



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. P. D.
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

TESIS DE POSGRADO

**Síntomas y signos al momento del diagnóstico y su asociación
con el diferimiento diagnóstico y tamaño tumoral en
pacientes con Acromegalia atendidos en el
Hospital General de México**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. OSCAR TARSICIO MORENO LOZA

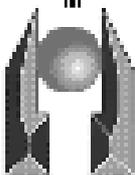
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA:

DRA. SARA ARELLANO MONTAÑO

ASESORES DE TESIS:

DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Colaboradores:

Dr. Everardo Álvarez Hernández
Especialista en Reumatología, Maestro en Ciencias Médicas. Adscrito al servicio de Reumatología, Hospital General de México.

Dra. Rosa Ruiz Betanzos
Especialista en Medicina Interna

Dr. Edgar Gerardo Durán Pérez
Especialista en Medicina Interna

Dra. Sara Arellano Montaña. Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología. División de Estudios de Postgrado. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

Dr. Valentín Sánchez Pedraza. Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología. División de Estudios de Postgrado. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.
Asesor de Tesis.

Dr. Antonio Segovia Palomo. Endocrinólogo. Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
Asesor de Tesis.

Dr. Oscar Tarsicio Moreno Loza. Residente de Endocrinología.
Tesisista.

DEDICATORIAS

A Manuel, por dejar su huella impresa en nuestras vidas, por ser un Hombre Noble de hechos, sabes que seguimos. Un honor coincidir.

A Nancy, por su amor, apoyo y los inolvidables momentos.

A Lourdes, por el tiempo, la fé inagotable y apoyo incondicional.

A Jorge y su increíble familia, un ejemplo y orgullo recorrer esta ruta tratando de igualarte.

A todos Ellos con los que he compartido techo, alimento, diversión y anécdotas, por que también guarda algo de vosotros.

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros, por coincidir en este viaje altamente enriquecedor a su lado.

A los profesores del curso de Endocrinología: Dra. Sara Arellano, Dr. Valentín Sánchez y Dr. Antonio Segovia. Por la oportunidad, su disposición y constante guía.

A todas esas personas que directa ó indirectamente dejaron enseñanzas positivas en esta historia.

INDICE

1. Introducción.....	6
2. Planteamiento del Problema y Justificación.....	17
3. Objetivos.....	17
4. Material y Métodos.....	18
5. Resultados.....	20
6. Discusión.....	25
7. Conclusiones.....	28
8. Anexos.....	29
9. Referencias Bibliográficas.....	41

1) INTRODUCCIÓN

1.a.) Antecedentes históricos

En 1886, al publicar la primera descripción clínica de un trastorno del crecimiento y proporción somáticos, Pierre Marie, un famoso neurólogo francés que trabajaba en el Hospital de Salpetriere en París publicó la primera descripción de la enfermedad y su patología en 1886 y propuso la utilización del término *acromegalias* (derivado del griego “*akros*”, extremidades, y “*mezas*”, grande). También reconoció casos clínicos descritos previamente por otros autores. Cushing, Davidoff y Bailey documentaron las manifestaciones clinicopatológicas de la acromegalia y demostraron que tras la resección del adenoma se producía una remisión clínica de los signos de los tejidos blandos. ^(1,2)

1.b) Definición

La acromegalia es una enfermedad crónica caracterizada por un desfiguramiento somático progresivo, en su mayoría involucrando cara y extremidades, incluyendo otros órganos, que está asociado con manifestaciones sistémicas. La condición en niños, donde ocurre crecimiento acelerado de las placas de crecimiento epifisiario es referido como gigantismo más que acromegalia. ⁽²⁾ La enfermedad está relacionada con la producción excesiva de hormona de crecimiento (GH) y Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). La hipersecreción de GH se origina de adenomas hipofisarios monoclonales benignos en 90 – 98% de los casos. ^(2,3)

1.c) Epidemiología

Siguen sin existir cifras oficiales sobre la prevalencia e incidencia de la acromegalia en México. En contraste con la prevalencia reportada internacionalmente (40 – 70 casos por millón de habitantes), con extremos como España con una prevalencia de 36 c. p. m. y Finlandia con una prevalencia de 120 c. p. m. Se ha reportado internacionalmente una incidencia anual de 3 a 4 casos nuevos por millón de habitantes. ^(2,4,5,10) Se ha estimado que en México se atienden en las principales instituciones de salud solamente entre 1,500 y 2,000 casos. A pesar de la creación de registros en línea y de la extensa divulgación de la enfermedad a todos los niveles (público general, médico de primer contacto, especialista) la acromegalia sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada. ⁽³⁾

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad probablemente inicia tempranamente en la vida, pero el diagnóstico frecuentemente se hace tardíamente en la cuarta, quinta ó incluso sexta década. Estudios retrospectivos epidemiológicos mostraron que el diagnóstico puede estar precedido por aproximadamente 4 – 10 años de enfermedad activa. En una serie de 114 pacientes, el diagnóstico fue hecho antes de los 20 años en 2-3% - pacientes con gigantismo hipofisario - y después de la edad de 70 años en 3-4% de los pacientes. La relación de géneros (femenino – masculino) es cercano a 1, con posibilidad de discreto predominio en el femenino, con un rango del 0.8 a 1.8 en diferentes series. ^(6,10)

La acromegalia resulta en una elevada tasa de mortalidad (1.48 – 4 veces la tasa de la población general), generalmente por causas cardio y cerebrovasculares y reduce la esperanza de vida en las personas no tratadas ó tratadas insuficientemente ^(6,7,8) que la padece en por lo menos 10 años⁽³⁾. Los pacientes con hipertensión y diabetes tienen las alteraciones más severas de la función cardiaca ⁽¹⁰⁾.

Se comenta que desde el punto de vista clínico, la acromegalia en pacientes mexicanos no tiene ninguna característica distintiva particular. Al igual que en el resto del mundo, la causa principal de acromegalia en nuestro país es el adenoma hipofisario productor de GH; menos del 5% de los casos ocurren en forma hereditaria y el gigantismo es muy raro. El único trastorno molecular hasta ahora estudiado en acromegálicos mexicanos es el oncogén GNAS, cuya prevalencia es del 18%. ⁽³⁾

1.d) Patogénesis.

