problema que no se veía antiguamente por supervivencia notablemente corta.

Los factores de mayor riesgo para cáncer colorrectal en esta población, incluyen una edad mayor de 50 años, historia familiar de cáncer colónico, hipersomatotropismo de más de 10 años de duración, poliposis previa y más de 6 apéndices cutáneos (26-28). Numerosos estudios muestran una prevalencia estimada de neoplasias colónicas de 21% en pacientes acromegálicos, en comparación con un 9% en la población general (riesgo relativo 2.36), y el aparecimiento de éstas ha sido observado también en individuos jóvenes, independientemente de la dieta, la raza o la edad de diagnóstico (29).

Por las razones antes descritas, y tomando en cuenta que hasta un tercio de los pacientes ya tienen pólipos colónicos en el momento de diagnóstico (21), las guías actuales de acromegalia recomiendan al menos un estudio colonoscópico en todos los pacientes, y de existir poliposis, deberán continuar bajo vigilancia según las guías de cáncer colorrectal (23).

 Desde luego, lo ideal es identificar al paciente con acromegalia antes del desarrollo de complicaciones, para lo cual lo primero y más importante es tener la sospecha clínica. El proceso diagnóstico puede iniciar ya sea con estudios de laboratorio o imagen, a la cabeza la Resonancia Magnética Nuclear de hipófisis, que permite confirmar o descartar la presencia de un adenoma, dado que éste constituye la principal causa de producción excesiva de Hormona del Crecimiento. En su defecto, puede utilizarse tomografía computarizada cerebral y antiguamente incluso se utilizaban radiografías con énfasis en silla turca.

En aquellos pacientes que no presentan una neoplasia evidente de hipófisis, la tomografía corporal se utiliza para investigar la presencia de sitios ectópicos de producción de HC, tales como tumores carcinoides en tórax y abdomen. Con este objetivo también existen métodos de rastreo por medio de radioisótopos.

En cuanto a métodos de diagnóstico confirmatorio por laboratorio, la medición en sangre al azar de Hormona del Crecimiento no es útil debido a la forma pulsátil y variable en que dicha hormona es liberada normalmente. Sin embargo, se cuenta con dos pruebas diagnósticas validadas: 1) *Prueba de supresión de Hormona del Crecimiento:* considerándose diagnóstico un fallo en la supresión de la Hormona de Crecimiento a niveles menores de 1 ng/ml dentro de 1 a 2 horas posterior a una carga de 75 g de glucosa oral y 2) *Medición de IGF-1:* siendo diagnóstico si su valor en sangre excede el límite superior del rango establecido como normal según datos poblacionales comparables con edad y sexo del paciente (21).

Una vez realizado el diagnóstico debe evaluarse el tratamiento más apropiado para cada individuo ya que el uso óptimo de las modalidades de manejo reduce su mortalidad al nivel de la población general.

Basados en el hecho que los valores de HC superiores a 2.5 ng/ml, valores de IGF-1 elevados, la edad y duración de la enfermedad, la presencia de hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular son los principales determinantes de mortalidad, las Guías de Manejo de acromegalia determinan que las metas bioquímicas de control para asegurar la mayor reducción de mortalidad incluyen: mantener un valor de HC menor de 2.5 ng/ml o un valor de IGF-1 normal para sexo y edad del paciente (23).

El manejo de comorbilidades es también de vital importancia, y debido a que una mayor duración de la enfermedad determina mayor mortalidad, se recomienda un diagnóstico e inicio de tratamiento tan temprano como sea posible.

Otra de las metas clave en el manejo del individuo acromegálico es la reducción de masa tumoral, para lo cual existen varias alternativas terapéuticas: la cirugía logra de forma inmediata y sustancial la descompresión tumoral, en cambio la radioterapia tarda años en reducir el tamaño de la neoplasia.

El abordaje quirúrgico transesfenoidal es el tratamiento de elección para la mayoría de microadenomas y algunos macroadenomas, sin embargo, alrededor de 40 a 60% de estos últimos tienen una baja probabilidad de lograr control únicamente con cirugía. Las características tumorales que predicen falla terapéutica y recidiva incluyen un diámetro igual o superior a 2 cms, invasión a senos cavernosos, invasión lateral, compromiso de carótidas y crecimiento transcapsular hacia aracnoides (23).

Por otra parte, en cuanto a opciones farmacológicas, la terapia con antagonistas del receptor de Hormona del Crecimiento no induce reducción del tamaño tumoral y, de hecho, en casos infrecuentes, puede aumentarlo; los Agonistas de Dopamina solo reducen la masa tumoral en aproximadamente 5% de los pacientes, en tanto que los ligandos del receptor de somatostatina (análogos de somatostatina) reducen la masa tumoral en más del 20% (en promedio aproximadamente 50%), en 75% de los pacientes (30-34).

La involución tumoral en los pacientes manejados con análogos de somatostatina es independiente de su edad y del tamaño inicial de la neoplasia y generalmente va acompañada de mejoría bioquímica (35). Este tipo de fármacos se recomienda como primera línea de tratamiento no sólo por su notable efectividad sino también por la ventaja de contar con preparaciones de acción prolongada, tales como el octreotide LAR y lanreotide Autogel. Las fórmulas de larga duración dan mayor comodidad al paciente, y en múltiples estudios han demostrado ser equivalentes en control de síntomas y marcadores bioquímicos de acromegalia a los preparados de acción corta (36).

El objetivo del tratamiento en todo paciente con acromegalia es lograr control bioquímico, el cual puede tomar diferentes valores según los puntos de corte del método de laboratorio utilizado, sin embargo, generalmente se define como un valor de IGF-1 normal según su edad y sexo, o, un valor de Hormona de Crecimiento menor de 1.0 ng/ml posterior a un Test de Glucosa. Definir si el paciente se encuentra controlado o no constituye el punto de partida para elaborar un plan de seguimiento. Las guías actuales de manejo de acromegalia sugieren un algoritmo para este fin, el cual se muestra en el Anexo 5 (23).

A pesar de los avances logrados hasta la fecha, la acromegalia es aún una patología en estudio, principalmente en los países latinoamericanos, por lo que el profesional de la salud debe mantenerse al tanto de actualizaciones en guías de manejo internacional y aúnar esfuerzos para la recopilación de datos propios de la región.

**7. DISEÑO METODOLÓGICO**

**7.1 Tipo de investigación**

* Descriptivo
* Transversal

**7.2 Variables**

Las variables a tomar en cuenta son las siguientes:

* Sexo
* Edad al diagnóstico
* Tiempo de evolución al diagnóstico
* Manifestaciones clínicas
* Tamaño de la neoplasia hipofisiaria
* Extensión de la neoplasia hipofisiaria
* Método de detección por imagen
* Pruebas diagnósticas
* Tipo de tratamiento
* Tamizaje de complicaciones
* Respuesta al tratamiento

**7.2.1 Criterios de inclusión**

Serán incluidos aquellos pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

* Paciente con diagnóstico de acromegalia
* Atendido en Consultorio de Especialidades del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), área de Endocrinología, durante 2010.
* Ambos sexos
* Edad mayor de 18 años

**7.2.2 Criterios de exclusión**

Se excluye todo paciente que no cumpla los criterios antes mencionados y en quienes no se tenga acceso al expediente clínico u otra fuente confiable de información.

**7.3 Universo y muestra**

**7.3.1 Universo**

* Todos los pacientes con diagnóstico de acromegalia atendidos en la Consulta Externa de Endocrinología del ISSS.

