



Universidad de Cuenca
Facultad de Ciencias Médicas
Posgrado de Medicina Interna

“Características de pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga.
Cuenca, 2014 - 2019”

Tesis previa a la obtención del título de
Especialista en Medicina Interna

Autora:

Md. Ana Karina Ordóñez Chacha

CI: 0106583099

Correo electrónico: kary_todovabien@hotmail.com

Director:

Dr. Marco Vinicio Cazorla Dután

CI: 0102818358

Cuenca - Ecuador

17-mayo-2021



RESUMEN:

Introducción: la acromegalia es una enfermedad rara de inicio lento e insidioso, caracterizada por hipersecreción de la hormona de crecimiento, generalmente asociada a la presencia de un adenoma hipofisario. En Ecuador, es escasa la información sobre caracterización epidemiológica de pacientes con acromegalia y comorbilidades asociadas.

Objetivo: determinar las características de los pacientes con acromegalia atendidos en el Hospital José Carrasco Arteaga desde el 01 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2019.

Metodología: estudio observacional tipo descriptivo. Se recolectaron datos de 88 historias clínicas electrónicas de pacientes con diagnóstico de acromegalia. Se realizó el análisis estadístico con el software PSPP 1.4.1, obteniéndose las variables cualitativas en tablas de frecuencia numérica y porcentual, y de las variables cuantitativas se obtuvo media y desviación estándar.

Resultados: el género masculino representó el 55.7%, la media de edad al diagnóstico fue de 43.27 años. Se registró adenoma hipofisario en el 83% de casos. Los síntomas acompañantes fueron cefalea, defectos del campo visual y artralgias en el 18.2%, 27.3%, y 29.5% de pacientes, respectivamente. El 48.9% de casos recibió tratamiento quirúrgico. La prevalencia de comorbilidades fue: hipopituitarismo (38.6%), hipercolesterolemia (36.4%), hipertensión arterial (29.5%), hipertrigliceridemia (22.7%), diabetes mellitus tipo 2 (22.7%) e hipertrofia ventricular (11.4%).

Conclusiones: fue más frecuente en el género masculino, el 83% se asoció a la presencia de adenoma hipofisario. La prevalencia de comorbilidades fue similar a la reportada en la literatura, excepto en: dislipidemia, hipertrofia ventricular e hiperprolactinemia.

Palabras claves: Acromegalia. Hormona del crecimiento. Diagnóstico. Adenoma hipofisario.



ABSTRACT:

Introduction: Acromegaly is a rare, slow-onset and insidious disease characterized by growth hormone hypersecretion, generally associated with the presence of a pituitary adenoma. In Ecuador, the information about the epidemiological characterization of acromegaly as well as its associated comorbidities is scarce.

Objective: to determine the characteristics of the patients with acromegaly treated at the José Carrasco Arteaga Hospital from January 1, 2014 to December 31, 2019.

Methods: this is an observational and descriptive study. Data were collected from 88 electronic medical records of patients with a diagnosis of acromegaly. Statistical analysis was performed with PSPP 1.4.1 software. Qualitative variables were obtained and displayed in tables of numerical and percentage frequency. Quantitative variables with mean and standard deviations were also obtained.

Results: the male gender represented 55.7%, the mean age at diagnosis was 43.27 years. Pituitary adenoma was registered in 83% of the cases. The accompanying symptoms were headache, visual field defects, and arthralgias in 18.2%, 27.3%, and 29.5% of the cases, respectively. 48.9% of cases received surgical treatment. The prevalence of comorbidities was: hypopituitarism (38.6%), hypercholesterolemia (36.4%), arterial hypertension (29.5%), hypertriglyceridemia (22.7%), type 2 diabetes mellitus (22.7%) and ventricular hypertrophy (11.4%).

Conclusions: it was more frequent in males, 83% were associated with the presence of pituitary adenoma. The prevalence of comorbidities was similar to that reported in the literature, except for: dyslipidemia, ventricular hypertrophy, and hyperprolactinemia.

Keywords: Acromegaly. Growth hormone. Diagnosis. Pituitary adenoma.



ÍNDICE

RESUMEN:	2
ABSTRACT:	3
AGRADECIMIENTO	8
DEDICATORIA	9
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 Antecedentes	10
1.2 Planteamiento del problema	11
1.3 Justificación y uso de los resultados	12
2. MARCO TEÓRICO	12
2.1 Acromegalia	12
2.1.1 Epidemiología	12
2.1.2 Manifestaciones clínicas	13
2.1.3 Diagnóstico	14
2.1.4 Modalidades terapéuticas	14
2.2 Comorbilidades asociadas a acromegalia	15
2.3 Déficits hormonales	18
3. OBJETIVOS	18
3.1 General	18
3.2 Específicos	18
4. DISEÑO METODOLÓGICO	18
4.1 Tipo de estudio	18
4.2 Área de estudio	18
4.3 Universo y muestra	18
4.4 Criterios de inclusión	19
4.5 Criterios de exclusión	19
4.6 Variables	19
4.7 Procedimiento, técnica e instrumentos para la recolección de la información	19
4.8 Aspectos éticos	20
4.9 Plan de trabajo y análisis	20
5. RESULTADOS	20
5.1 Análisis de las variables sociodemográficas	20



5.2 Análisis de las variables clínicas	21
5.3 Análisis de las comorbilidades	23
6. DISCUSIÓN	24
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	26
7.1 Conclusiones	26
7.2 Recomendaciones	26
7.3 Limitaciones del estudio.....	27
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
9. ANEXOS	32
Anexo 1 Formulario de recolección de datos	32
Anexo 2 Operacionalización de variables	34



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Yo, Ana Karina Ordóñez Chacha, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales de la tesis “Características de pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2014 - 2019”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de esta tesis en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 17 de mayo de 2021

Ana Karina Ordóñez Chacha

C.I: 0106583099



Cláusula de Propiedad Intelectual

Yo, Ana Karina Ordóñez Chacha, autora de la tesis “Características de pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2014 - 2019”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 17 de mayo de 2021

Ana Karina Ordóñez Chacha

C.I: 0106583099



AGRADECIMIENTO

Al concluir esta etapa de mi carrera profesional, extiendo un profundo agradecimiento a quienes hicieron posible este sueño, a aquellos que caminaron junto a mí en todo momento, siendo fuente de inspiración, apoyo y fortaleza.

Agradezco a mi familia, pilar fundamental, quienes, de una u otra manera, con su apoyo incondicional y su confianza, hicieron que todos los días consiguiera ser mejor tanto en mi vida profesional como personal.

Agradezco además a todas las personas que fueron parte de esta experiencia, docentes, tratantes, compañeros, amigos, de cada uno de ellos aprendí diferentes lecciones, que me acompañarán el resto de mi vida.

Ana Karina Ordóñez Chacha



DEDICATORIA

A mis padres y hermanos, quienes a lo largo de los años me han brindado apoyo, sin los cuales no hubiera sido posible cumplir este sueño.

A mis amigos, compañeros de camino, que son parte de la familia que uno elige, quienes han contribuido a que esta experiencia sea más llevadera en mi formación, convirtiéndose en una de las mejores.

De manera especial, este trabajo lo dedico a mi propio ser, por todo lo que he tenido que superar, descendiendo al abismo y buscando salir del mismo, investigando la profundidad de las cosas con pasión y energía, permitiéndome mejorar, convertirme en una exploradora del mundo y en un mejor ser humano.