La glándula hipofisaria integra señales hormonales que controlan la suprarrenal, tiroides, reproducción, crecimiento y funciones metabólicas. Distintos compartimentos celulares dentro de la hipófisis secretan hormonas tróficas altamente específicas en respuesta a señales hipotalámicas, intrahipofisarias y hormonas periféricas y señales del factor de crecimiento. ⁽⁷⁾ La acromegalia se desarrolla cuando los somatotropos (células en la hipófisis anterior que producen GH) proliferan y sobresecretan la hormona ⁽⁷⁾. La hipersecreción de GH u Hormona Liberadora de GH (GHRH) pueden llevar a acromegalia.

Los adenomas hipofisarios productores de GH son responsables del 98% de acromegalia y casi en su totalidad son benignos. Los tumores usualmente están compuestos de células con citoplasma densamente granulados secretor aislado de GH ó una mezcla de células secretoras ya sea de GH ó prolactina (PRL). Menos comúnmente, el tumor está compuesto de células mamosomatotropas o de las células tallo acidófilas del adenoma secretoras de GH y PRL. El desarrollo y proliferación de somatotropos están ampliamente determinados por un gen llamado el Profeta de Pit-1 (PROP1), que controla el desarrollo embrionario celular del linaje del factor de transcripción Pit-1 (POU1F1), así como células secretoras de hormonas gonadotrópicas ⁽⁷⁾. Los adenomas plurihormonales secretores de GH y muchas otras hormonas (PRL, Tirotropina, corticotropina, gonadotropinas) son raros. Los carcinomas hipofisarios metastáticos secretores de GH son extremadamente raros. Algunos adenomas somatotrópicos clínicamente silentes son descritos como asociados con altos niveles de GH e IGF-1. ⁽⁴⁾

Los síndromes familiares asociados con hipersecreción de GH incluyen Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 (inactivación de células germinales del gen supresor de tumores MENINA, que incluye tumores hipofisarios, paratiroideos y pancreáticos), síndrome de McCune-Albright (mutación $Gs\alpha$; apariencia clínica incluyendo displasia poliostótica fibrosa, pigmentación cutánea e hipersecreción hipofisaria), y Complejo de Carney (mutaciones del gen PRKAR1A; pigmentación cutánea, mixomatosis mucocutánea, mixoma cardíaco, lesiones mamarias y tiroideas, y adenoma hipofisario secretor de GH). La acromegalia familiar aislada se describe con pérdida de la heterocigocidad en el cromosoma 11q13 y, recientemente, mutaciones germinales de baja penetrancia en el gen de la proteína interactuante con el receptor aril-hidrocarbonado fueron encontrados en individuos que tenían predisposición a adenomas hipofisarios familiares. ⁽⁴⁾

Otras causas raras de hipersecreción de GH son los tumores celulares islotes pancreáticos extrahipofisarios y central (hamartomas hipotalámicos, coristoma y ganglioneuroma) ó periféricos (tumores neuroendócrinos) hipersecreción de GHRH. ⁽⁴⁾

La administración exógena de GH a sujetos no deficientes de GH como para el desarrollo atlético ó tratamiento anti-edad ha sido un fenómeno en ascenso durante la última década,

exponiendo a los usuarios a patologías similares a aquellos pacientes que tienen hipersecreción endógena de GH. ⁽⁴⁾

1.e) CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se ha comentado que desde el punto de vista clínico, la acromegalia en pacientes mexicanos no tiene ninguna característica distintiva particular⁽³⁾. Las manifestaciones clínicas de la acromegalia pueden ser sutiles, desarrollarse y desaparecer insidiosamente. No es infrecuente que los pacientes atribuyan síntomas como la fatiga, artralgias y acrocrecimiento al envejecimiento normal, lo cual da lugar a un retraso en el diagnóstico de 7 a 10 años ó más. ^(3,6,7, 8)

Las manifestaciones clínicas de acromegalia varían de signos insidiosos de sobrecrecimiento acral, crecimiento ó engrosamiento de tejidos blandos, artralgias, prognatismo, hiperglucemia de ayuno e hiperhidrosis a osteoartritis florida, prominencia de hueso frontal, diabetes mellitus, hipertensión y falla respiratoria y cardiaca. Los adenomas somatotrópicos secretores de GH que surgen en pacientes jóvenes antes del cierre de placas epifisiarias óseas resultan en crecimiento acelerado y gigantismo. ⁽⁷⁾

Alrededor del 40% de los casos son inicialmente diagnosticados por internistas, y el resto son diagnosticados cuando los pacientes son vistos por oftalmólogos por alteraciones visuales, por cirujanos dentistas por desórdenes de mordida, por ginecólogos por alteraciones menstruales e infertilidad, por reumatólogos por osteoartritis ó por especialistas en desórdenes del sueño por apnea obstructiva del sueño. ⁽⁷⁾

1.e.1) Descripción clínica. Fenotipo.

Síndrome Dismórfico. Las extremidades (manos y pies) están ensanchados, los dedos están engrosados, y los tejidos blandos engrosados. El paciente pudo haber tenido aumento en la medida de las sortijas en años recientes ó cambios en la talla de zapatos. El aspecto facial es característico, y los pacientes con acromegalia establecida son generalmente semejantes en este respecto: la nariz está ensanchada y engrosada, los pómulos son evidentes, frente protuberante, los labios son gruesos y las líneas faciales son marcadas. La frente y piel que

la recubre está engrosada, algunas veces llevando a prominencia frontal. Hay tendencia al sobrecrecimiento mandibular con prognatismo, ensanchamiento maxilar, separación dental y maloclusión mandibular. Las fotografías muestran una transformación insidiosa, lenta por varios años. El diagnóstico es frecuentemente realizado por un Médico que nunca antes ha visto al paciente. Las deformaciones pueden también afectar el resto del esqueleto y, en formas crónicas severas, cifosis dorsal con deformación de la parrilla costal, llevando a el aspecto clásico “*punchinello*”, especialmente cuando la hipersecreción de GH inicia previo al cierre de las epífisis. ⁽²⁾

1.e.2) Signos y Síntomas.

La acromegalia puede causar una variedad de síntomas, hiperhidrosis (transpiración excesiva), así como sudor maloliente (especialmente en la noche); cefalea (si el adenoma hipofisario es grande ó pequeño); acroparestesia ; y dolor articular ⁽⁸⁾. También es evidente la profundización progresiva de la voz ⁽²⁾.