**7.3.2 Muestra**

* Pacientes con diagnóstico de acromegalia atendidos en la Consulta Externa de Endocrinología, Consultorio de Especialidades del ISSS durante el año 2010.
* Se identificaron 42 pacientes que cumplen los criterios de inclusión, sin embargo por no contarse con dos expedientes clínicos se realizó el estudio con una muestra de 40 individuos

**7.4 Operacionalización de las variables**

* **Sexo**

Femenino o Masculino

* **Edad al diagnóstico**

Edad del paciente, en años cumplidos, al momento en que se confirma diagnóstico de Acromegalia.

La fecha de diagnóstico corresponde a la anotada por el médico Endocrinólogo tratante en el expediente clínico de cada paciente.

* **Tiempo de evolución al diagnóstico**

Tiempo transcurrido desde el año que el paciente refiere el inicio de las primeras manifestaciones clínicas de acromegalia hasta el momento, anotado en expediente clínico, en que se confirma el diagnóstico.

Este periodo se cuantificará en años.

* **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas que interesan al estudio comprenden todos aquellos signos y/o síntomas (directamente atribuibles a acromegalia) que el paciente reconoce como motivo de su primera consulta, o en su defecto, aquéllos que se encuentran documentados por el médico tratante en el expediente clínico de primera vez

Todo signo o síntoma atribuible a otra patología del paciente, diferente de acromegalia, se excluye de este apartado.

Se toma como base la actualización de 2008 sobre manifestaciones clínicas publicadas por la Revista Endocrinológica de Desórdenes Metabólicos (Anexo 4).

* **Tamaño de la neoplasia hipofisiaria**

Corresponde a:

Tamaño descrito en el reporte oficial del primer estudio de imagen diagnóstico consignado en el expediente clínico (Resonancia Magnética Nuclear, Tomografía computarizada, otros)

Medida en centímetros.

Se entenderá la medida según las dimensiones de la neoplasia en sus ejes: longitudinal x transversal x anteroposterior.

Toda neoplasia mayor de 1 cm en al menos uno de sus ejes se considera “Macroadenoma”, de lo contrario se entenderá como “Microadenoma”.

* **Extensión de la neoplasia hipofisiaria**

Se determinará de acuerdo a la descripción del reporte oficial del primer estudio de imagen diagnóstico consignado en el expediente clínico, que detalle dimensiones de la neoplasia.

La extensión corresponde a evidencia de crecimiento de la neoplasia hipofisiaria más allá de los límites de la silla turca, así:

Extensión superior: quiasma óptico, tallo hipotálamo- hipofisiario, estructuras vasculares (arteria carótida intracraneal), otros.

Extensión inferior: Seno esfenoidal y estructuras circundantes o erosión del piso de la silla turca sin invasión al seno esfenoidal.

Extensión lateral: senos cavernosos, arteria carótida en su porción intracavernosa, pares craneales Oculomotor, Troclear, Abducente, ramas oftálmica y maxilar del Trigémino**.**

Extensión difusa: cuando el aumento de tamaño tumoral es difuso comprometiendo más de una región (superior, inferior, lateral).

* **Métodos de detección**

Se refiere específicamente a los métodos radiológicos utilizados en la detección inicial de anormalidades sellares y/o masas de hipófisis.

Se toma en cuenta el primer estudio de imagen en el que se evidencian anormalidades de la región sellar sugestivas de neoplasia hipofisiaria, pudiendo corresponder a los siguientes:

 Radiografía convencional (“spot” de silla turca)

Tomografía computarizada

 Resonancia Magnética Nuclear

* **Pruebas diagnósticas**

Comprende las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de acromegalia:

* + Prueba de supresión de Hormona del Crecimiento (Test de Glucosa)

o

* + Medición de IGF-1 (Insulinlike Growth Factor- 1)

La prueba diagnóstica a tomar en cuenta deberá reunir las siguientes condiciones:

 Ser un método de diagnóstico validado para Acromegalia

Haber sido realizada previo al inicio de cualquier tipo de tratamiento específico para Acromegalia.

Tener un resultado diagnóstico de Acromegalia:

*Prueba de supresión de Hormona del Crecimiento:*

Fallo en la supresión de la Hormona de Crecimiento a niveles menores de 1 ng/ml dentro de 2 horas posterior a una carga de 75 gramos de glucosa oral.

*Medición de IGF-1:*

Valor que exceda el límite superior del rango establecido como normal según datos poblacionales comparables con edad y sexo del paciente.

La medición de Hormona del Crecimiento en sangre al azar no se encuentra validada como prueba diagnóstica por lo que no se incluye en este apartado.

Debido a que la medición de IGF-1 no se realiza de forma rutinaria en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, se tomará en cuenta el resultado de cualquiera de las pruebas antes mencionadas, ya sea nivel de Hormona de Crecimiento o IGF-1, siempre que su valor se encuentre consignado en el expediente.

* **Tipo de tratamiento**

Se refiere a todas las medidas terapéuticas específicas para el manejo de acromegalia recibidas por el paciente desde el momento de su diagnóstico hasta la fecha en que se realiza el presente estudio.

No se incluye en este apartado el tratamiento de comorbilidades del paciente.

Los tipos de tratamiento a tomar en cuenta se clasificarán de la siguiente manera:

* 1. Quirúrgico (resección)
		+ Abordaje transfrontal
		+ Abordaje transesfenoidal
	2. Farmacológico

b.1. Análogos de somatostatina de corta duración

b.2. Análogos de somatostatina de larga duración

b.3. Agonistas de dopamina

b.4. Antagonistas del Receptor de Hormona del Crecimiento

* 1. Radioterapia
* **Tamizaje de complicaciones**

La enfermedad cardiovascular y el cáncer, especialmente el de colon, son dos de las principales causas de muerte en la población con acromegalia. Actualmente se recomienda que en todo paciente de reciente diagnóstico, se realice un estudio ecocardiográfico y uno colonoscópico de base.

En la presente variable se definirá la Realización o No realización de las siguientes pruebas:

* + Ecocardiograma
	+ Colonoscopía

Para el caso de Ecocardiograma, debe cumplir las siguientes condiciones:

Haber sido realizado con equipo ecocardiográfico estándar del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

Realizado por Cardiólogo capacitado perteneciente al ISSS.

Realizado durante cualquier momento desde el diagnóstico de Acromegalia hasta la fecha.

En cuanto al estudio colonoscópico:

Se incluye tanto colonoscopía óptica como colonoscopía virtual.

 Realizada en equipo adecuado perteneciente al ISSS.

 Realizada por un Gastroenterólogo, Cirujano Endoscopista o Radiólogo (según la técnica) capacitado, perteneciente al ISSS.

En cualquier momento de la evolución del paciente.

* **Respuesta al tratamiento**

Para la operacionalización de la variable se utilizarán dos categorías, de acuerdo al perfil bioquímico del paciente:

* + Controlado
	+ No controlado

Controlado: Se entenderá bajo control bioquímico todo paciente acromegálico que tenga un valor de IGF-1 normal según su edad y sexo, o, todo aquél cuyo valor de Hormona de Crecimiento sea menor de 1.0 ng/ml posterior a un Test de Glucosa.

No controlado: el paciente que no cumpla los valores de control bioquímico.

Se tomará en cuenta el estudio bioquímico más reciente, cuyo reporte se encuentre consignado en el expediente.