Ana Karina Ordóñez Chacha



1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La acromegalia es una enfermedad infrecuente, caracterizada por hipersecreción de la hormona de crecimiento (GH), como causa principal se asocia a la presencia de un adenoma hipofisario. En la literatura se reporta una prevalencia entre 28 y 137 casos por millón de personas, con una incidencia de entre 2 y 11 casos por millón de personas/año (1,2). Estudios recientes reportan una mayor prevalencia en Europa. En Islandia, Agustsson et al. y Hoskuldsdottir et al. informaron la presencia de 136 y 133 casos por millón de habitantes, respectivamente (3,4). En Reino Unido, la prevalencia es de 86 casos por millón de habitantes. Las cifras más bajas han sido informadas por Kwon et al. en Corea, Tjornstrand et al. en Suecia y Mestron et al. en España (2).

En la mayoría de los estudios existe una distribución bastante equitativa de la prevalencia entre hombres y mujeres, excepto lo reportado por Daly et al. y Agustsson et al., donde se evidenció una prevalencia dos veces mayor en hombres que en mujeres. Se menciona además que existe un sub registro importante (2,3).

Se trata de una enfermedad de inicio lento e insidioso, con un fenotipo característico, que puede tardar entre 8 y 10 años en manifestarse, retrasando el diagnóstico y tratamiento. Numerosos registros poblacionales informan una edad media de diagnóstico de acromegalia entre 40.5 y 48.7 años (2,5,6).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen: crecimiento acral (78.8-85.7%), macroglosia (46.2%), hiperhidrosis (44.2%-51.7%), artralgias (28.6%-50%), engrosamiento de la piel (38.5%), ronquidos, cefalea (38.5%), defectos del campo visual (34.6%), cansancio (14.3%-38.5%) y síndrome del túnel carpiano (14.3%), según lo reportado en una revisión sistemática de 12 estudios, realizada por Lavrentaki et al. (2).

El diagnóstico se realiza a través de la medición de GH durante una sobrecarga oral de 75 g de glucosa, con la presencia concomitante de IGF-1 elevada (1). Hoskuldsdottir et al., en un estudio retrospectivo que recopiló información sobre los pacientes diagnosticados de acromegalia en Islandia desde el año 1955 hasta 2013, informaron que al momento del diagnóstico se realizó prueba de tolerancia a la glucosa en el 81% de los casos, mientras que la medición de IGF-1 estuvo disponible en el 63% de los casos (4).

Aproximadamente el 40% de pacientes son diagnosticados en atención primaria; sin embargo, éstos suelen ser valorados por varias especialidades antes de obtener un diagnóstico definitivo, por lo que



reciben tratamiento sintomático durante largos periodos en lugar de recibir tratamiento específico (6).

Las tres modalidades terapéuticas disponibles para el manejo de la acromegalia incluyen: cirugía (tratamiento de elección), radioterapia y tratamiento farmacológico, con un número importante de casos que recibe este último como primera línea (1,5,6).

La acromegalia se asocia a comorbilidades como: hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus, cáncer, entre otras, incrementando la morbimortalidad, reduciendo la expectativa de vida aproximadamente 10 años (5,6).

La experiencia con acromegalia en Latinoamérica es limitada, en el año 2007 se realizó México el segundo consenso nacional, donde surgió la necesidad de crear el primer registro nacional de Acromegalia, conocido como EPIACRO, pionero en América Latina (7). En Ecuador, existen pocos estudios sobre la caracterización epidemiológica, prevalencia y comorbilidades asociadas (8).

1.2 Planteamiento del problema

La epidemiología de esta enfermedad se ha estudiado ampliamente en países desarrollados, donde se reporta un incremento de la prevalencia e incidencia en los últimos años (9). La mayor parte de estudios se encuentran en Europa. En Latinoamérica se reportan pocas series en relación a la enfermedad, destacándose México; sin embargo, se pueden encontrar estudios realizados en Brasil, Argentina y Ecuador, en los que se determinó una prevalencia que varía entre 18 y 365 casos por millón de habitantes (9,10).

En Ecuador, López, et al., en el año 2016, describieron la epidemiología de los pacientes con acromegalia en Guayaquil, reportando una prevalencia de 18.7 casos / millón de habitantes y una incidencia de 1.3 casos / millón de personas / año, prevalencia inferior a la reportada en la bibliografía internacional, con predominio en el género femenino, con una relación mujer – hombre 1.8:1, y un retraso en el diagnóstico de 8 años. En el país, no existen otros estudios publicados sobre epidemiología de la acromegalia, siendo escasa la información en otras ciudades del país (8-10).

Por lo que se plantea la siguiente pregunta, ¿Cuáles son las características socio demográficas y clínicas de los pacientes con acromegalia atendidos en el Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA) de la ciudad de Cuenca en los últimos seis años?



1.3 Justificación y uso de los resultados

A nivel mundial, se han creado consensos en relación a diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con acromegalia, observándose en Latinoamérica un esfuerzo por sumarse a dichas iniciativas; sin embargo, al momento en Ecuador existe como único estudio representativo publicado, el realizado por López et al, por lo que es escasa la información recopilada acerca de las características epidemiológicas de estos pacientes. En la ciudad de Cuenca y en el Hospital José Carrasco Arteaga no se dispone de información sobre el tema, por lo que surge la necesidad de generar conocimiento desde el ámbito local.

La información y resultados de este estudio serán diseminados a través de su exposición en los repositorios digitales institucionales; los mismos permitirán dar respuesta a la necesidad de conocer las características socio demográficas, clínicas y comorbilidades de los pacientes con acromegalia, sirviendo de punto de partida para futuros proyectos, encaminados a la obtención de un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y manejo de comorbilidades, priorizando el mejoramiento de su calidad de vida.

Con lo antes mencionado, se justifica la realización del presente trabajo de investigación, mismo que busca determinar las características socio demográficas, clínicas y comorbilidades de los pacientes con acromegalia atendidos en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca en los últimos seis años.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Acromegalia

Es un síndrome clínico complejo, descrito por primera vez en 1886 por Pierre Marie, causado por un exceso de la secreción de GH y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), con signos y síntomas resultantes de hipersomatotrofismo, asociado a la presencia de tumores pituitarios o a trastornos extrapituitarios, como secreción ectópica de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y GH (1,11).

2.1.1 Epidemiología

La prevalencia más alta reportada se encuentra en Islandia, donde se sitúa en alrededor de 134 por millón de habitantes, con una incidencia anual de 7.7 por millón por año. En Bélgica, la tasa anual de incidencia de acromegalia es de 10 casos por millón de habitantes, con una prevalencia de más de 75 casos por millón. Sesmilo G. reporta una prevalencia en España de aproximadamente 60



casos por millón de habitantes. En Estados Unidos se estima una prevalencia de acromegalia de 10 casos por millón de habitantes (12,13).

En América Latina, en México se estimaba hasta el año 2014 que existían cerca de 2000 casos registrados, con una prevalencia estimada en 18 casos por millón de habitantes (12,14). En Buenos Aires, Argentina, se reportó una prevalencia de 140 casos por millón de habitantes; mientras que, en Brasil, la prevalencia varía entre 294 y 480 casos por millón de habitantes (10). En el Ecuador se registra una prevalencia de 18.7 por millón de habitantes, con una incidencia de 1.3 casos por millón, con un retraso en el diagnóstico de 10.2 años (8).

La edad promedio al momento del diagnóstico se encuentra entre los 40 y 50 años, siendo menores de 20 años apenas un 5% de los casos. Existe una distribución equitativa entre hombres y mujeres, con reporte de predominio en el género femenino en algunas series (15).