Neuropatías. El síndrome de túnel del carpo por atrapamiento del nervio mediano se ha reportado con una prevalencia del 20% al 64% de los pacientes como una de las manifestaciones de presentación, pero hasta en un 80% de los mismos con anormalidades subclínicas documentadas por estudios de conducción nerviosa. La patología predominante del nervio mediano se debe a incremento de edema del mismo dentro del túnel carpiano más que a compresión extrínseca por incremento de volumen en el contenido del túnel. El nivel de edema mejora cuando las concentraciones de GH y el IGF-1 caen, sugiriendo que el control hormonal es una prerrequisito clave para mejorar el estatus neurológico. Algunas veces el síndrome de túnel del carpo persiste ^(2,4,9).

Cambios en la apariencia física. Abarcan solo el 13% de los pacientes con acromegalia a buscar atención médica, estos cambios comprenden el 98% de las características clínicas de presentación ^(4, 8).

Cambios cutáneos. Cerca del 70% de los pacientes tienen piel sudorosa, oleosa. El engrosamiento cutáneo se debe a depósito de glucosaminoglucanos y a producción

incrementada de colágeno por el tejido conectivo. La hipertrichosis, los merbetes ó mechones cutáneos son frecuentes y pueden ser un marcador de pólipos colónicos, sobreactividad en tejido epitelial ^(2,4,6). La enfermedad de Raynaud está presente en un tercio de los casos. ⁽²⁾

Cambios óseos craneofaciales. En respuesta a GH e IGF-1, la formación perióstica de nuevo hueso lleva a un incremento en el crecimiento esquelético, especialmente a nivel mandibular (prognatismo); engrosamiento de maxilar inferior, separación interdientaria (diastema), prominencia frontal, maloclusión, e hipertrofia de hueso nasal son las deformidades faciales comúnmente vistas en acromegalia. ^(2,4,8)

Las radiografías muestran un engrosamiento de la bóveda craneana y protuberancias, hiperostosis interna frontal, condensación de las paredes de la silla turca con hipertrofia clinoidea. Hipertrofia de los senos paranasales, especialmente del frontal, es también claramente visible. Esto, junto con hipertrofia laríngea, explica por que la voz en acromegalia tiende a hacerse profunda y tiene resonancia sonora. ^(2,8)

Cambios óseos en tórax y extremidades. Los cambios en las extremidades no son solo debidas a hipertrofia tisular y exceso de crecimiento óseo y cartilaginosa, también existe deformación ósea. Las radiografías son anormales en la mitad de los casos, mostrando ramilletes distales de las falanges, ensanchamiento de la base de falanges con formación de osteofitos, entesopatía (mineralización de los ligamentos de inserción), ensanchamiento diafisario en el hueso cortical y de los espacios articulares debido a hipertrofia cartilaginosa. ⁽²⁾

La deformación ósea también afecta la columna, la involucra en más del 60% de los pacientes, con cifosis superior dorsal e hiperlordosis lumbar compensatoria. La cifoescoliosis ocurre en 21%, rectificación cervical ó lumbar en 37% e hiperostosis esquelética idiopática en 20% de pacientes que tienen acromegalia activa. ⁽⁴⁾ Crecimiento vertebral, ensanchamiento de los espacios intervertebrales y formación de osteofitos. El tórax está deformado debido a protuberancia de la porción inferior del esternón, y por elongación y divergencia de las costillas (debido a sobrecrecimiento de articulaciones condrocostales). ^(2,4)

La artropatía de huesos largos es una característica común de la enfermedad, ocurre aproximadamente en el 70% de los pacientes, resultado del engrosamiento del tejido fibroso periarticular y cartilaginoso, causando dolor, hipomotilidad. ⁽⁴⁾ Los estudios de imagen en extremidades muestran engrosamiento diafisario cortical de los huesos largos y ensanchamiento de los espacios articulares, algunas veces con osteofitos. Características de osteoartritis con enfermedad crónica. ^(2,4)

Densidad Mineral Ósea. El remodelamiento óseo está estimulado en acromegalia. El ensanchamiento del hueso cortical y su porosidad está disminuido. La masa de hueso trabecular puede estar disminuida, normal ó incrementada. La medición de masa ósea de columna puede dar resultados contradictorios, probablemente debido a que la acromegalia está frecuentemente asociada con otros desórdenes endócrinos que interfieren con la masa ósea. Generalmente, la masa ósea es normal en la columna lumbar en pacientes con acromegalia aislada, pero está disminuida en pacientes con hipogonadismo asociado, la compresión vertebral es rara y usualmente debido a otras causas. ⁽²⁾

Complicaciones Reumatológicas

a. *Artropatía periférica.* Artralgias y mialgias ocurren en 30-70% de los pacientes. Todas las articulaciones pueden estar afectadas (típicamente las articulaciones grandes: rodillas, hombros, manos, muñecas y caderas). La artropatía acromegálica se desarrolla dentro de los 10 años posterior al diagnóstico. La artralgia es comúnmente mecánica, degenerativa, no inflamatoria, pudiendo desarrollar características de osteoartritis. La movilidad articular (especialmente hombros) puede estar limitado en etapas tardías de la enfermedad. Los derrames articulares son raros, los aspirados sinoviales muestran una degeneración generalizada sin evidencia de inflamación, pueden presentarse microcristales de calcio (condrocalcinosis asociada) ^(2,4,8). La artropatía parece ser más frecuente posterior a los 45 años.

b. *Involucramiento columnar.* La prevalencia estimada de involucramiento columnar es de alrededor de 40 – 50%. El dolor de espalda es más frecuente

a nivel lumbar. El dolor es comúnmente mecánico por naturaleza, pero cuadros inflamatorios pueden ocurrir (16%). El involucramiento espinal puede estar acompañado por compresión nerviosa. Ocasionalmente, la claudicación intermitente bilateral revela estenosis espinal lumbar. El mecanismo es poco entendido, y puede involucrar hipertrofia de los tejidos blandos intraespinales (hipertrofia ligamentosa, lipomatosis epidural) ó del hueso ^(2,4). Se han reportado fracturas vertebrales incluso en presencia de densidad mineral ósea normal ⁽⁴⁾.