**7.5 Fuente de información**

* 1. Expediente Clínico
	2. El paciente: vía telefónica o mediante una entrevista personal para complementar información del expediente en los casos que fuera necesario.

**7.6 Técnicas de obtención de la información**

Actualmente, la población conocida con diagnóstico de acromegalia en el Consultorio de Especialidades del ISSS se ha intentado ordenar de manera que sean atendidos por el mismo Endocrinólogo durante cada una de sus consultas de control. De esta forma se pretende dar una mejor calidad de atención al paciente y un mejor seguimiento a cada caso en particular.

Para la realización del presente trabajo se contó con la ayuda de la especialista encargada de la consulta externa de Acromegalia, quien proporcionó un listado de los pacientes atendidos de forma regular en el instituto, durante el año 2010, incluyendo datos generales como nombre, número de expediente y número telefónico de cada uno.

En primera instancia se realizó la revisión de los expedientes dentro de las instalaciones del instituto durante los meses de Noviembre y Diciembre de 2010.

Dado que la información anotada en el expediente clínico en algunos casos no es completa, fue necesario citar a algunos de los pacientes en estudio para una breve revisión de los datos de manera personal.

Se elaboró una tabla de consolidación de datos con los principales parámetros requeridos para dar respuesta a los objetivos específicos del presente estudio (Anexo 6).

.

**7.7 Procesamiento y análisis de información**

Se describirán las características de principal interés (representadas aquí como variables) a través de números, gráficos y medidas de centralización y de dispersión.

Algunas de las variables son nominales y ordinales, mientras que otras son interválicas y proporcionales. Por ser un estudio de carácter descriptivo, el presente reporte utiliza principalmente variables nominales, cualitativas, como: Sexo, Manifestaciones clínicas, tipo de método de detección por imagen, tipo de prueba diagnóstica y otras.

El sexo y el tamizaje de complicaciones (mediante ecocardiografía y colonoscopía), al ser variables dicotómicas: masculino/femenino, si/no, se representarán mediante gráfico de pastel.

Las manifestaciones clínicas, el método de detección por imagen y las pruebas diagnósticas, por ser variables con múltiples categorías, se representarán con gráficos de barras. De esta manera a simple vista se puede apreciar: 1) que los datos son nominales, y 2) que el orden es arbitrario.

Se hará uso de medidas de centralización y de dispersión para el análisis de algunas variables que resumen datos numéricos.

* Medidas de centralización:
	+ Media
	+ Mediana
	+ Moda
* Medidas de dispersión:
	+ Variancia
	+ Desviación estándar

Las cuales se obtendrán y analizarán para:

* Tiempo de evolución al diagnóstico
* Tamaño de la neoplasia hipofisiaria

Los datos se manejarán en Excel y el programa SPSS 16.0 para Windows.

**7.8. Consideraciones éticas**

El presente informe se realiza en base a datos obtenidos mediante revisión de expedientes y, en situaciones excepcionales, a través de comunicación directa con el paciente sin menoscabo de su privacidad y en congruencia con las consideraciones éticas de la Declaración de Helsinki sobre la investigación médica en sujetos humanos.

**7.9. Limitantes**

En la revisión de expedientes se encontraron las siguientes dificultades:

* Los expedientes de cuatro pacientes atendidos por acromegalia durante el periodo de estudio no se encontraron disponibles en el archivo de la institución por extravío. Por lo tanto, se excluyeron dos de ellos de la investigación y en los dos restantes los datos fueron obtenidos mediante comunicación directa con los pacientes y por anotaciones médicas en expedientes temporales.
* En la gran mayoría de expedientes revisados se encontraron datos incompletos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, o falta de reportes de exámenes.
* No se tienen expedientes completos de pacientes con larga evolución de acromegalia, especialmente aquéllos que ingresaron a la institución hace más de 10 años, los reportes correspondientes a la fecha del diagnóstico faltan o sólo se hace referencia a sus resultados en notas médicas.
* No hay reporte de exámenes, procedimientos quirúrgicos y estudios de imagen de aquellos pacientes que fueron manejados en instituciones públicas de salud al inicio de su enfermedad.
1. **RESULTADOS**

El estudio se realizó con una población base de 42 pacientes que, de acuerdo a registros del Consultorio de Especialidades del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, se habían mantenido regulares en sus controles de Endocrinología durante el año 2010, incluyendo a un paciente fallecido en julio de ese mismo año. De este grupo inicial se descartaron 2 sujetos, de quienes no se logró una fuente de información fiable.

El grupo final de 40 pacientes estudiados se encuentra conformado por 24 mujeres (60%) y 16 hombres (40%) (Tabla 1). Durante el periodo de estudio la mayoría de pacientes (52.5%) se encontraban entre la quinta y sexta década de la vida, sin embargo, el rango de edad variaba desde los 21 años hasta los 75 años, con una media de 53.4 años (±13.088), mediana de 55 años y moda de 47 (Tabla 2c).

Se determinó que en la población de estudio las manifestaciones clínicas de acromegalia iniciaron a edades tan tempranas como 14 años y tan tardías como 66 años. Los pacientes se distribuyen casi de forma equitativa en los rangos de edad de 18 a 30 años, 31 a 40 años y 41 a 50 años, con 20%, 25% y 25%, respectivamente. Por lo tanto, 70% de la población refiere haber notado el aparecimiento de manifestaciones propias de acromegalia entre la segunda y quinta década de la vida, con una media de 38.79 años (±12.432), moda de 46 años y mediana de 40 (Tabla 2a).

El diagnóstico de acromegalia según registrado en los expedientes, se produjo usualmente a los 47 años de edad (moda), con media de 43.27 años (±11.710) y mediana de 45. En promedio se diagnosticó la patología 3.8 años posterior al inicio de manifestaciones clínicas y, aunque hubo pacientes con hasta 20 años de evolución, lo cual introdujo sesgo en la muestra, la mayor parte de casos se detectó entre 1 a 5 años desde el inicio de la clínica, con moda y mediana de 2 años. Cabe destacar también que el 17.5% de la población recibió una atención y diagnóstico temprano, en los primeros 12 meses del inicio de manifestaciones (Tabla 3).

Dentro de la amplia gama conocida de manifestaciones clínicas asociadas a la sobreproducción de hormona del crecimiento se investigaron aquéllas que fueron reconocidas por el paciente como causa de la primera consulta. Los datos obtenidos demuestran que los cambios más evidentes en la morfología de cara y extremidades constituyeron el principal motivo de preocupación y búsqueda de atención médica. El 62.5% de pacientes afirmaron que habían presentando crecimiento de manos y pies, 50% notaron alteración de rasgos faciales. Manifestaciones menos específicas como cefalea, anormalidades del campo visual y artralgias fueron causa de consulta en un 32.5%, 30% y 27.5% de casos, respectivamente (Tabla 4).

La alteración del campo visual se reportó como la cuarta causa de consulta más frecuente entre la población en estudio. Se realizó campimetría en 32 de los 40 pacientes, de los cuales 8 reportaban alguna alteración visual, sin embargo, sólo 5 de ellos presentaba anormalidad campimétrica. Por otra parte, la mayoría de pacientes con campo visual limitado eran asintomáticos.

En referencia a la etiología de acromegalia, en 97.5% de la población estudiada se identificó la presencia de una neoplasia hipofisiaria (Tabla 5). Sólo en un paciente no se logró identificar causa tumoral, y no hay datos que evidencien secreción ectópica o causa genética.