Lavrentaki et al. en una revisión sistemática de doce estudios publicados sobre el perfil epidemiológico de la acromegalia, indicaron que al momento del diagnóstico existía la presencia de un macroadenoma hipofisario entre el 62.5% y 88.9% de los casos (2). En Guayaquil, López et al. reportaron la presencia de un macroadenoma (10mm o más) en el 69% de los casos, y de un microadenoma (<10mm) en el 18 % de los casos (8).

La acromegalia se asocia a un incremento de la mortalidad global, con un índice de mortalidad estandarizado de 1.72, y reducción de la esperanza de vida en al menos 10 años (1,14,16).

2.1.2 Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la enfermedad son atribuidos a la hipersecreción de GH e IGF-1, así como al efecto de compresión originado por la lesión tumoral (1,12).

En relación a las manifestaciones clínicas, Lavrentaki et al. informaron una prevalencia de crecimiento acral como manifestación clínica cardinal entre el 78.8% y 85.7% (2). Las manifestaciones producidas por hipersecreción hormonal incluyen: prognatismo y aumento de los rasgos faciales (98%), hiperhidrosis (65%), cefalea (55%), disfunción gonadal (36%), fatiga (26%), ronquido (25%), artralgias (24%), macroglosia (19%), alteraciones visuales (18.1%), ganancia de peso (16%), engrosamiento de la voz (11%), parestesias (9%), hirsutismo (9%), acné (8%) y cambios en el estado de ánimo (3%) (8,11,12,15).



Con el paso del tiempo pueden identificarse complicaciones como: apnea del sueño (50%), hipertensión arterial sistémica (40%), osteoartrosis (25%), síndrome del túnel del carpo (24%), diabetes mellitus (18%), bocio (15%), pólipos en colon (10%), urolitiasis (8%), entre otras (14).

La cefalea es el principal síntoma acompañante (55%), resulta del aumento de la presión intracraneana generada por compresión de la masa tumoral, aunque puede ser secundaria a la hipersecreción de GH. En ocasiones, el tumor invade los senos cavernosos, causando alteraciones en el tercer, cuarto y sexto par craneal, así como compresión del quiasma óptico, lo que produce hemianopsia o cuadrantopsia bilateral homónima (8,12,14). En Islandia, Hoskuldsdottir et al. reportaron una prevalencia de defectos del campo visual del 34% (4). El efecto de compresión generado por la masa tumoral sobre el tallo y tejido hipofisario, puede producir además hiperprolactinemia (30%) e hipopituitarismo (30%) (8,14).

2.1.3 Diagnóstico

Los niveles de GH basal o al azar, no son de utilidad para el diagnóstico de acromegalia por su variabilidad, corta vida media y pulsatilidad de su secreción, por lo que para el cribado, diagnóstico y seguimiento de la acromegalia es fundamental la determinación de IGF-1. Para la confirmación del diagnóstico se requiere un valor de GH menor a 0.4ng/ml (análisis ultrasensible) o menor a 1ng/ml (método estándar) durante una sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos, con una IGF-1 concomitantemente elevada. Un resultado de GH aleatorio menor de 0.4 ng/ml junto con IGF-1 normal excluye el diagnóstico (1,17,18).

2.1.4 Modalidades terapéuticas

El tratamiento de la acromegalia se enfoca en lograr cuatro objetivos principales: 1) estabilizar o reducir el tamaño del tumor con preservación de la función hipofisaria, 2) reversión y/o estabilización de los signos y síntomas clínicos, 3) normalización de valores de IGF-1, y 4) alcanzar valores ideales de GH durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (19).

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento quirúrgico de elección. La terapia farmacológica es recomendada para los pacientes que no controlan la hipersecreción de GH e IGF-1 después de la cirugía transesfenoidal, y para quienes no son candidatos quirúrgicos o no desean someterse a cirugía. Los fármacos disponibles para tratamiento incluyen: los análogos de somatostatina (lanreotide, octreotide y pasireotide), agonistas de dopamina (bromocriptina y cabergolina) y antagonistas de receptor de GH (pegvisomant), considerándose los primeros como primera línea, al inhibir la secreción de GH, los niveles de IGF-1 y el volumen del tumor (20-22). La radioterapia es



una terapia adyuvante en pacientes no controlados después del tratamiento quirúrgico y terapia farmacológica, en quienes se debe considerar además la radiocirugía o la reintervención quirúrgica (23,24).

Portocarrero-Ortiz et al., tras analizar el Registro Mexicano de Acromegalia, reportaron tratamiento con cabergolina en el 26% de pacientes, reportándose el uso de terapia farmacológica complementaria entre el 59% y 68,7% de los casos (7).

2.2 Comorbilidades asociadas a acromegalia

En pacientes con acromegalia se han observado complicaciones cardiovasculares, pulmonares, gastrointestinales, metabólicas, musculo esqueléticas, neurológicas, oncológicas, así como algunas relacionadas con la salud mental y sexual (1,6,25,26).

En el año 2018, en Estados Unidos, tras el análisis del registro SODA (Somatuline Depot for Acromegaly), se puso en evidencia, que a pesar de que varias pautas de tratamiento de acromegalia recomiendan evaluar a los pacientes en búsqueda de comorbilidades asociadas, la monitorización de las condiciones comórbidas en la vida real fue menos frecuente que la recomendada, reportándose que el 18,7% de los pacientes registraba resultados de ecografía de la vesícula biliar, el 29.9% de los pacientes poseía registro de estudio del sueño, el 46.1% de los casos tenía ecocardiograma, y el 48.1% de los pacientes poseía estudio colonoscópico. Las razones de la baja frecuencia de las pruebas de detección de comorbilidades no son claras, pero podría implicar diferencias en las prácticas de evaluación de pacientes con antecedente de acromegalia frente a pacientes en el momento del diagnóstico inicial (27).

Complicaciones cardiovasculares

En aproximadamente el 60% de los pacientes con acromegalia se observan trastornos cardiovasculares, los que actúan como determinantes negativos de la esperanza de vida, ya que se asocian a una miocardiopatía típica, caracterizada por hipertrofia biventricular, disfunción diastólica, enfermedad valvular aórtica y mitral e hipertensión arterial (15,17,28). En el año 2019, Maione L. y Chanson P. realizaron una comparación de las principales características de la enfermedad en los registros nacionales de acromegalia de catorce países, donde se evidenció una prevalencia de hipertensión arterial entre 11% y 54.4%, con una media global de 35.7% (29). Por otro lado, Schöfl et al. en un estudio realizado en Alemania, informaron una mayor prevalencia en aquellos pacientes con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, frente a los que no lo tenían (94% frente a 43%, $p < 0,001$) (30).



Complicaciones respiratorias y pulmonares

Representan cerca del 10% de mortalidad en acromegalia, y afectan hasta al 80% de los pacientes. La apnea del sueño, principal complicación, se encuentra en cerca del 50% de pacientes, quienes presentan además hiperventilación e hipertrofia de la mucosa y cartílago laríngeo. Los cambios anatómicos en las estructuras craneales y respiratorias, afectan los volúmenes pulmonares, la mucosa respiratoria, la elasticidad pulmonar, la estructura del músculo pectoral y las actividades de los músculos respiratorios, desarrollando algunos pacientes un tórax en barril, como resultado de los cambios en la morfología vertebral y costal (6,15,17).

Complicaciones gastrointestinales

El desarrollo de carcinoma de colon y pólipos adenomatosos son algunos de los problemas gastrointestinales comunes detectados en cerca del 28% de los pacientes con acromegalia (6,12). La fisiopatología exacta es desconocida; sin embargo, se cree que un incremento prolongado en la secreción de GH e IGF-1 promueve el desarrollo y progresión del tumor al estimular el crecimiento y proliferación celular (28).