Manifestaciones Cardiovasculares. La Hipertensión ocurre en 20-50% de los pacientes. La prevalencia incrementa con el tiempo posterior al inicio de la acromegalia, concentración de GH y edad. Es parcialmente debido a hipervolemia crónica (volumen plasmático es 10-40% mayor al normal debido a incremento en la reabsorción renal de sodio en el túbulo distal). La hipertensión puede surgir también por disfunción endotelial, pueden contribuir importantemente la resistencia a la insulina y el síndrome de apnea del sueño en su patogénesis ⁽²⁾.

El involucramiento cardiaco consiste principalmente en hipertrofia miocárdica (septum y pared posterior de ventrículo izquierdo –VI-), establecido por ecocardiografía, pero las dimensiones del VI son normales (hipertrofia concéntrica). Puede ocurrir en ausencia de hipertensión e incluso en menores de 30 años. La hipertensión agrava la hipertrofia cardiaca. Los síntomas clínicos como disnea durante el ejercicio y asintomático en el descanso. La mayor parte de las arritmias son subclínicas y persisten a pesar del tratamiento exitoso de la acromegalia. Es probable que el remodelamiento, hipertrofia y fibrosis jueguen un rol importante en su inicio. La insuficiencia cardiaca congestiva puede ocurrir si el desorden cardiaco progresa; signos funcionales aparecen primero en el esfuerzo, posteriormente se hacen permanentes. Actualmente las formas severas tienen una prevalencia de 3%. La hipertensión arterial, arritmias y complicaciones metabólicas, así como factores de riesgo cardiovascular comunes como tabaquismo, desórdenes hereditarios y concentraciones altas de lipoproteína-a (Lp-a), homocisteína, fibrinógeno y triglicéridos han sido asociados con incremento en la morbilidad cardiovascular ^(2,10).

Complicaciones Metabólicas. Fisiológicamente la GH incrementa las concentraciones de glucosa sérica, ejerce un efecto lipolítico y promueve la hidrólisis de triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerol. La GH conlleva a resistencia a la insulina a nivel hepático ó en la periferia que produce hiperinsulinemia. La prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa en pacientes con acromegalia varía de 19-56% y 16 – 46%, respectivamente, según la serie. La acromegalia está asociada con disminución en masa grasa e incremento en masa magra ^(2,10).

Complicaciones Respiratorias. La disfunción respiratoria puede ser causada por crecimiento de tejidos blandos, pólipos nasales, macroglosia y neumomegalia, con apnea obstructiva del sueño en 50-80% ^(2,7) de los pacientes con acromegalia (más en hombres) y 93% de pacientes con signos de este desorden. La apnea obstructiva del sueño, un trastorno caracterizado por un exceso de somnolencia diurna, junto al menos cinco episodios de apnea por cada hora del sueño, produce somnolencia diurna, especialmente en pacientes con acromegalia, es más probable encontrarla en pacientes que roncan (78% pacientes con acromegalia) y aquellos con somnolencia diurna (51%), ó fatiga matutina y cefalea matutina (16%), se ha atribuido un rol por efectos centrales de GH en el centro respiratorio^(1,2,7). Existe en acromegalia aumento en la capacidad pulmonar total, conllevando a incremento en el volumen intraalveolar. La obstrucción es encontrada en 20-30% de los pacientes, puede haber hipoxemia subclínica ^(2,10).

Neoplasias. Si el riesgo relativo de cáncer en pacientes con acromegalia difiere de la población general es controversial. En una cohorte retrospectiva de 1362 pacientes con acromegalia, la incidencia global de cáncer fue menor que en la población general; sin embargo, la tasa de muertes por cáncer de colon fue mayor a la esperada. Estudios prospectivos muestran que más del 45% de los pacientes con acromegalia tienen pólipos colónicos, que son adenomatosos en 24% de los casos y pueden surgir de cualquier parte del colon ^(2,7).

El bocio es encontrado en 25% – 90% de los pacientes con acromegalia, el riesgo de desarrollo de nódulos tiroideos incrementa con el tiempo de evolución de la acromegalia. El bocio multinodular autónomo se presenta en 10-20% de los pacientes, causando algunas

veces tirotoxicosis. No se ha documentado aumento en el riesgo de malignidad de los nódulos ^(2,10).

Ha habido resultados contradictorios con respecto a la relación con cáncer mamario, aparentemente sin mayor prevalencia, sin embargo, en algunas series se ha reportado mayor mortalidad en pacientes portadoras de acromegalia que en la población general, se ha reportado que representa el 13% de todas las neoplasias malignas en acromegalia ^(2,10).

Se ha reportado un incremento significativo en la incidencia de leiomiomas uterinos. Los carcinomas uterinos y ováricos son poco comunes ^(2,10).

La acromegalia predispone a hipertrofia prostática benigna, se ha documentado incremento en el volumen prostático y de la zona transicional en acromegálicos no tratados, se ha visto crecimiento prostático benigno hasta en 80% de los pacientes con enfermedad activa, en 30% de los curados y en ninguno de los deficientes de GH, existe una correlación significativamente mayor con la duración de la enfermedad que con la edad del paciente. Hay una menor prevalencia de cáncer que en los pacientes no acromegálicos ⁽¹⁰⁾.

Se han reportado aisladamente meningiomas, tumores óseos, nevos melanocíticos y melanomas, cáncer cutáneo epidermoide ó melanomas, así como tumores suprarrenales. Neoplasias linfohematopoyéticas ⁽¹⁰⁾.

Alteraciones Menstruales, Androgenismo. Se encuentran comúnmente asociadas, con una prevalencia de 50-75%, se ha sugerido deficiencia parcial de gonadotropinas e hiperprolactinemia como posibles mecanismos, aunque también se ha descrito irregularidades menstruales con concentraciones normales de gonadotropinas y estrógenos, la acromegalia tiene asociación con el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). En un estudio se evidenció la presencia de irregularidades menstruales hasta en 81% de las pacientes, documentando que las pacientes con amenorrea tienen concentraciones mayores de GH, en su mayoría son deficientes en estrógenos y tienden a tener tumores hipofisarios más grandes que las pacientes con ciclos normales; se apreció correlación negativa entre GH y Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), las concentraciones bajas de SHBG pueden contribuir en las alteraciones menstruales agregado a la deficiencia de gonadotropinas ó hiperprolactinemia y conllevar a hirsutismo en presencia de concentraciones normales de testosterona ⁽¹¹⁾.

Hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia con ó sin galactorrea se desarrolla en 30% de los pacientes por compresión del tallo ó secreción mixta de GH y PRL. Se da hipopituitarismo por compresión del tejido hipofisario normal en 40% de los pacientes; amenorrea ó impotencia ó insuficiencia tiroidea ó suprarrenal secundaria pueden desarrollarse ⁽⁴⁾.

Crecimiento tumoral hipofisario. Los síntomas de crecimiento tumoral local incluyen cefalea, pérdida de campos visuales (compresión del quiasma óptico) y parálisis de nervios craneanos (debido a involucramiento de nervios craneanos dentro del seno cavernoso). Las alteraciones visuales pueden ser una manifestación de presentación acompañado de cefalea y anormalidades hormonales. La disfunción visual abarca 12% de las presentaciones iniciales de los tumores hipofisarios. Estas complicaciones son comunes debido a macroadenomas (>10 mm) que son detectados en aproximadamente el 65-80% de los pacientes con acromegalia, un reflejo del retraso en el diagnóstico. El déficit visual puede variar de hemianopsia bitemporal clásica a amaurosis unilateral. Manifestaciones inusuales comprenden fotofobia ó visión borrosa. La desmasificación tumoral y terapia adyuvante apropiada puede revertir, reducir ó incluso prevenir los efectos de masa causados por el crecimiento tumoral. ^(8,12,14)

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La acromegalia es una enfermedad sistémica, crónica, subdiagnosticada en nuestro país, carecemos de registros sobre el tiempo de retraso en el diagnóstico, manifestaciones clínicas, sintomatología que propicia la búsqueda de atención médica por parte del paciente, médicos que tienen el primer contacto con el paciente y hacen la sospecha clínica de la enfermedad. Es necesario documentar los rasgos clínicos distintivos de los pacientes con Acromegalia de nuestro país a fin de identificar diferencias y concordancias con lo reportado en la literatura internacional. Así mismo, se propone relacionar el tiempo de retraso en el diagnóstico con las dimensiones de los adenomas hipofisarios.

3) OBJETIVO

3.1) Objetivo General

- Descripción de las características clínicas de los pacientes con Acromegalia del Hospital General de México.

3.2) Objetivos Específicos

- Indagar el tiempo de retraso en el diagnóstico de los pacientes con Acromegalia.
- Describir las manifestaciones clínicas que propician la solicitud de atención de los pacientes portadores de Acromegalia.
- Documentar el cuadro clínico con el que fueron vistos por los Médicos del servicio de Endocrinología del Hospital General de México al elaborar la historia clínica en la consulta de primera vez.
- Correlacionar el tiempo de retraso en el diagnóstico con el tamaño tumoral hipofisario.

4) MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional.

Universo de trabajo y Muestra. Los registros de pacientes con el diagnóstico de Acromegalia, extraídos de los 767 expedientes clínicos de la clínica Hipotálamo-Hipófisis del servicio de Endocrinología del Hospital General de México, que comprendían registros de 1992 a 2008.

Tamaño de la muestra. Todos los pacientes con diagnóstico establecido de acromegalia que reciban atención en el servicio de endocrinología del Hospital General de México

Criterios de Selección.

- i. **Inclusión.** Todos los pacientes de la clínica de Hipotálamo-Hipófisis de Endocrinología con diagnóstico de Acromegalia.
- ii. **Exclusión.** Pacientes sin historia clínica, con presencia de historia clínica con letra ilegible ó que se hubiera omitido el llenado del apartado de signos, síntomas y exploración física.

Procedimiento.

Se comentó el proyecto de tesis con las autoridades académicas del curso, una vez aprobado, se solicitó a la jefatura del servicio de Endocrinología del Hospital General de México autorización para la revisión de los expedientes en existencia de la clínica Hipotálamo-Hipófisis, misma que fue otorgada para el período de 02 de enero al 28 de febrero de 2009, se revisó cada uno de los mismos, registrando los números de los que tenían diagnóstico de Acromegalia, al finalizar el listado de los expedientes potencialmente útiles se revisaron individualmente para corroborar criterios de inclusión ó exclusión.

Se recabó la información obtenida de los expedientes clínicos dentro del período señalado previamente, en un formato para tal fin elaborado (anexo 1), en el cual se registraron los siguientes datos de todos los pacientes con Acromegalia y que contaban con expediente completo: Nombre, sexo (género), edad, número de expediente, dirección, lugar de origen, teléfono, tiempo de inicio de sintomatología, fecha de diagnóstico, médico que refirió a Endocrinología, sintomatología principal que propició la solicitud de atención, un cuadro con opciones preestablecidas de sintomatología y otro de comorbilidades, ambos, con un

espacio en la parte inferior para realizar anotaciones extras en caso de que las opciones preestablecidas con doble columna de “si” y “no” fueran insuficientes ó no abarcaran toda la sintomatología y comorbilidades que llegó a presentar el paciente. En la segunda hoja de recolección de datos se incluyó un cuadro para anotar la clasificación radiológica del tumor hipofisario de acuerdo a la clasificación de Hardy (anexo 2).

Análisis Estadístico.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS en su versión 15 para Windows, los datos se presentan en forma de tablas de salida, se utilizó estadística descriptiva en el análisis univariado y análisis de varianza y prueba de Kruskal-Wallis para el análisis pareado, se empleó la prueba de Bonferroni para la corrección estadística considerando significancia estadística toda $p \leq 0.05$.

Recursos y Financiamiento.

Recursos humanos

Investigador principal

Investigadores asociados y asesores

Recursos materiales

Expediente clínico

Equipo de cómputo

Equipo de papelería

Recursos financieros

Los propios del investigador

5) RESULTADOS

Se encontraron 84 expedientes de pacientes con diagnóstico de acromegalia, únicamente 73 completaron criterios de inclusión, 11 contaban con características englobadas en los criterios de exclusión: 4 casos sin historia clínica inicial, 3 casos con historia clínica con manuscrito ilegible, 3 casos de pacientes que no contaban con la descripción completa de la sintomatología inicial, 1 caso en que no se documentó hipersecreción de GH.