De los 39 pacientes con adenoma hipofisiario reportado por estudio de imagen, el 76.9% presentaba un macroadenoma al momento de diagnóstico, 10.3% un microadenoma y en 12.8% no se encontró informe oficial del tamaño tumoral (Tabla 5a). Tomando en cuenta el eje de mayor tamaño reportado en cada adenoma, se determinó que en promedio la neoplasia hipofisiaria al diagnóstico medía 2.1 cms, (±0.789), mediana de 2.09 cms y moda 1.6 cms.

Es importante enfatizar que 46.1% de pacientes con adenoma, ya presentaba algún grado de extensión en el estudio de imagen inicial, la mayoría de ellos con crecimiento hacia estructuras en el límite superior de la silla turca, en orden decreciente extensión difusa y extensión lateral al área sellar. No se reportó ningún caso en el que la extensión neoplásica fuese únicamente inferior (Tabla 5b). En 38.5% del grupo se identificó un adenoma menor de 1 cm.

Los métodos de imagen utilizados en el abordaje inicial del paciente para identificación de la neoplasia hipofisiaria fueron Resonancia Magnética Nuclear (62.5%), Tomografía Computarizada (25%) y en uno de los pacientes (2.5%) se optó por una radiografía convencional con énfasis en silla turca (Tabla 6a). Así mismo, la prueba utilizada como primera opción para el diagnóstico bioquímico de acromegalia fue la medición de Hormona de Crecimiento posterior a una prueba de supresión con glucosa (72.5%). Los datos mostraron que el factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) no se utilizó como prueba única inicial, pero sí en forma conjunta con el test de glucosa en 27.5% (Tabla 6b).

Las opciones terapéuticas utilizadas en los pacientes con frecuencia incluyeron como primera opción la resección quirúrgica tumoral, ésta se realizó en 95% de casos, preferentemente vía transesfenoidal. Además, se observó que 45% requirió tratamiento con radioterapia durante el curso de la patología (Tabla 7).

En cuanto al manejo farmacológico, al momento del estudio 27.5% de los pacientes se encontraban utilizando análogos de somatostatina de larga duración, seguidos por un 22.5% con análogos de corta duración. Un 30% de los pacientes no se encontraba recibiendo ningún tipo de farmacoterapia, en su mayoría debido a indicación médica por haber logrado control bioquímico. Sólo en un caso se dio tratamiento con agonistas de dopamina (Tabla 7a).

De acuerdo a las últimas pruebas de laboratorio reportadas en el expediente de cada paciente, 55% de ellos se encontraron sin control bioquímico, 37.5% había logrado control y de 3 pacientes (7.5%) no se tienen datos (Tabla 8a). Del grupo de 22 pacientes que a la fecha de estudio se encontraban sin control, la mayoría (63.6%) está constituída por mujeres. Tres de los pacientes (13.6%) se hallaban sin terapia farmacológica y la población con fármacos se distribuye equitativamente entre aquéllos manejados con análogos de somatostatina de corta y larga duración, cada uno con 36.4% (Tabla 8b).

En el 86.36% de la población no controlada se realizó cirugía ya sea con intento curativo, descompresivo o de reducción de volumen tumoral. Es importante notar que 68.2% de los pacientes sin control bioquímico ya presentaban un adenoma hipofisiario de más de 1 cm de diámetro al momento del diagnóstico y en la mayoría de ellos la neoplasia superaba los 2 cms en uno o más de sus ejes. Además, en el 45.4% existía algún grado de extensión tumoral. El tiempo de evolución en los pacientes sin control fue menor de 5 años en la mayoría de casos (Tabla 8b).

Los datos obtenidos muestran que una minoría de pacientes con acromegalia ha sido referida a estudios dirigidos al tamizaje de complicaciones propias de la enfermedad, como cáncer colorrectal y enfermedad cardiovascular. La Tabla 9a muestra que 80% de pacientes nunca se ha realizado estudio ecocardiográfico y cabe enfatizar que del 17.5% de población con dicho estudio la mayoría tiene un resultado anormal.

De igual manera, la colonoscopía ha sido utilizada para tamizaje de neoplasia colorrectal sólo en un 10% de la población acromegálica. Todos los pacientes sometidos a este estudio han reportado resultados anormales: desde pólipos colónicos, rectitis y colitis inespecífica, diverticulosis hasta un caso de cáncer de colon en etapa avanzada. A pesar de lo anterior, 87.5% de pacientes atendidos regularmente en el consultorio aún no se han realizado dicha prueba.

1. **DISCUSIÓN**

Dado que en Latinoamérica la investigación en el campo de acromegalia ha sido limitada y que no se cuenta con datos demográficos propios de la región, el análisis de los datos obtenidos en el presente informe se hace en base a la información publicada en la literatura mundial.

Una de las premisas de la patología es su similar incidencia en hombres como mujeres, sin distinción de raza o etnia; sin embargo, en estudios demográficos de España se observó una ligera predilección femenina (12-15). En la población con acromegalia estudiada se encontró predominio femenino también, lo que puede relacionarse más a factores culturales que a una verdadera predilección de la enfermedad por un determinado género. Se ha observado en general que los cambios morfológicos propios de la acromegalia son más reconocidos como causa de consulta en mujeres que en hombres.

Los estudios internacionales muestran que en cuanto a edad de diagnóstico de acromegalia, la mayoría de individuos son identificados siendo mayores de 50 años de edad (12, 13), y frecuentemente entre la cuarta y sexta década de vida, lo cual concuerda con los datos obtenidos en el presente reporte. Así mismo, la mayoría de los sujetos estudiados había iniciado cambios clínicos evidentes entre la tercera y quinta década de la vida. Este último dato también es similar a lo ya reportado por publicaciones a nivel internacional (16).

Una diferencia importante encontrada fue el relativo corto tiempo de evolución con que se diagnosticaron los pacientes del Consultorio de Especialidades del ISSS. En artículos de referencia mundial sobre el tema, como el publicado por Reid et al. en 2010 (17) se describe con gran frecuencia diagnósticos tardíos, con promedio de 10 años desde el inicio de manifestaciones patológicas.

En el presente estudio se observó que el promedio de evolución al diagnóstico es de 3.8 años, con un significativo porcentaje de pacientes atendidos incluso dentro de los primeros 12 meses de enfermedad evidente. No obstante, en aquellos casos que tardaron más tiempo en diagnosticarse (algunos hasta 20 años), la razón podría explicarse al menos en parte por inespecificidad en los síntomas y signos presentados.

Las manifestaciones clínicas más referidas por los pacientes como causa de consulta fueron aquellas más notorias a simple vista y probablemente de mayor impacto emocional, en especial para el sexo femenino, a la cabeza el excesivo crecimiento de extremidades y alteración de proporciones faciales. Lo anterior está en concordancia con los hallazgos de investigaciones internacionales en los que en orden descendente se reportan crecimiento acral, cambios faciales, hiperhidrosis, cefalea, parestesias, disfunción sexual, hipertensión, bocio y alteración de campos visuales (6).

En relación a esta última manifestación, el grupo estudiado refirió cambios del campo visual con más frecuencia de la esperada, probablemente relacionado con el hecho de que a pesar de su aparentemente corta evolución, la mayoría de ellos presentaba un adenoma mayor 1 cm al diagnóstico, como se detallará posteriormente.