Alteraciones dermatológicas

Debido al depósito de glucosaminoglucanos y colágeno, con incremento en la producción de este último, se produce engrosamiento de la piel; además, la hipertrofia de las glándulas sebáceas conduce a hiperhidrosis y seborrea en el 60 % de los pacientes (12,15). Se ha reportado además la presencia de acantosis nigricans, psoriasis, fenómeno de Raynaud, hirsutismo e hipertrichosis (28).

Trastornos metabólicos

La resistencia a la insulina secundaria al exceso de GH, observada en el 30% de los pacientes con acromegalia, generalmente se compensa con la mayor secreción de insulina de la célula β , lo que deteriora la función de las células β pancreáticas, con la consecuente reducción de la secreción de insulina, contribuyendo significativamente a la alteración del metabolismo de la glucosa en pacientes con acromegalia, los que presentan, a diferencia de los diabéticos no acromegálicos, una cantidad baja de grasa visceral. La resistencia a la insulina está relacionada principalmente con el exceso de GH e IGF-1. En Europa y Asia, diversas series han informado la presencia de diabetes mellitus entre el 20% y 53% de los pacientes con acromegalia, pero dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo, este porcentaje puede llegar hasta el 56%. A nivel de Latinoamérica, en dos



series de pacientes realizadas en México, se ha informado que la diabetes mellitus está presente entre el 30 y 31.9% de los casos (6,12,25,26,28).

También se ha observado un defecto en el metabolismo de los lípidos en algunos pacientes con acromegalia, dando lugar así a la aparición de dislipidemia, con reporte de hipertrigliceridemia entre el 14.1% y 20%, e hipercolesterolemia entre el 20 % y 24% de los pacientes (6,7,12,14).

Las anomalías en el metabolismo de la glucosa y los lípidos en la acromegalia dan como resultado una disfunción del tejido adiposo y pueden conducir a un estado de inflamación crónica y disfunción endotelial, que finalmente contribuye al aumento del riesgo cardiovascular, incrementando así la morbimortalidad (25,28).

Otras comorbilidades

Varias series publicadas reportan sobrepeso y obesidad en los pacientes con acromegalia, indicándose por Bredella, et al. en Massachusetts, y por González, et al. en México, una media de IMC de 30.4 kg/m² y de 29.9 kg/m², respectivamente (31,32).

Se ha reportado una mayor incidencia de tumores benignos y malignos a nivel de la glándula tiroidea, así como a nivel de vejiga y riñón (1,28).

Las mujeres con acromegalia presentan con mayor frecuencia irregularidades menstruales. Portocarrero-Ortiz et al, en el año 2016, reportó que, de 1020 mujeres del Registro Mexicano de Acromegalia, el 39.7% presentó anormalidades en el ciclo menstrual (7). En Brasil, en el año 2018, Cintra M., et al. estudiaron el impacto de la acromegalia en la sexualidad de 71 pacientes, donde se informó disfunción sexual en el 33.8% de casos, y disminución de la libido en el 30.4% de hombres y en el 54.2% de mujeres (33).

Debido a la compresión del tallo hipofisario por una masa tumoral, se bloquea el acceso de la dopamina hipotalámica a las células lactotropas, lo que las libera de la inhibición hipotalámica, resultando en elevación de los niveles de prolactina (hasta 100 µg/l o más) en alrededor del 30% de los pacientes con acromegalia (1).

Como consecuencia de las múltiples comorbilidades y cambios somáticos, se han reportado alteraciones en la esfera psicológica, incluyendo deterioro de autoestima, distorsión de la imagen corporal, alteración en las relaciones interpersonales, aislamiento social, así como deterioro cognitivo, ansiedad y depresión (11,15).



2.3 Déficit hormonales

La masa tumoral que comprime el tejido hipofisario sano circundante puede ocasionar insuficiencia hipofisaria; sin embargo, ésta también puede presentarse luego de la aplicación de ciertas modalidades terapéuticas, como cirugía o radioterapia, lo que se ha observado en aproximadamente el 30% de pacientes, con desarrollo de déficit tirotrópico en un 27%, déficit de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) en un 18% y déficit corticotropo en un 15%. (1,15,28,34).

3. OBJETIVOS

3.1 General

Determinar las características de los pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, durante el período 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2019.

3.2 Específicos

1. Caracterizar a los pacientes con acromegalia atendidos en consulta externa del hospital José Carrasco Arteaga según variables sociodemográficas.
2. Determinar las manifestaciones clínicas y su prevalencia en los pacientes con acromegalia atendidos en consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga.
3. Establecer la frecuencia de variables clínicas y terapéuticas como hipopituitarismo, tamaño de tumor y tipo de tratamiento recibido.
4. Determinar las comorbilidades presentes en los pacientes con acromegalia que acuden a consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga.

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de estudio

Estudio observacional de tipo descriptivo.

4.2 Área de estudio

El estudio se realizó en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca.

4.3 Universo y muestra

Universo: pacientes con acromegalia atendidos en consulta externa del hospital José Carrasco Arteaga desde el 01 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2019.



Muestra: se trabajó con la totalidad del universo (88 pacientes).

Unidad estudio: historias clínicas electrónicas de pacientes con acromegalia atendidos en consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga.

Caso: paciente con diagnóstico de acromegalia atendido en consulta externa del hospital José Carrasco Arteaga.

4.4 Criterios de inclusión

- Pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga en el período comprendido entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2019.

4.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

4.6 Variables

Variables sociodemográficas

- Edad
- Edad al diagnóstico
- Género
- Residencia

Variables clínicas

- Estado nutricional
- Tamaño de tumor (macroadenoma o microadenoma)
- Tipo de Tratamiento
- Hipopituitarismo
- Manifestaciones clínicas (cefalea, defectos del campo visual, artralgias).
- Comorbilidades en acromegalia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, hipertensión arterial, diabetes mellitus).

4.7 Procedimiento, técnica e instrumentos para la recolección de la información

Se realizó una revisión del historial clínico electrónico en el sistema informático AS400 de los pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga durante los últimos seis años, donde se obtuvieron datos socio demográficos, de manifestaciones clínicas, tratamiento y



comorbilidades, información que fue recopilada en un formulario elaborado por la autora para análisis estadísticos (Anexo 1).

Con la información recolectada en los formularios, se realizó una base de datos en Excel, misma que será resguardada por la autora, de manera confidencial por un lapso de 5 años, posterior a lo cual se procederá al borrado de la misma. Se realizó el análisis de datos con el software PSPP, siendo los resultados obtenidos los que permitieron establecer las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga.

4.8 Aspectos éticos

El presente estudio fue realizado previa autorización del Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud (COBIAS) de la Universidad de Cuenca, recalando la confidencialidad e intimidad de los datos obtenidos en el proceso, los cuales fueron manejados única y exclusivamente para este proceso investigativo y solo por la autora de esta investigación.

4.9 Plan de trabajo y análisis

❖ **Recolección de datos:**

La obtención de la información se realizó a través del llenado del formulario con los datos de las variables requeridas de cada uno de los pacientes con acromegalia.

❖ **Procesamiento de la información:**

Se realizó una base de datos en Excel, donde se transcribieron los datos recolectados en los formularios, y posteriormente se realizó su análisis estadístico con el software PSPP, lo que permitió la elaboración de los cuadros correspondientes.