En la distribución por género, 39 pacientes correspondieron al género femenino (53.42%), 34 pacientes al masculino (46.58%). (Anexo 3)

Las edades al momento del diagnóstico variaron entre los 17 y los 69 años, con una media de 37.72 años +/- 11.38 DE (desviaciones estándar).

Hubo 2 diagnósticos en menores de 20 años, ambos correspondieron al género masculino; en el rango de edad de 20 a 40 años, 25 correspondieron al género femenino y 17 al género masculino. En el rango de edad de 41 a 60 años, 12 correspondieron al género femenino y 14 al masculino. En el rango de edad de mayores de 60 años, 2 correspondieron al género femenino y 1 al masculino. (Anexo 4)

El tiempo de retraso en el diagnóstico tuvo una media de 5.21 años +/- 4.62 DE.

En cuanto al médico que refirió a nuestro servicio, 33 pacientes fueron referidos por medicina general, 6 por odontología, 9 por ginecología, 4 por oftalmología, 6 por neurocirugía, 4 por medicina interna, 2 por ortopedia, 4 por otorrinolaringología, 2 por neurología, 1 por urología, 1 por cirugía general y 1 por Endocrinología.

Los referidos por medicina general fueron pacientes que solicitaron atención de primera vez en nuestra institución sin la sospecha clínica clara, los pacientes referidos por odontología fueron pacientes con diastema (5) y disfunción temporo-mandibular (1); los pacientes referidos por ginecología correspondieron a alteraciones menstruales (7), de los cuales 1 fue por amenorrea (sobrepuesta a síndrome climatérico) y 6 por oligomenorrea, así como 2

pacientes por galactorrea. Fueron 4 pacientes referidos a través de oftalmología que solicitaron atención médica inicialmente por alteraciones visuales. Neurocirugía envió 6 pacientes ya que fueron canalizados con dicho servicio posterior a la solicitud de atención de primera vez en medicina general, a su vez, neurocirugía los refirió para documentación bioquímica y manejo médico. Cuatro pacientes fueron referidos por Médicos Internistas, 2 por síntomas metabólicos, 1 por disnea de esfuerzo y 1 por envío de medio privado posterior a hacer la sospecha clínica, inicialmente visto por cefalea. Dos pacientes fueron canalizados por ortopedia, 1 por artropatía temporo-patelar y 1 por artralgias generalizadas. Otorrinolaringología refirió 4 pacientes a nuestro servicio, fueron enviados a su consulta por: pólipos nasales (1), macroglosia (1), datos de apnea del sueño (1) y cambios de voz (1). Neurología clínica refirió 2 pacientes, ambos vistos por dicho servicio previamente por cefalea. Un paciente fue visto inicialmente por urología ya que solicitó atención en el hospital por síndrome prostático y hematuria a la edad de 42 años. A un paciente se le realizó la sospecha clínica una vez estando en la consulta de cirugía general, debido a que el paciente acudió enviado por medicina general para valoración por presencia de múltiples lipomas. Finalmente un paciente fue enviado por otro Endocrinólogo externo, al valorarlo por primera vez en consulta privada.

Las manifestaciones clínicas por las que los pacientes solicitaron atención médica fueron: Cambios cráneo-faciales 16 pacientes, aumento ponderal 7 pacientes (tróficos), siete por alteraciones reproductivas (1 amenorrea y 6 oligomenorrea), alteraciones visuales 6 pacientes (vector), crecimiento de manos y pies (tróficos) 5 pacientes, diastema (cráneo-faciales) 5 pacientes, galactorrea (reproductivos) 5 pacientes, cefalea (vector) 4 pacientes, síntomas metabólicos (polidipsia, poliuria) 4 pacientes, artralgias (ortopédicos) 2 pacientes, cambios de voz (respiratorio) 2 pacientes, apnea del sueño (respiratorios) 2 pacientes, macroglosia (tejidos blandos) 2 pacientes, disnea de esfuerzo (respiratorios) 1 paciente, talla alta 1 paciente, disfunción temporo-mandibular (cráneo-faciales) 1 paciente, síndrome prostático (tróficos) 1 paciente, lipomas (tróficos) 1 paciente, pólipos nasales (tróficos) 1 paciente. (anexo 6)

Del total de 73 pacientes estudiados retrospectivamente, 71 pacientes refirieron cambios cráneo faciales, 56 cefalea, 36 artralgias, 21 disestesias, 34 alteraciones visuales, 33 hiperhidrosis, 26 alteraciones menstruales (1 amenorrea + 25 oligomenorrea), en conjunto en ambos géneros 13 pacientes presentaron disfunción eréctil y alteraciones de la libido (7 hombres y 6 mujeres, respectivamente); 12 pacientes presentaron datos de síndrome depresivo, 14 pacientes refirieron aumento ponderal desproporcionado (aparentemente) con la ingesta; 18 pacientes cambios en el tono de voz; 12 pacientes de género femenino refirieron la presencia de galactorrea previamente; 7 pacientes género femenino con datos previos de hiperandrogenismo; 5 pacientes con ronquido nocturno, dos de los mismos con aparente desarrollo de apnea del sueño; 4 pacientes presentaban síntomas metabólicos (poliuria, polidipsia); 7 pacientes con antecedente de disnea de esfuerzo (no se especificó la intensidad); 6 pacientes con cambios cutáneos englobados en cambios de tejidos blandos; 15 pacientes diastema; 56 pacientes refiriendo específicamente crecimiento de manos y pies (cambio en medida de sortija y calzado); 18 pacientes con “otras” características clínicas no englobables en las ya comentadas, como es talla alta, lipomas múltiples, síndrome prostático, epigastralgia, dispepsia, verrugas múltiples, mastalgia, dolor facial, debilidad muscular, mialgias, onicólisis, acúfenos, acantosis en cuello, alucinaciones visuales, dolor en columna dorsal, acrocordones, disfunción témporo-mandibular, pólipos nasales. (anexo 7 y 8)

En lo referente a las características de los adenomas hipofisarios (anexo 9) contaban con Tomografía Computada (TC) con foco en silla turca, 64 con Imagen de Resonancia Magnética (IRM). En 3 casos no se encontró el reporte de radiología, por lo que desconocemos si eran micro ó macroadenoma, encontramos 61 macroadenomas (83.5%), 9 microadenomas (12.4%) y 3 indeterminados (4.10%); la clasificación de acuerdo a Hardy (anexo 2) se obtuvo por la asignación directa de radiología ó a partir de la descripción comentada en el reporte impreso. En 8 de los 73 pacientes fue imposible clasificarlos de acuerdo a Hardy (10.95%), debido a que 3 no contaban con reporte alguno en el expediente, en otros 5 casos, el reporte de radiología contenía datos ambiguos ó insuficientes que hacían imposible su clasificación. Para la finalidad del análisis estadístico se excluyeron a los pacientes que no contaban con clasificación de Hardy.