Aquellos pacientes con cuadros vagos de cefalea y artralgias tendieron a canalizarse a especialidades como Neurología y Reumatología, hasta que la persistencia y progresión de las manifestaciones crearon la sospecha de acromegalia. Otras manifestaciones aún menos frecuentes como descontrol glicémico, elevación de presión arterial, disfunción sexual y cambios en el tono de voz tendieron a ser detectadas tardíamente ya sea por asintomáticas o por percibirse como cambios del envejecimiento, incluso por personal médico.

Tal y como se encuentra descrito en la bibliografía (5), el adenoma hipofisiario fue la causa más frecuente de acromegalia en más del 95% de casos y debido a que la institución no cuenta con pruebas genéticas adecuadas para ampliar la investigación diagnóstica, el único paciente en que no se identificó neoplasia (RMN reporta “silla vacía”), permanece hasta la fecha sin etiología certera.

Aún cuando la población de estudio en general mostró un corto tiempo de evolución al diagnóstico, la mayoría de ellos ya presentaba un macroadenoma, que en su mayoría superaba los 2 cm en cualquiera de sus ejes. Es conocido en las revisiones de estudios poblacionales extensos que al menos un tercio de los pacientes con acromegalia presentan macroadenomas al diagnóstico, y este dato es importante particularmente para predecir la respuesta del paciente al tratamiento.

Las opciones en cuanto a estudios de imagen para el diagnóstico de neoplasia hipofisiaria se han ampliado en años recientes; la mayoría de los pacientes con acromegalia atendidos en el Consultorio de Especialidades ISSS se refirieron a Resonancia Magnética Nuclear, dado que es el método más recomendado por las guías actuales de dicha patología (23). No obstante, en una minoría de pacientes, especialmente aquellos diagnosticados en la década de los ochentas y noventas se encuentran más frecuentemente reportes de tomografía axial computarizada como estudio inicial, incluso radiografía convencional “spot” o con énfasis en silla turca. Lo anterior se observó sobre todo en aquéllos cuya primera consulta se dio en instituciones públicas de salud y consulta privada.

En cuanto a prueba bioquímica para el diagnóstico de acromegalia, la literatura considera igualmente válidas la medición de niveles de hormona del crecimiento posterior a supresión con glucosa como la medición de niveles de IGF-1 (23). Se observó en la población estudiada, que a los pacientes de mayor evolución inicialmente se les tomó niveles séricos al azar de hormona del crecimiento, lo cual no se recomienda actualmente; esta conducta se encontró principalmente en el ámbito público y práctica médica privada.

En el Consultorio de Especialidades ISSS, la mayoría se diagnosticó mediante prueba de supresión con glucosa y en menor porcentaje por una combinación de ésta con niveles de IGF-1. Probablemente la medición de IGF-1 no se ha utilizado rutinariamente como prueba inicial dado que actualmente no se cuenta con ella en el laboratorio de la institución, y existe menor familiarización con sus valores.

Tal como se recomienda en algoritmos terapéuticos internacionales (Anexo 1), la gran mayoría de pacientes incluidos en el estudio fue inicialmente abordada con manejo quirúrgico transesfenoidal, recibiendo farmacoterapia, y en algunos casos (45%) radioterapia posterior.

La población con tratamiento farmacológico durante el periodo de estudio se encontró recibiendo por igual análogos de somatostatina de corta y larga duración. Al respecto, la literatura actual avala este tipo de fármacos como primera línea ya que no sólo generan involución tumoral sino también control bioquímico, siendo las formulaciones de acción prolongada las que más se recomiendan, tanto por su comodidad como por haber demostrado equivalencia de eficacia con menor frecuencia de aplicación, siendo además costo-efectivas (36). El ISSS por el momento no cuenta con preparados de larga duración en el cuadro básico de medicamentos.

Uno de los principales puntos que merecen atención consiste en que según los últimos datos bioquímicos reportados, la mayoría de pacientes se encuentra no controlada con el tratamiento recibido. Al respecto, la literatura coindide en que un mayor tamaño tumoral al diagnóstico, la presencia de extensión perisellar y otros factores menos estudiados como el tiempo de evolución y el compromiso de vasos cercanos a los senos cavernosos podrían ser útiles para predecir falla terapéutica (23).

Se observó que de la población actualmente sin control bioquímico, la mayor parte es del sexo femenino, fue sometida inicialmente a tratamiento quirúrgico debido a que debutaron con adenomas mayores de 1 cm, en algunos casos requiriendo múltiples intervenciones por recidiva tumoral. Cerca de la mitad de dichos pacientes presentaban extensión perisellar al diagnóstico a pesar que el tiempo de evolución mayormente se encontró entre 1 y 5 años. El tratamiento actual pareciera no estar relacionado con la falla en el control bioquímico, ya que los pacientes se encuentran distribuídos equitativamente entre aquellos que utilizan análogos de somatostatina de larga y los de corta duración, sin embargo es necesario mayor investigación con énfasis en este punto.

En lo que se refiere a complicaciones de acromegalia, la bibilografía describe que se encuentra la presencia de enfermedad cardiovascular hasta en un 60% de pacientes de nuevo diagnóstico (23). Así mismo, alrededor de un tercio de la población presenta pólipos colónicos al diagnóstico, que aumentan el riesgo de desarrollo de malignidad colorrectal.

Se identificó que en el 80% de los pacientes en estudio no se ha realizado ecocardiograma y el 87.5% no ha sido sometido a una colonoscopía de tamizaje. La mayoría de aquéllos que sí tienen estudio ecocardiográfico presentan alteraciones funcionales como estructurales. Todos los pacientes que se realizaron colonoscopía mostraron anormalidades de gravedad variable, incluyendo un caso con cáncer colorrectal invasivo.

1. **CONCLUSIONES**
2. En la población estudiada predomina el sexo femenino.
3. La mayoría de pacientes en estudio reportó un inicio de manifestaciones clínicas de acromegalia entre la segunda y quinta década de la vida, lo cual corresponde a la mayor parte de su periodo económicamente activo.
4. El tiempo de evolución promedio a la fecha de diagnóstico es: 3.8 años.
5. Las manifestaciones clínicas más comunes y que motivaron la búsqueda de atención médica en orden decreciente de frecuencia son: crecimiento acral, cambios faciales, cefalea, alteración del campo visual y artralgias.
6. Se identificó un macroadenoma hipofisiario con extensión perisellar en la mayor parte de pacientes al diagnóstico. La extensión se produjo más comúnmente hacia plano superior, y menos de manera difusa y lateral.
7. El método de imagen más utilizado en detección de neoplasia hipofisiaria es resonancia magnética nuclear, seguida por tomografía computarizada. En el diagnóstico bioquímico de acromegalia la prueba inicial preferida es supresión de hormona del crecimiento posterior a una carga de glucosa.
8. Cerca del total de la población se intervino quirúrgicamente como medida terapéutica, la mayoría vía transesfenoidal. En cuanto a farmacoterapia, en primer lugar se utilizan análogos de somatostatina de larga acción, seguido por de corta acción y agonistas de dopamina. Un 30% de los pacientes no recibe fármacos ya sea por control bioquímico o en menor medida por suspensión voluntaria. Radioterapia se usó en 45% de casos.
9. El 55% de la población se encontró sin control bioquímico.
10. Los pacientes evaluados con tamizaje ecocardiográfico y colonoscópico representan 17.5% y 10% del total, respectivamente. La mayoría de la población en que se realizó ecocardiograma y todos los pacientes con estudio colonoscópico presentan resultados anormales.