❖ **Análisis:**

Las variables de tipo cualitativo nominal y ordinal se tabularon, presentándose las mismas en tablas de frecuencia numérica y porcentual. De las variables cuantitativas se obtuvieron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar).

5. RESULTADOS

5.1 Análisis de las variables sociodemográficas

Tabla 1. Pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga según sus características sociodemográficas. Cuenca, 2014 – 2019.



VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS		n (88)	%
Edad*	Adolescente (10 - 19)	3	3.4
	Adulto joven (20 - 39)	16	18.2
	Adulto (40 - 64)	50	56.8
	Adulto mayor (65 o más)	19	21.6
Edad al diagnóstico**	Adolescente (10 - 19)	4	4.5
	Adulto joven (20 - 39)	41	46.6
	Adulto (40 - 64)	34	38.6
	Adulto mayor (65 o más)	9	10.2
Género	Masculino	49	55.7
	Femenino	39	44.3
Residencia	Urbano	68	77.3
	Rural	20	22.7

*Media 52.60 DS 15.70

**Media 43.27 DS 15.13. Media hombres 43.53 años. Media mujeres 42.95 años.

De la población de estudio, el 56.8% se corresponde a población adulta, con una media de edad de 52.6 años, y media de años de diagnóstico de 9.32. El 46.6% de casos eran adultos jóvenes al diagnóstico, con una media de edad de 43.27 años, siendo superior en el género masculino con 43.53 años, en relación al género femenino (42.95 años). El 55.7% perteneció al género masculino. El 77.3% reside en el área urbana.

5.2 Análisis de las variables clínicas

Tabla 2. Pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga según variables clínicas. Cuenca, 2014 – 2019.

VARIABLES CLÍNICAS		n (88)	%
Estado nutricional*	Normal	13	14.8
	Sobrepeso	36	40.9
	Obesidad grado I	23	26.1
	Obesidad grado II	8	9.1
	Obesidad grado III	8	9.1
Manifestaciones clínicas			



Cefalea	Si	16	18.2
	No	72	81.8
Defectos del campo visual	Si	24	27.3
	No	64	72.7
Artralgias	Si	26	29.5
	No	62	70.5
Adenoma**	Microadenoma	33	37.5
	Macroadenoma	40	45.5
	Ausente	8	9
	Dato no registrado	7	8
Tipo de tratamiento	Solamente quirúrgico	13	14.8
	Farmacológico	28	31.8
	Combinado	30	34.1
	Ninguno	17	19.3
Tratamiento farmacológico			
Cabergolina	Si	22	25
	No	66	75
Octreótide	Si	49	55.7
	No	39	44.3
Tratamiento quirúrgico ***	Si	43	48.9
	No	45	51.1
Hipopituitarismo	Si	34	38.6
	No	54	61.4
Déficit Tirotrópo	Si	23	26.1
	No	65	73.9
Déficit Corticotrópo	Si	14	15.9
	No	74	84.1
Déficit FSH-LH	Si	15	17
	No	73	83
Hiperprolactinemia	No	88	100

* Media IMC: 30.23 kg/m² DS 5.86

** Media 11.18 DS 9.39

*** Reintervención quirúrgica: 11.62%

De la población de estudio, el 40.9% tiene sobrepeso, con una media de IMC de 30.23 kg/m². De los síntomas acompañantes estudiados, se documentó cefalea en el 18.2%, defectos del campo visual en el 27.3% y artralgias en el 29.5% de los casos. Se evidenció la presencia de adenoma hipofisario en el 83% de los pacientes, con una media de 11.18 mm, presentando macroadenoma el 45.5% de los casos, sin documentarse datos en relación a adenoma en el 8%.

En relación a la terapéutica, el 34.1% recibió tratamiento combinado, documentándose cirugía en el 48.9% de los casos, con registro de acceso transesfenoidal en el 35.2% de pacientes. En relación al tratamiento farmacológico, el 25% de la población de estudio recibió cabergolina y el 55.7% octreótide. El 11.62% de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico fueron reintervenidos.

Se reportó la presencia de hipopituitarismo en el 38.6% de los casos, sin documentarse ningún caso de hiperprolactinemia.

5.3 Análisis de las comorbilidades

Tabla 3. Pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga según comorbilidades. Cuenca, 2014 – 2019.

Comorbilidades		n (88)	%
Hipertrigliceridemia	Si	20	22.7
	No	68	77.3
Hipercolesterolemia	Si	32	36.4
	No	56	63.6
Dislipidemia mixta	Si	7	8
	No	81	92
Hipertensión arterial	Si	26	29.5
	No	62	70.5
Hipertrofia ventricular	Si	10	11.4
	No	21	23.9
	Dato no registrado	57	64.8
Diabetes mellitus tipo 2	Si	20	22.7
	No	68	77.3



De la población de estudio, el 22.7% presentó hipertrigliceridemia, el 36.4% hipercolesterolemia, registrándose un 8% de casos con dislipidemia mixta. El 29.5% tiene hipertensión arterial, el 22.7% diabetes mellitus tipo 2, y el 11.4% hipertrofia ventricular. Durante la revisión se evidenció que solamente el 35.2% contaba con ecocardiograma como estudio de screening.

6. DISCUSIÓN

En el Ecuador no existe un registro nacional de pacientes con acromegalia; el estudio más representativo es el realizado por López et al. en la ciudad de Guayaquil, quienes recopilaban información de pacientes atendidos en el lapso de 14 años, sobre distribución de frecuencias sociodemográficas, clínicas y terapéuticas.

En la mayoría de series se reporta una distribución casi equitativa de la prevalencia de acromegalia entre hombres y mujeres, con un discreto predominio del género femenino, con excepción de pocos estudios, como el de Daly et al. (2) y el de Agustsson et al. (2,3), en los que se reporta una prevalencia marcada en el género masculino, que se asemejan más a los datos encontrados en el presente estudio, donde la prevalencia del género masculino fue de 55.7%, lo que dista de los resultados de estudios previos realizados en el país, donde López et al., reportaron una prevalencia del 64.5% en el género femenino (8).

Numerosos registros poblacionales, informan una edad media de diagnóstico de acromegalia entre 40.5 y 48.7 años, como se evidencia en las revisiones realizadas por Lavrentaki et al. y Lenders et al., así como en el Registro Mexicano de Acromegalia, lo que coincide con la media de edad al momento del diagnóstico reportada en el presente estudio, la que se sitúa en 43.27 años, siendo levemente superior en el género masculino con 43.53 años, en relación al género femenino (42.95 años), lo que se correlaciona con lo evidenciado por López, et al., frente a otras series, donde los hombres eran significativamente más jóvenes que las mujeres al momento del diagnóstico. La media de edad al momento del registro de datos fue de 52.6 años (2,8,35,36).

En cuanto al estado nutricional, se encontró que solamente el 14.8% de la población de estudio tuvo peso normal; el 85.2% restante se dividió entre sobrepeso y obesidad, con una media de IMC de 30.23 kg/m², similar a la media evidenciada por Bredella, et al. en Massachusetts, y por González, et al. en México, quienes informaron una media de 30.4 kg/m² y de 29.9 kg/m², respectivamente. (31,32).

Se informó la presencia de crecimiento acral como manifestación clínica cardinal en el 46.6% de pacientes. En relación a los síntomas acompañantes estudiados, la prevalencia de cefalea y



artralgias encontrada se ubica por debajo de lo reportado por Portocarrero, et al. en México, quienes publicaron una prevalencia del 69.7% y del 50%, respectivamente, frente al 18.2% y 29.5% evidenciados en el presente estudio, siendo similar la prevalencia de artralgias a lo publicado por Fernandez, et al., donde se reportó una prevalencia de 28.6% (2,7). La prevalencia de defectos del campo visual se asemeja a los datos reportados en el Registro Mexicano de Acromegalia, donde se ubica en un 33.6%, frente al 27.3% reportado en este estudio (7).