En el análisis pareado únicamente se consideraron válidos 65 pacientes (89.05% de la muestra inicial), los cuales exhibían características válidas para dicho protocolo estadístico; encontramos mediante prueba de ANOVA de una vía, analizando el retraso diagnóstico respecto a la extensión tumoral a nivel selar una significancia de 0.01, al momento de comparar las diferentes características de la misma, no obstante, en el análisis parcial (intragrupa) no se documentó alguna significancia. Utilizando la corrección de Bonferroni para el mismo grupo de datos, no obstante, no documentamos significancia al momento de realizar los cruces, independientemente del tamaño tumoral y de la sintomatología.

PACIENTES PARA ANÁLISIS ESTADÍSTICO AGRUPADOS POR TIPO DE SINTOMATOLOGÍA		
Tipo de Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
<i>Cráneo- facial</i>	20	30.8%
<i>Metabólicos</i>	4	6.2%
<i>Ortopédico</i>	1	1.5%
<i>Reproductivo</i>	9	13.8%
<i>Respiratorio</i>	5	7.7%
<i>Talla alta</i>	1	1.5%
<i>Tejidos blandos</i>	2	3.1%
<i>Tróficos</i>	14	21.5%
<i>Vector</i>	9	13.8%
TOTAL	65	100%

(Anexo 10)

Se comparó el retraso diagnóstico con respecto a las características de la silla, (anexo 11) extensión tumoral supraselar y repercusión clínica, mediante la prueba de Kruskal-Wallis, documentando predominio de síntomas, únicamente en las categorías II y III de repercusión selar, esto independientemente del tipo de sintomatología analizada, resaltando síntomas por efecto vector y respiratorios para la categoría 5 de afectación selar. Se documentó una

diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de sintomatología y el compromiso selar $p = 0.012$.

El comparativo realizado entre sintomatología y la extensión tumoral no demostró diferencia estadísticamente significativa respecto a la repercusión sintomática que motivó la búsqueda de la atención, $p = 0.2$. El análisis del retraso diagnóstico respecto a la extensión demostró un mayor diferimiento en los pacientes con categoría B (receso de tercer ventrículo) mediante la prueba de Bonferroni comparando retraso diagnóstico, repercusión selar evidencia significancia estadística para los estadios I y III de la categoría de Hardy respecto a los síntomas ortopédicos y a nivel de tejidos respectivamente, ambos con una $p=0.017$.

6) DISCUSIÓN

Se ha reportado en la literatura internacional que la edad promedio de inicio de la enfermedad es de 32 años, con una edad al momento del diagnóstico entre los 39 y 42 años, nosotros encontramos una edad promedio de 37.72 años +/- 11.38 DE al momento del diagnóstico, con un discreto predominio del género femenino (53.42%).

La mayor parte de las series reportan un retraso en el diagnóstico de 7 a 10 años desde el inicio de los signos y síntomas. Nachtigall y cols.⁽¹⁴⁾ en 2008 encontraron al análisis retrospectivo de sus pacientes un retraso de tiempo en el diagnóstico de 2.5 años, contraviniendo lo reportado en las publicaciones iniciales, así mismo, esta investigación documentó un tiempo promedio de retraso en el diagnóstico de 5.22 años +/- 4.62 DE, que también se contrapone con respecto a los reportes previos, que pese a reflejar un tiempo menor de retraso (probablemente debido a mayor difusión e identificación de la patología, es notablemente menor a lo reportado en los artículos iniciales, pero aún así, duplica en tiempo lo publicado en el estudio retrospectivo de 2008 del Hospital General de Massachusetts⁽¹⁴⁾.

Ya ha sido comentado con antelación en estudios previos que los pacientes llegan a ser diagnosticados por médicos no endocrinólogos, en parte, debido a que los pacientes acuden al médico a causa de otros problemas de salud, como lo son, los de tipo odontológico, ortopédico, reumatológico ó cardiaco⁽¹⁾ que en su mayoría son secuelas ó manifestaciones de la enfermedad de base; en nuestro estudio, todos los casos fueron confirmados bioquímicamente en el servicio de endocrinología, pero los médicos generales (o de primer contacto) hicieron la sospecha clínica inicial en el 44% de los cuadros, coincidiendo exactamente con lo publicado por Nachtigall y cols. en 2008⁽¹⁴⁾, no así con el papel del propio endocrinólogo, ellos lo reportan con el 13% de los diagnósticos, seguido por el médico urgenciólogo en 10%, autorreferencia en 7%, neurología 6%, odontología y oftalmología 3% cada uno, otras especialidades 14%, en nuestro estudio, sólo un caso fue canalizado por un endocrinólogo, éste debido a que era visto en medio no institucional (particular); encontramos que la especialidad que más refirió pacientes al servicio para confirmación diagnóstica fue ginecología con 9 casos (12.38%), seguido de neurocirugía y odontología con 6 casos (6.21%) cada uno, medicina interna, otorrinolaringología y oftalmología con 4 casos (5.47%) cada uno, y otras especialidades con menor peso como

fueron neurología, ortopedia, urología y cirugía general. Estos datos confirman la importancia de la identificación clínica por el médico de primer contacto para una adecuada canalización del paciente, también nos sugiere un desconocimiento del papel de la especialidad de endocrinología tanto por la población general como por parte del personal médico, pues si bien, se hizo la sospecha clínica de acromegalia, algunos pacientes fueron enviados directamente a neurocirugía, cuando lo indicado es su envío a endocrinología para la confirmación bioquímica.