**11. RECOMENDACIONES**

1. Es importante incentivar y continuar los esfuerzos por generar una base de datos de la población con acromegalia lo más completa posible, no sólo para beneficio de la institución sino también para la creación de estadísticas confiables del país y la región centroamericana.
2. Se recomienda la divulgación institucional y nacional de información sobre acromegalia, con el fin de mejorar la atención de estos pacientes en el primer nivel, asegurar su detección temprana y referencia oportuna.
3. En lo posible, se recomienda realizar mejoras en lo referente al uso y almacenamiento de expedientes clínicos, para evitar al máximo su extravío y consiguiente pérdida de información valiosa del paciente en consulta de especialidades.
4. Incorporar pruebas diagnósticas clave como la medición de factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) al laboratorio clínico del Consultorio de Especialidades.
5. Conformar un equipo de atención multidisciplinaria al paciente con acromegalia que incluya no sólo endocrinología sino también apoyo psicológico, intervención neuroquirúrgica oportuna, evaluación por oftalmología, cardiología, entre otros.
6. Protocolizar el manejo del paciente acromegálico, incluyendo realización rutinaria de ecocardiograma y rastreo colonoscópico, al menos una vez durante el curso de la enfermedad, siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales de manejo.
7. Dar seguimiento especial y orientación a todo paciente en que se hayan detectado falla terapéutica y complicaciones graves de acromegalia como enfermedad cardiovascular, respiratoria, malignidad, entre otras.
8. Fomentar la investigación de probables causas de falla terapéutica y alternativas de tratamiento en el paciente sin control bioquímico.
9. **BIBLIOGRAFÍA**
10. Barkan, A., et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel Recommendations. Pituitary, 2010, 13:168–175.
11. Espinosa-de-los-Monteros, A., et al. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. Pituitary, 2010.
12. Rosario, P., Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose

intolerance and estimated prevalence in the general population. Pituitary.

1. López, O., et al. Cirugía transesfenoidal: primera opción de tratamiento para adenomas hipofisarios secretores de GH. Rev Cubana Endocrinol  2004, Vol.15  No.3.
2. Cordero, R., et al. Current diagnosis of acromegaly. Endocr Metab Disord 2008, 9:13–19.
3. Melmed, Sh. Acromegaly pathogenesis and treatment. Science in Medicine. 2009, Vol. 119 No. 11.
4. Bengtsoon, B., et al. Epidemiology and long term survival in acromegaly: a study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand 1988, 223:327–5.
5. Holdaway, I., et al. Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999, 2(1):29–41.
6. Alexander, A., et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clinical Endocrinology, 1980, 12:71-79.
7. Daly, A., et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab 2010, 91:4769–4775.
8. Cannavó, S., et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted área. Eur J Endocrinol 2010, 163:509–513
9. Nabarro, JD. Acromegaly. Clin Endocrinol. 1987, 26:481–512.
10. Ezzat, S., et al. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. Medicine (Baltimore). 1994, 73.
11. Etxabe, J., et al. Acromegaly: an epidemiological study. J Endocrinol Invest 1993, 16(3):181–187.
12. Mestron, A., et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol 1993, 151(4):439–446.
13. Melmed, S. Medical progress: acromegaly. N Engl J Med 2006, 355: 2558–2573.
14. Reid, T.J., et al. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006; acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. Clin Endocrinol (Oxf) 2010, 72:203–208.
15. Psaras, T., et al. Demographic factors and the presence of comorbidities do not promote early detection of Cushing’s disease and acromegaly. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010.
16. Melmed, S. Acromegaly. N Engl J Med, 1993, 322(14):966–77.
17. Horvath, A., et al. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune*–*Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. Rev Endocr Metab Disord, 2008, 9:1–11
18. Melmed, S., Endo Cap. V Pituitary -1. 2008.
19. Molitch, M. Clinical manifestations of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am. 1992, 21:597–614.
20. Melmed, S., et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. J Clin.Endocrinol Metab 2009, 94:1509-1517.
21. Klein, I. Acromegaly and cancer. Annals of Internal Medicine, 1984, 101: 706-707.
22. Klein, I., et al. Colonic polyps in patients with acromegaly. Annals of Internal Medicine, 1982, 97: 27 - 30.
23. Ladas, S., et al. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumors? Clin Endocrinol, 1994, 41:597–601
24. Matano, Y., et al. Risk of colorectal neoplasm and hormone levels. Am J Gastroenterol, 2005, 100(5):1154–1160
25. Chobanien, S., et al. Skin tags as a marker for adenomatous polyps of the colon. Ann Intern Med, 1985, 103:892–893
26. Jenkins, P., et al. Clinical perspecive: Acromegaly and cancer: A problem. J Clin Endocrinol and Metab, 2001, 86:2935–2945.
27. Maiza, J.C., et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 67:282–289
28. Mercado, M., et al. 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. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 66:859–868
29. Melmed, S., et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90:4405–4410
30. Cozzi, R., et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91:1397–1403
31. Colao, A., et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91:2112–2118
32. Gola, M., et al. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? J Endocrinol Invest, 2006, 29:86–93
33. Murray, R.D., et al. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:2957–2968

**ANEXOS**

**ANEXO 1**

**Algoritmo sugerido para elegir la terapia de primera línea en pacientes con Acromegalia de nuevo diagnóstico, en América Latina (1).**

ACROMEGALIA DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Paciente rehúsa cirugía o

Contraindicación clínica para cirugía o

Invasión de seno cavernoso o

Posibilidad limitada de cura quirúrgica o

Neurocirujano experimentado no disponible

Casos especiales

Microadenomas (≤1 cm) o

Macroadenoma quirúrgicamente resecable (≥1 cm) o

Presencia de defectos de campos visuales

Y

Disponibilidad de un neurocirujano con experiencia en hipófisis

SOGHS

Abordaje personalizado

Resección transesfenoidal

Terapia de primera línea con análogos de somatostatina

**ANEXO 2**

**Algoritmo de tratamiento sugerido para pacientes latinoamericanos con acromegalia, sin control de la enfermedad, después de resección quirúrgica máxima y terapia con análogos de somatostatina.**

Control inadecuado después de resección quirúrgica máxima y máximas dosis de análogos de somatostatina

Adenoma residual grande

Enfermedad residual mínima o moderada

Radioterapia

No control de enfermedad

Control de enfermedad

No control de enfermedad

Control de enfermedad

Agregar Pegvisomant\* a dosis máximas de análogos de somatostatina

Agregar cabergolina a dosis máximas de análogos de somatostatina

(\*) Debido a que Pegvisomant no está disponible en toda Latinoamérica, se considera a la radioterapia como una opción terapéutica adicional para pacientes no controlados con dosis máximas de análogos de somatostatina y/o cabergolina.(1).