Coincidiendo con lo reportado en la literatura, se evidenció la presencia de un adenoma hipofisario en la mayoría de casos de acromegalia, mismo que se documentó en el 83% de los pacientes, reportándose un macroadenoma en el 45.5% de casos, similar a lo evidenciado en el estudio de Agustsson, et al. en Islandia, donde se reportó su presencia en el 54.8%, cifras por debajo de los reportes de la literatura, donde la presencia de macroadenoma hipofisario asociado se encuentra entre el 69 % y 75 % de pacientes (2,3,7,8,32,36,37).

El tratamiento quirúrgico sigue siendo uno de los principales pilares en el manejo de la acromegalia, como así se recoge en los diversos estudios realizados, donde el porcentaje del mismo se encuentra entre el 54% y 84%, reportándose en el presente estudio, intervención quirúrgica en el 48.9% de pacientes, con informe de acceso transesfenoidal en el 35.2% de casos, siendo ésta la técnica de elección. Se informó re intervención quirúrgica en 11.62% de pacientes. El 31.8% de casos recibió terapia farmacológica, y el 34.1% terapia combinada, datos similares a los reportados en México y a lo informado por Lopez, et al, en el estudio previo realizado en Ecuador (8,36,37). En relación al tratamiento farmacológico recibido, se emplearon análogos de la somatostatina y agonistas de dopamina, documentándose uso de octreótide en el 55.7% de los casos y de cabergolina en el 25%, datos similares a los evidenciados por Sesmilo, et al. (36), lo que guarda relación con el hecho de encontrarse éstos dentro de los pilares del arsenal terapéutico de la acromegalia (20-22).

Se evidenció un déficit hipofisario en el 38.6% de los casos, similar a lo reportado en la literatura, donde se reporta hipopituitarismo en aproximadamente el 30% de los casos (34,37). Déficit tirotrópico se evidenció en el 26.1%, déficit de FSH-LH en el 17%, y déficit corticotrópico en el 15.9% de casos, cifras similares a las reportadas en la literatura (34).

En cuanto a las comorbilidades, se encontró una prevalencia de hipertrigliceridemia del 22.7% y de hipercolesterolemia de 36.4%, cifras por encima de las reportadas en la literatura, donde la hipertrigliceridemia se sitúa entre el 14.1% y 20%, e hipercolesterolemia entre el 20% y 24% de los



pacientes, lo que aunado al defecto en el metabolismo de los lípidos que presentan los pacientes con acromegalia, incrementaría su riesgo cardiovascular a largo plazo (6,7,12,14).

En el presente estudio, se evidenció la presencia de hipertensión arterial en el 29.5% de los casos, cifra que no dista de lo reportado en varias series, donde se establece una prevalencia de hipertensión arterial entre el 11% y 54% (2,7,32,37,38). En relación a la hipertrofia ventricular, ésta se registró en el 11.4% de la población de estudio, encontrándose por debajo de lo registrado en la literatura, donde oscila cerca del 35%, lo que podría estar en relación al sub registro en el historial electrónico, ya que no se contó con dato registrado en el 64.8% de los casos, visualizándose que solo el 35.2% de pacientes contaba con ecocardiograma registrado, poniendo en evidencia la necesidad de realizar los estudios de screening recomendados en esta población (6,12).

Los pacientes con acromegalia presentan alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, lo que conduce a intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayunas y diabetes mellitus tipo 2, esta última según registros de diversas series entre el 12% y 53% de los casos, lo que coincide con lo encontrado en el presente estudio, donde la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 se situó en el 22.7% (2,7,25,29,32,37,38).

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 Conclusiones

- El grupo etario más representativo fue el de los adultos con el 56.8%, siendo el 46.6% de los casos al diagnóstico adultos jóvenes, con predominio del género masculino con el 55.7%.
- Las características de los pacientes con acromegalia encontradas en el presente estudio, coinciden con lo reportado en la literatura en cuanto a la edad media al diagnóstico, prevalencia de manifestaciones clínicas, presencia de adenoma hipofisario, porcentaje de comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, así como en la terapéutica empleada.
- El 38.6% presentó hipopituitarismo, sin documentarse ningún caso de hiperprolactinemia
- Se encontró mayor prevalencia de dislipidemia y menor prevalencia de hipertrofia ventricular frente a lo reportado en la literatura.

7.2 Recomendaciones

- Incentivar la creación de bases de datos de los pacientes con acromegalia y sus principales características socio demográficas y clínicas.



- Determinar el riesgo cardiovascular en todos los pacientes con acromegalia, por las múltiples comorbilidades asociadas que presentan.
- Difundir los hallazgos del presente estudio para incentivar la realización de nuevos estudios a nivel nacional, para así establecer un registro nacional de pacientes con acromegalia.
- Promocionar a través del presente estudio un diagnóstico temprano de pacientes con acromegalia, así como de sus comorbilidades, con el fin de brindar un tratamiento oportuno y minimizar la morbimortalidad.

7.3 Limitaciones del estudio

- Información tomada de historial clínico electrónico.
- Número pequeño de casos.
- Datos no registrados en expediente electrónico en relación a ciertas variables clínicas, como presencia de adenoma hipofisario o hipertrofia ventricular.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed. Barcelona: Elsevier España. 2017.
2. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):4-9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x. PMID: 27743174; PMCID: PMC5334410.
3. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, Thorsson AV, Carroll PV, Korbonits M, Benediktsson R. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015 Nov;173(5):655-64. doi: 10.1530/EJE-15-0189. PMID: 26423473.
4. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary*. 2015 Dec;18(6):803-7. doi: 10.1007/s11102-015-0655-4. PMID: 25893613.
5. Hossain B, Drake WM. Acromegaly. *Medicine*. [Internet]. 2017. [citado 2018 Oct 18]; 45(8):480-483. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303917301263>
6. AlDallal S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *Int J Gen Med*. 2018 Aug 24;11:337-343. doi: 10.2147/IJGM.S169611. PMID: 30197531; PMCID: PMC6112775.



7. Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, Cuevas-Ramos D, Melgar V, Talavera J, Rivera-Hernandez AJ, Valencia-Méndez CV, Mercado M; Mexican Acromegaly Registry Group. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3997-4004. doi: 10.1210/jc.2016-1937. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27428551.
8. López E, Guerrero K, Solórzano N, Navarro M, López C, Vaca L, et al. Epidemiología de la Acromegalia en Ecuador. *Endocrinol Nut.* [Internet]. 2016 Ago-Sep. [citado 2018 Oct 18];63(7):333-338. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-epidemiologia-acromegalia-ecuador-S1575092216300407>
9. Segura A, López E, Cedeño R, Bautista N, Navarro M, Hernández M, et al. Increasing of Acromegaly Prevalence in Guayaquil, Ecuador: 2000-2019. *Am J Biomed Sci & Res.* [Internet]. 2020 Oct. [citado 2020 Dic 22];10(4):377-380. Disponible en: <https://biomedgrid.com/pdf/AJBSR.MS.ID.001535.pdf>
10. López E, Bautista N, Hernández M, Navarro M, Abad H, Segale A, et al. Acromegaly: Current Challenges and Future Directions in Latin America. *J Clin Exp Pathol.* [Internet]. 2018 Feb. [citado 2020 Dic 22]; 8: 337. Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/acromegaly-current-challenges-and-future-directions-in-latin-america-2161-0681-1000337-98404.html>.
11. Melmed S. Chapter 15 – Acromegaly. Melmed S, editor. *The Pituitary*. Los Ángeles: Academic Press; 2017. p. 423-466.
12. Melgar V, Espinisa E, Cuenca D, Valle V, Mercado M. Diagnóstico y tratamiento actual de la acromegalia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* [Internet]. 2015. [citado 2018 Oct 18];53(1):74-83. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/im151o.pdf>.
13. Sesmilo G. Epidemiología de la Acromegalia en España. *Endocrinol Nut.* [Internet]. 2013 Oct. [citado 2018 Oct 18]; 60 (8):470-474. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-epidemiologia-acromegalia-espana-S1575092212003191>
14. Enríquez V, Castillo C, Gómez F, Gómez M, Vega A, Roldán P, et al. Actualidades diagnósticas y terapéuticas en acromegalia. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* [Internet]. 2016 [citado 2018 Oct 18];3:200-214. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Revistamexicanadeendocrinologiametabolismo&nutricion/2016/vol3/no4/6.pdf>.
15. Vilar L, Vilar C, Lyra R, Lyra R, Naves L. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):22-32. doi: 10.1007/s11102-016-0772-8. PMID: 27812777.