**ANEXO 3**

|  |
| --- |
| **CAUSAS DE ACROMEGALIA (21)** |
| **Excesiva secreción de Hormona del Crecimiento (HC)** **Hipofisiaria (≈98% de casos)**  **Adenoma de células productoras de HC** **Adenoma mixto productor de HC y Prolactina** **Adenoma de células mammosomatotrofas** **Adenoma plurihormonal** **Carcinoma de células productoras de HC o metástasis** **Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 (adenoma somatotropo)** **Sindrome McCune-Albright (raramente, adenoma)** **Adenoma hipofisiario ectópico esfenoidal o del seno parafaríngeo****Tumor extrahipofisiario (<1% de los casos)** **Tumor de células de los islotes pancreáticos** **Excesiva secreción de Hormona liberadora de HC (GHRH)** **Central (<1% de los casos)** **Hamartoma, Choristoma, ganglioneruroma hipotalámico****Periférico (≈1% de casos)** **Carcinoide bronquial** **Tumor de células de los islotes pancreáticos** **Cáncer pulmonar de células pequeñas** **Adenoma adrenal** **Carcinoma medular del tiroides** **Feocromocitoma** |

**ANEXO 4**

**Manifestaciones clínicas de Acromegalia según la Revista Endocrinológica de Desórdenes Metabólicos 2008 (5)**

|  |
| --- |
|  **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ACROMEGALIA** |
| *Efectos de masa* Cefalea Déficit visual Amaurosis Hemianopsia temporal Cuadrantanopsia Parálisis de pares craneales Hiperprolactinemia Sección tallo hipofisiario Hipopituitarismo Hipotiroidismo Hipogonadismo Hipocortisolismo | *Efectos sistémicos de exceso de GH/IGF-1* Cambios en piel y tejidos blandos Crecimiento acral Engrosamiento cutáneo  Hipertrofia de tejidos blandos Hiperhidrosis Acantosis nigricans Manifestaciones cardiovasculares Hipertrofia (biventricular/ septal asimétrica) Insuficiencia cardíaca congestiva Arritmias Hipertensión Cardiomiopatías Manifestaciones metabólicas Intolerancia a la glucosa Diabetes mellitus Resistencia a la insulina Manifestaciones respiratorias Macroglosia Obstrucción de la vía aérea superior Apnea del sueño ( central y obstructiva) Disfunción ventilatoria Huesos y articulaciones Engrosamiento del cartílago articular Artropatía / Osteoartritis Síndrome del túnel del carpo  Osteopenia  Otras consecuencias endócrinas Bocio multinodular Hipercalciuria Anormalidades menstruales |

**ANEXO 5**

**Estrategia de Manejo para pacientes con acromegalia según las Guías 2009 publicadas por JCEM (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism) (23).**

**Tumor hipofisiario secretor** de HC

Cura quirúrgica esperada Enfermedad post quirúrgica

 Persistencia esperada

**Iniciar ARS si no hay signos de compresión**

**Cirugía**

 no controlado controlado no

 controlado controlado

**Terapia con ARS**

**Aumentar dosis, frecuencia o combinación**

**Monitoreo cada 6 meses**

 controlado controlado

**Considerar efecto de masa (RMN)**

 no controlado no controlado

 presente ausente

 no controlado

**Pegvisomant**

**Radioterapia**

 controlado

**Monitorizar**

**ANEXO 6.**

**Consolidado de datos de pacientes con acromegalia en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social**

**ANEXO 7**

**Tabla 1. Distribución de pacientes con acromegalia según sexo**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Masculino** | **Femenino** | **Total** |
| 16 (40%) | 24 (60%) | 40 |

**Tabla 2a. Distribución de pacientes con acromegalia según inicio de manifestaciones clínicas**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sexo** | **Intervalos de edad en años** |
| **< 18** | **18 - 30** | **31 - 40** | **41 - 50** | **51 - 60** | **61 - 70** | **> 70** | **NHD\*** |
| **Masculino** | 1 | 4 | 5 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| **Femenino** | 0 | 4 | 5 | 8 | 1 | 2 | 0 | 4 |
| Total | 1 | 8 | 10 | 10 | 3 | 2 | 0 | 6 |
| Porcentaje | 2.5 | 20 | 25 | 25 | 7.5 | 5 | 0 | 15 |

**\***NHD: No hay datos

**Gráfico 2a.**

**Tabla 2b. Distribución de pacientes con acromegalia según edad al diagnóstico.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sexo** | **Intervalos de edad en años** |
| **18 - 30**  | **31 - 40**  | **41 - 50**  | **51 - 60**  | **61 - 70** | **71 y más** |
| **Masculino** | 3 | 6 | 3 | 4 | 0 | 0 |
| **Femenino** | 2 | 8 | 7 | 3 | 4 | 0 |
| Total | 5 | 14 | 10 | 7 | 4 | 0 |
| Porcentaje | 12.5 | 35 | 25 | 17.5 | 10 | 0 |

**Gráfico 2b.**

**Tabla 2c. Distribución de pacientes con acromegalia según su edad actual**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sexo** | **Intervalos de edad en años** |
| **18 - 30**  | **31 - 40**  | **41 - 50**  | **51 - 60**  | **61 - 70** | **71 y más** |
| **Masculino** | 1 | 3 | 5 | 4 | 3 | 0 |
| **Femenino** | 0 | 3 | 4 | 8 | 4 | 5 |
| Total | 1 | 6 | 9 | 12 | 7 | 5 |
| Porcentaje | 2.5 | 15 | 22.5 | 30 | 17.5 | 12.5 |

**ANEXO 8**

**Tabla 3. Distribución de pacientes según tiempo de evolución de acromegalia al momento del diagnóstico**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sexo** | **Intervalos de evolución en años** |
| **< 1 año** | **1 a 5**  | **6 a10** | **11 a 15** | **> 15**  | **NHD\*** |
| **Masculino** | 5 | 7 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| **Femenino** | 2 | 14 | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **Total** | 7 | 21 | 2 | 2 | 2 | 6 |
| **Porcentaje** | 17.5 | 52.5 | 5 | 5 | 5 | 15 |

\*NHD: No hay datos

|  |
| --- |
| **Tiempo promedio de evolución de acromegalia:** 3.8 años |

**Gráfico 3.**

**ANEXO 9**

**Manifestaciones clínicas más frecuentes en la población con acromegalia**

|  |
| --- |
| **Tabla 4.** |
| **Manifestaciones clínicas** | **Total** | **%** |
| Crecimiento acral | 25 | 62.5 |
| Cambios faciales | 20 | 50.0 |
| Cefalea | 13 | 32.5 |
| Alteraciones visuales | 12 | 30.0 |
| Artralgia | 11 | 27.5 |
| Macroglosia | 4 | 10.0 |
| Cambios en la voz | 3 | 7.5 |
| Trastornos respiratorios | 1 | 2.5 |
| Gigantismo | 1 | 2.5 |
| Hipertensión arterial | 1 | 2.5 |
| Hiperglicemia | 1 | 2.5 |
| Disfunción sexual | 1 | 2.5 |
| Fatiga | 1 | 2.5 |
| Trastornos gastrointestinales | 1 | 2.5 |
| Galactorrea | 1 | 2.5 |

**ANEXO 10**

**Tabla 5. Etiología de Acromegalia**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Neoplasia hipofisiaria** | **Secreción ectópica** | **Causa genética** | **No identificado** |
| **Total** | 39 | 0 | 0 | 1\* |
| **Porcentaje** | 97.5 | 0 | 0 | 2.5 |

\*El reporte de imagen por Resonancia Magnética Nuclear corresponde a “silla vacía”.

**Tabla 5a. Tamaño de neoplasia hipofisiaria identificada según estudio radiológico al diagnóstico**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | **Macroadenoma** | **Microadenoma** | **NHD\*** |
| **Masculino**  | 12 | 1 | 3 |
| **Femenino** | 18  | 3 | 2 |
| **Total** | 30 | 4 | 5 |
| **Porcentaje** | 76.9 | 10.3 | 12.8 |

 \* NHD: No hay datos

**Gráfico 5a.**

**Tabla 5b. Extensión de la neoplasia hipofisiaria fuera de silla turca al diagnóstico**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Extensión de la neoplasia hipofisiaria al diagnóstico** |
| **Sexo** | **Superior** | **Inferior** | **Lateral** | **Difusa** | **No extensión** | **NHD\*** |
| **Masculino** | 3 | 0 | 1 | 2 | 7 | 3 |
| **Femenino** | 5 | 0 | 3 | 4 | 8 | 3 |
| **Total** | 8 | 0 | 4 | 6 | 15 | 6 |
| **Porcentaje** | 20.5 | 0 | 10.2 | 15.4 | 38.5 | 15.4 |
|  | **46.1 %** |  |  |

\*NHD: No hay datos

**Gráfico 5b.**

\*NHD: No hay datos

**ANEXO 11**

**Tabla 6a. Tipo de estudio radiológico utilizado en la detección de la neoplasia hipofisiaria.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** | **RMN** | **TC** | **RX** | **NHD** |
| **Total** | 25 | 10 | 1 | 4 |
| **Porcentaje** | 62.5 | 25 | 2.5 | 10 |

* RMN: Resonancia Magnética Nuclear
* TC: Tomografía computarizada
* RX: Radiografía convencional
* NHD: No hay datos

**Gráfico 6a.**

**Tabla 6b. Pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de acromegalia**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Prueba** | **PSHC** | **IGF-1** | **Ambas** |
| **Total** | 29 | 0 | 11 |
| **Porcentaje** | 72.5 | 0 | 27.5 |

* PSHC: Prueba de Supresión de Hormona de Crecimiento
* IGF-1: Factor de Crecimiento similar a insulina, (Insulinlike Growth Factor-1)

**ANEXO 12**

**Tabla 7. Tratamiento específico recibido por la población con acromegalia**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tipo de Tratamiento** |
| **Cirugía** | **Farmacoterapia** | **Radioterapia** |
| **ATF1** | **ATE2** | **TNR3** | **No** | **SI** | **NO** | **NHD4** | **SI** | **NO** | **NHD4** |
| **Total** | 7 | 25 | 6 | 2 | 21 | 12 | 7 | 18 | 21 | 1 |
| **Porcentaje** | 17.5 | 62.5 | 15 | 5 | 52.5 | 30 | 17.5 | 45 | 52.5 | 2.5 |

1Abordaje Transfrontal, 2Abordaje Transesfenoidal, 3Técnica no reportada, 4No hay datos

**Tabla 7a. Detalle del tratamiento farmacológico recibido en el periodo de estudio**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tipo de Tratamiento Farmacológico** |
| **ASLD1** | **ASCD2** | **AD3** | **ARHC4** | **No5** | **NHD** |
| **Total** | 11 | 9 | 1 | 0 | 12 | 7 |
| **Porcentaje** | 27.5 | 22.5 | 2.5 | 0 | 30.0 | 17.5 |

1Análogos de somatostatina de larga duración, 2Análogos de somatostatina de corta duración, 3Agonistas de dopamina, 4Antagonistas del Receptor de Hormona del Crecimiento, 5No farmacoterapia al momento de estudio

**Gráfico 7a.**

**ANEXO 13**

**Tabla 8a. Respuesta al tratamiento de la población con acromegalia**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sexo** | **Estado de control bioquímico** |
| **Controlado** | **No controlado** | **NHD\*** |
| **Masculino** | 8 | 8 | 0 |
| **Femenino** | 7 | 14 | 3 |
| **Total** | 15 | 22 | 3 |
| **Porcentaje** | 37.5 | 55.0 | 7.5 |

 \*NHD: No hay datos

**Tabla 8b. Detalle de los 22 pacientes sin control bioquímico:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sexo** | **Tratamiento farmacológico** | **Resección quirúrgica** | **Tamaño tumoral** | **Extensión tumoral** | **Evolución** |
| M: 8 (36.4%) | Octreotide LAR: 8 (36.4%) | Sí: 19\* (86.36%) | Macro: 15 \*\* (68.2%) | Sí: 10 \*\*\* (45.45%) | <1 año: 4 (18.2%) |
| F: 14 (63.6%) | Octreotide diario: 8 (36.4%) | No: 3(13.64%) | Micro: 4 (18.2%) | No: 9 (40.90%) | 1 a 5 años: 11 (50.1%) |
|  | Bromocriptina: 0 |  | No tumor: 1 (4.5%) | No hay dato: 2 (9.10%) | 6 a 10 años: 1 (4.5%) |
|  | Antagonista de receptor HC: 0 |  | No hay dato: 2 (9.1%) | No aplica: 1(4.55%) | 11 a 15 años: 1 (4.5%) |
|  | No fármaco: 3 (13.6%) |  |  |  | 16 a 20 años: 1 (4.5%) |
|  | No hay dato: 3 (13.6%) |  |  |  | >20 años: 0 |
|  |  |  |  |  | No hay dato: 4 (18.2%) |

**\***De los 19 pacientes sometidos a resección quirúrgica 4 fueron reintervenidos debido a recidiva tumoral. De los 3 pacientes sin manejo quirúrgico: 1 no acepta, 1 se encontró en programación para cirugía, 1 no presentaba neoplasia al diagnóstico.

\*\*De los 15 pacientes con macroadenomas al diagnóstico 9 presentaban tumor mayor de 2 cms en al menos uno de sus ejes. Estos últimos corresponden a 5 hombres y 4 mujeres.

\*\*\*De los 10 pacientes con extensión tumoral al diagnóstico, se reportó: extensión difusa en 5 (25%), lateral en 2 (10%), superior en 3 (15%), inferior en ninguno.

**Tabla 8c. Detalle de la población con control bioquímico**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Fármaco** | **Total** | **Porcentaje** |
| Octreótide LAR | 3 | 20 |
| Octreótide diario | 0 | 0 |
| Agonista de dopamina | 1 | 6.67 |
| No farmacoterapia | 10 | 66.66 |
| No hay dato | 1 | 6.67 |

**ANEXO 14**

**Tabla 9a. Distribución de pacientes con acromegalia según realización y resultado de tamizaje ecocardiográfico**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sexo** | **Resultado de Tamizaje Ecocardiográfico** |
| **Normal** | **Anormal** | **No realizado** | **NHD\*** |
| **Masculino** | 1 | 4 | 11 | 0  |
| **Femenino** | 1 | 1 | 21 | 1 |
| **Total** | 2 | 5 | 32 | 1 |
| **Porcentaje** | 5 | 12.5 | 80 | 2.5 |

\*NHD: No hay datos

**Tabla 9b. Distribución de pacientes con acromegalia según realización y resultado de tamizaje colonoscópico**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sexo** | **Resultado de Tamizaje Colonoscópico** |
| **Normal** | **Anormal** | **No realizado** | **NHD\*** |
| **Masculino** | 0 | 0 | 16 | 0 |
| **Femenino** | 0 | 4 | 19 | 1 |
| **Total** | 0 | 4 | 35 | 1 |
| **Porcentaje** | 0 | 10 | 87.5 | 2.5 |

\*NHD: No hay datos

**Tabla 10. Resultados de campimetría según sintomatología visual**

|  |
| --- |
| **Síntomas vs Campimetría** |
|  | **Anormal** | **Normal** | **NHD/NSR\*** |
| **Sintomático** | 5 | 3 | 2 |
| **Asintomático** | 16 | 8 | 5 |
| **NHD** | 0 | 0 | 1 |

\*NHD: No hay datos, NSR: No se realizó