16. Kasuki L, Wildenberg LE, Gadelha MR. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018 Mar;178(3):89-100. doi: 10.1530/EJE-17-1006. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29339530.
17. Bernabeu I, Aller J, Álvarez C, Fajardo C, Gálvez A, Guillín C, et al. Criterios para el diagnóstico y el control poscirugía de la acromegalia, y el cribado y el manejo de sus comorbilidades: recomendaciones de expertos. *Endocrinol Diabetes Nutr*. [Internet]. 2018 May. [citado 2018 Oct 18];65(5):297-305. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-criterios-el-diagnostico-el-control-S2530016418300636>.
18. Pereira O, Palay M, Rodríguez A. Acromegalia: diagnóstico y tratamiento. *MEDISAN* [Internet]. 2015 Mar [citado 2020 Ene 29];19(3):403-416. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000300013&lng=es.
19. Melmed S, Kleinberg DL, Bonert V, Fleseriu M. Acromegaly: assessing the disorder and navigating therapeutic options for treatment. *Endocr Pract*. 2014 Oct;20 Suppl 1:7-17; quiz 18-20. doi: 10.4158/EP14430.RA. PMID: 25374336.
20. Shanik MH. LIMITATIONS OF CURRENT APPROACHES FOR THE TREATMENT OF ACROMEGALY. *Endocr Pract*. 2016 Feb;22(2):210-219. doi: 10.4158/EP15825.RA. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26437214.
21. Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value Health*. 2018 Jul;21(7):874-880. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.014. Epub 2018 Feb 8. PMID: 30005760.
22. Bernabeu I, Cámara R, Marazuela M, Puig M. Documento de expertos sobre el manejo de la acromegalia. *Endocrinol Diabetes Nutr*. [Internet]. 2018 Oct. [citado 2019 Oct 18];65(8):428-437. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-documento-expertos-sobre-el-manejo-S2530016418301320>
23. Găloiu S, Poiană C. Current therapies and mortality in acromegaly. *J Med Life*. 2015 Oct-Dec;8(4):411-415. doi:10.1371/journal.pone.0036411. PMID: 26664461; PMCID: PMC4656943.
24. Melmed,S. Bronstein M, Chanson P, Klibanski A, Casanueva F, H.Wass J, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. [Internet]. 2018 Jul. [citado 2018 Oct 18];14:552–561. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5#citeas>.



25. Mercado M, Ramírez-Rentería C. Metabolic Complications of Acromegaly. *Front Horm Res.* 2018;49:20-28. doi: 10.1159/000486001. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29895013.
26. Ferràu F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 6;9:358. doi: 10.3389/fendo.2018.00358. PMID: 30034367; PMCID: PMC6043782.
27. Woodmansee WW, Gordon MB, Molitch ME, Ioachimescu AG, Carver DW, Mirakhur B, et al. Screening for comorbid conditions in patients enrolled in the SODA registry: a 2-year observational analysis. *Endocrine.* 2018 Jul;61(1):105-117. doi: 10.1007/s12020-018-1615-3. Epub 2018 May 16. PMID: 29767287; PMCID: PMC5997114.
28. Kasuki L, Rocha PDS, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Nov-Dec;63(6):630-637. doi: 10.20945/2359-3997000000193. PMID: 31939488.
29. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30894298.
30. Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, Jaursch-Hancke C, Störmann S, Schopohl J. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary.* 2017 Dec;20(6):635-642. doi: 10.1007/s11102-017-0827-5. PMID: 28808855.
31. Bredella MA, Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Young BJ, Woodmansee WW, Swearingen B, Miller KK. Body Composition and Ectopic Lipid Changes With Biochemical Control of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):4218-4225. doi: 10.1210/jc.2017-01210. PMID: 28945897; PMCID: PMC6283448.
32. González B, Vargas G, de Los Monteros ALE, Mendoza V, Mercado M. Persistence of Diabetes and Hypertension After Multimodal Treatment of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;103(6):2369-2375. doi: 10.1210/jc.2018-00325. PMID: 29618021.
33. Cintra, M. V., Castro, M. M. C., Barreto, E. S. S., Magalhães, L. V., & Teixeira, L. C. Impact of acromegaly on sexuality of men and women. *Journal of Psychology, Diversity and Health.* [Internet]. 2018 Mar. [citado 2018 Oct 18];7(1),49-57. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/324522367_IMPACTO_DA_ACROMEGALIA_NA_SE



XUALIDADE_DE_HOMENS_E_MULHERES/fulltext/5ad2ba7ca6fdcc29357e3142/IMPACTO-DA-ACROMEGALIA-NA-SEXUALIDADE-DE-HOMENS-E-MULHERES.pdf

34. Herra G, Rojas K, Alfaro R. Acromegalia. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD. [Internet]. 2017 Abr. [citado 2018 Oct 18];7(2):11-19. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr172a.pdf>.

35. Lenders NF, McCormack AI, Ho KY. Management of endocrine disease: Does gender matter in the management of acromegaly? *Eur J Endocrinol*. 2020 May;182(5):R67-R82. doi: 10.1530/EJE-19-1023. PMID: 32069216.

36. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A, Del Pozo C, Blanco C, et al. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2013 Mar;16(1):115-21. doi: 10.1007/s11102-012-0384-x. PMID: 22481632.

37. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2017 May;176(5):645-655. doi: 10.1530/EJE-16-1064. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28246150.

38. Gatto F, Trifirò G, Lapi F, Cocchiara F, Campana C, Dell'Aquila C, et al. Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. *Endocrine*. 2018 Sep;61(3):533-541. doi: 10.1007/s12020-018-1630-4. Epub 2018 May 24. PMID: 29797214.



9. ANEXOS

Anexo 1 Formulario de recolección de datos

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Posgrado de Medicina Interna

“Características de pacientes con acromegalia atendidos en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2014 - 2019”.

Objetivo: Determinar las características socio demográficas y clínicas de los pacientes con acromegalia atendidos en el Hospital José Carrasco Arteaga desde el 01 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2019.

Formulario N° _____ Identificación: _____ Fecha: _____

1. Datos sociodemográficos:

1.1 Edad: _____

- 10 – 19 años
- 20 – 39 años
- 40 – 64 años
- 65 años o más

1.2 Edad al diagnóstico: _____

- 1: Adolescente
- 2: Adulto joven
- 3: Adulto
- 4: Adulto mayor

1.3 Años de diagnóstico

1.4 Género: 1. Masculino 2. Femenino

1.5 Residencia 1. Urbano 2. Rural



2. Comorbilidades

2.1 Hipertrigliceridemia 1. Si No

2.2 Hipercolesterolemia 1. Si No

HDL ___ LDL ___

2.3 Hipertensión Arterial 1. Si No

2.4 Hipertrofia Ventricular 1. Si No

2.5 Diabetes Mellitus 1. Si No

2.6 Estado Nutricional: Peso _____ Talla _____ IMC:

- Bajo peso
- Normal
- Sobrepeso
- Obesidad Grado I
- Obesidad Grado II
- Obesidad grado III

3. Manifestaciones clínicas

Cefalea 1. Si No

Defectos del campo visual 1. Si No

Artralgias 1. Si No

3.2 Hipopituitarismo 1. Si No

Déficit Tirotrópo 1. Si 2. No

Déficit corticotrópo 1. Si 2. No

Déficit FSH – LH 1. Si 2. No

Hiperprolactinemia 1. Si 2. No

3.2 Tamaño de neoplasia hipofisaria



1. <1cm (microadenoma) 2. 1cm o más (macroadenoma) 3. Ausente

4. Dato no registrado

3.3 Tipo de Tratamiento:

1. Solamente quirúrgico Farmacológico Radioterapia 4. Combinado

5. Ninguno

- Cabergolina 1. Si ___ 2. No ___
- Octreótide 1. Si ___ 2. No ___
- Tratamiento quirúrgico 1. Si ___ 2. No ___
- Reintervención quirúrgica 1. Si ___ 2. No ___

Anexo 2 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Años cumplidos por la persona desde el nacimiento.	Tiempo	Años cumplidos, en relación a la clasificación empleada por la OMS para definición de grupos etáreos	Numérica 1. 10 – 19 años 2. 20 – 39 años 3. 40 – 64 años 4. 65 años o más
Edad al diagnóstico	Grupo etáreo al que pertenece al momento del diagnóstico.	Tiempo	Grupo etáreo según la clasificación de la OMS 1. 10 – 19 años 2. 20 – 39 años	Nominal 1: Adolescente 2: Adulto joven 3: Adulto 4: Adulto mayor



			3. 40 – 64 años 4. 65 años o más	
Años de diagnóstico	Tiempo transcurrido entre la edad del paciente y la edad a la cual se diagnosticó la enfermedad	Tiempo	Diferencia entre la edad del paciente y la edad al momento del diagnóstico.	Numérica
Género	Condición orgánica que permite clasificar en dos géneros diferentes.	Biológica	Caracteres sexuales	Nominal: 1. Masculino 2. Femenino
Residencia	Lugar geográfico de residencia	Tipo de clasificación de acuerdo al consejo municipal	Tipos de parroquias	Nominal: 1. Urbana 2. Rural
Estado nutricional	Relación entre peso en kg y la talla al cuadrado.	Clasificación de acuerdo a índice de masa corporal.	1. IMC: < 18.5 2. IMC: 18.5 -24.9 3. IMC: 25-29.9 4. IMC: 30-34.9	Nominal 1. Bajo peso 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad Grado I 5. Obesidad



			5. IMC: 35-39.9 6. IMC: ≥ 40	Grado II 6. Obesidad grado III
Hipopituitarismo	Presencia de déficit hormonal	Laboratorio Prolactina Hormonas Tiroideas Hormonas corticotropas FSH – LH Hormona del crecimiento	Prolactina igual o superior a 30 ng/ml Hormonas Tiroideas: TSH y T4 por debajo de límite inferior del corte de laboratorio. Hormonas corticotropas: cortisol inferior a 3 ug/dl. FSH menor a 3 mUI/ml – LH Inferior a 5 mUI/ml Hormona del crecimiento: GH estimulada menor a 3ug/l e IGF-1 baja.	Nominal 1. Si 2. No



Tamaño de neoplasia hipofisaria	Tamaño descrito en el reporte oficial del primer estudio de imagen diagnóstico consignado en el expediente clínico	Dimensiones de la neoplasia hipofisaria medida en centímetros	Centímetros	Nominal 1. < 1 cm (Microadenoma) 2. 1 cm o más (macroadenoma) 3. Ausente 4. Dato no registrado
Tipo de tratamiento	Medidas terapéuticas específicas para el manejo de acromegalia	Tratamiento actual para patología de estudio	Tipo de Tratamiento	Nominal 1. Solamente quirúrgico 2. Farmacológico 3. Radioterapia 4. Combinado
Tipo de tratamiento farmacológico	Tipo se sustancia administrada para aliviar los síntomas de acromegalia.	Tratamiento farmacológico recibido para acromegalia.	Nombre del fármaco prescrito.	Nominal 1. Cabergolina 2. Octreótide 3. Combinado
Tratamiento quirúrgico	Realización de procedimiento quirúrgico como tratamiento para la acromegalia.	Cirugía	Registro de realización de intervención quirúrgica relacionada al tratamiento de la	Nominal 1. Si 2. No



			acromegalia.	
Re intervención quirúrgica	Realización de una segunda intervención quirúrgica por un motivo relacionado con la primera.	Procedimiento quirúrgico.	Registro y detalles de nueva cirugía relacionada al tratamiento de acromegalia.	Nominal 1. Si 2. No
Cefalea	Dolor de cabeza acompañado de sensación de pesadez.	Manifestación clínica	Reporte por parte de paciente	Nominal 1. Si 2. No
Defectos del campo visual	Pérdida del campo visual	Alteraciones en la visión	Campimetría	Nominal 1. Si 2. No
Artralgias	Dolor de las articulaciones	Manifestación clínica	Reporte por parte de paciente	Nominal 1. Si 2. No
Hipertrigliceridemia	Valores elevados de triglicéridos, sobre 150 mg/dl	Laboratorio Mg/dl	Triglicéridos superior a 150 mg/dl en prevención secundaria y mayor a 200 mg/dl en prevención primaria.	Nominal 1. Si 2. No



Hipercolesterolemia	Exceso de Lipoproteínas de baja densidad (valor mayor a 130 mg/dl)	Laboratorio Mg/dl	Colesterol total superior a 200 mg/dl y c-LDL mayor a 130 mg/dl	Nominal 1. Si 2. No
Dislipidemia mixta	Valores elevados tanto de triglicéridos como de lipoproteínas de baja densidad	Laboratorio Mg/dl	Elevación de colesterol y triglicéridos de manera simultánea.	Nominal 1. Si 2. No
Hipertensión Arterial	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón, al estar sobre rangos tenemos la hipertensión arterial	Criterios JNC VIII	Tensión arterial superior a 140/90 mmHG.	Nominal 1. Si 2. No
Hipertrofia ventricular	aumento del grosor del músculo cardíaco (miocardio) que conforma la pared ventricular, tanto derecha como izquierda.	Estudio ecocardiográfico	Reporte ecocardiográfico de hipertrofia ventricular.	Nominal 1. Si 2. No
Diabetes Mellitus	Trastorno metabólico	Biológico	Síntomas de diabetes +	Nominal



	caracterizado por hiperglucemia debido a resistencia a la acción de la insulina, secreción anómala de insulina e incremento de la producción hepática de glucosa.		una determinación de glucemia al azar > 200 mg/dl en cualquier momento del día. Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl. Glucemia \geq 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa. Hemoglobina Glucosilada (HbA1c mayor o igual de 6,5 %).	1. Si 2. No
--	---	--	--	----------------