En el pasado se publicó por datos basados en 310 pacientes con acromegalia⁽¹⁾, que hasta el 40% de los mismos se diagnosticaban casualmente (detección en una radiografía ó en una exploración física ó dental no relacionada), un 13% se presentaron con trastornos menstruales, 11 % cambios en el aspecto (crecimiento de partes acras), 8% por cefalea, 6% por parestesias y Síndrome de túnel del carpo, 5% por diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa; cardiopatía, trastornos visuales, disminución de la libido (incluyendo impotencia) y artropatía con 3% cada uno; alteraciones tiroideas 2%, hipertensión y gigantismo con 1% cada uno; fatiga, hiperhidrosis, somnolencia sumando menos del 1% entre los 3, otras manifestaciones correspondieron a 5% del total. Nachtigall y cols⁽¹⁴⁾ reportaron en 2008 como manifestaciones clínicas iniciales que llevaron a diagnóstico de acromegalia, el crecimiento acral en primer lugar con 24%, incidental 18%, cefalea 20%, seguido en menor número por amenorrea en 6%, diabetes mellitus 5%, odontológico y túnel del carpo con 4% cada uno, alteraciones visuales y disfunción sexual con 3% cada uno, galactorrea, artralgias, dolor torácico y crisis hipertensiva 2% cada uno y otras como mareo, incremento ponderal, ginecomastia, debilidad y apnea del sueño sumando 5% del total.

Nuestro estudio fue concordante con el del 2008, pues los cambios cráneo-faciales fueron la principal causa de solicitud de atención con un 21.9%, prácticamente el doble con respecto a lo reportado en la serie de 310 pacientes, sin embargo, en nuestra población de estudio fue seguido en segundo lugar por aumento ponderal y alteraciones menstruales (predominio de oligomenorrea) con 9.6% cada uno, alteraciones visuales en 8.2%. La cefalea sólo ocupó el 5.5% del total de manifestaciones iniciales. Es relevante retomar que en nuestro estudio no hubo ningún diagnóstico incidental por imagenología, teniendo esta un mayor peso en otros previos^(1,14) en gran parte debido a que tenemos menor disponibilidad de dicho recurso. En nuestro estudio el 50% de los pacientes al momento del diagnóstico padecían hipertensión

arterial sistémica, el 5.5% acudió por síntomas sugerentes de diabetes mellitus, en total al momento del diagnóstico 30% tenían diabetes mellitus y 27% prediabetes, siendo la diabetes mellitus y la hipertensión el doble de lo reportado por Nachtigall en prevalencia⁽¹⁴⁾. (Anexo 12)

Con respecto al análisis estadístico se documentó que existe mayor asociación entre compromiso selar y retraso diagnóstico, no así en cuanto a la extensión del adenoma hipofisario y asociación con retraso diagnóstico, la limitante en nuestra investigación es que no todos los estudios de imagen son realizados en la misma institución ni por los mismos radiólogos, no todos estos hacen una descripción dirigida buscando clasificar de acuerdo a Hardy (Anexo 2), sería relevante hacer un estudio prospectivo con neurorradiólogos que de forma dirigida describiera en base a la clasificación de Hardy, ya que existen escasos datos en la literatura internacional. En los resultados pudimos documentar que no existe asociación entre extensión tumoral y características clínicas, y estas pueden estar influenciadas por la concentración de GH e IGF-1.

7) CONCLUSIONES

- 1.** El retraso diagnóstico es similar a lo documentado en la literatura actual.
- 2.** Existe significancia estadística entre el compromiso selar y las manifestaciones clínicas.
- 3.** El principal motivo de atención son las manifestaciones cráneo-faciales.
- 4.** En nuestro estudio hubo un claro predominio de macroadenomas con respecto a lo reportado en la literatura internacional.
- 5.** Existe una mayor asociación entre el grado de afección selar y el tiempo de retraso en el diagnóstico.
- 6.** Será importante la evaluación del diferimiento diagnóstico en relación a niveles de GH para estudios posteriores.

8) ANEXOS

Anexo 1. Hoja de Recolección de datos

HOJA DE CAPTURA DE DATOS PACIENTES CON ACROMEGALIA

NOMBRE **EDAD**
SEXO **EXPEDIENTE**
DIRECCION
LUGAR DE ORIGEN
TELEFONO
TIEMPO DE INICIO DE SINTOMATOLOGIA
FECHA DE DIAGNOSTICO
MÉDICO QUE REFIERE A NUESTRO SERVICIO
MOTIVO

SINTOMATOLOGIA DEL PACIENTE

SINTOMA	SI	NO
Acrofacial		
Cefalea		
Artralgias		
Disestesias		
Alteraciones Visuales		
Hiperhidrosis		
Acrocordones		
Alteraciones Menstruales		
Disfuncion eréctil / Libido		
Depresión		
Crecimiento manos y/o pies		
Diastema		
Aumento ponderal		
Galactorrea		
Ronquido / Apnea del sueño		
Cambios de voz		
Otros:		

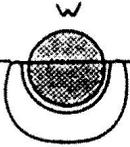
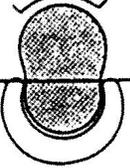
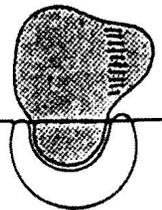
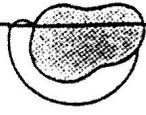
Especificar Otros:

RESULTADO DE ESTUDIO DE IMAGEN

	MACROADENOMA	MICROADENOMA	INVASOR	HARDY
TAC				
RMN				

Especificaciones:

Anexo 2. Clasificación de Tumores Hipofisarios de Hardy

	Clasificación radiológica de la silla turca		Extensiones extraselares				
			Supraselares			Paraselares	
Encapsulados	Gr 0 (Normal)		A	B	C	D	E
	Gr I						
	Gr II						
Invasivos	Gr III						
	Gr IV						
			Simétricas			Asimétricas	

Clasificación de Hardy de los tumores hipofisarios

Radiológica	Anatómica	Quirúrgica
Silla turca		
Grado 0	Intacta, perfil normal	Microencapsulado
Grado I	Intacta, protuberancias focales	Microencapsulado
Grado II	Intacta, aumento de tamaño	Macroencapsulado
Grado III	Destrucción parcial	Macroinvasivo
Grado IV	Destrucción total	Macroinvasivo
Grado V	Diseminación a distancia sanguínea o por el LCR	Macrocarcinoma

Extensiones extraselares

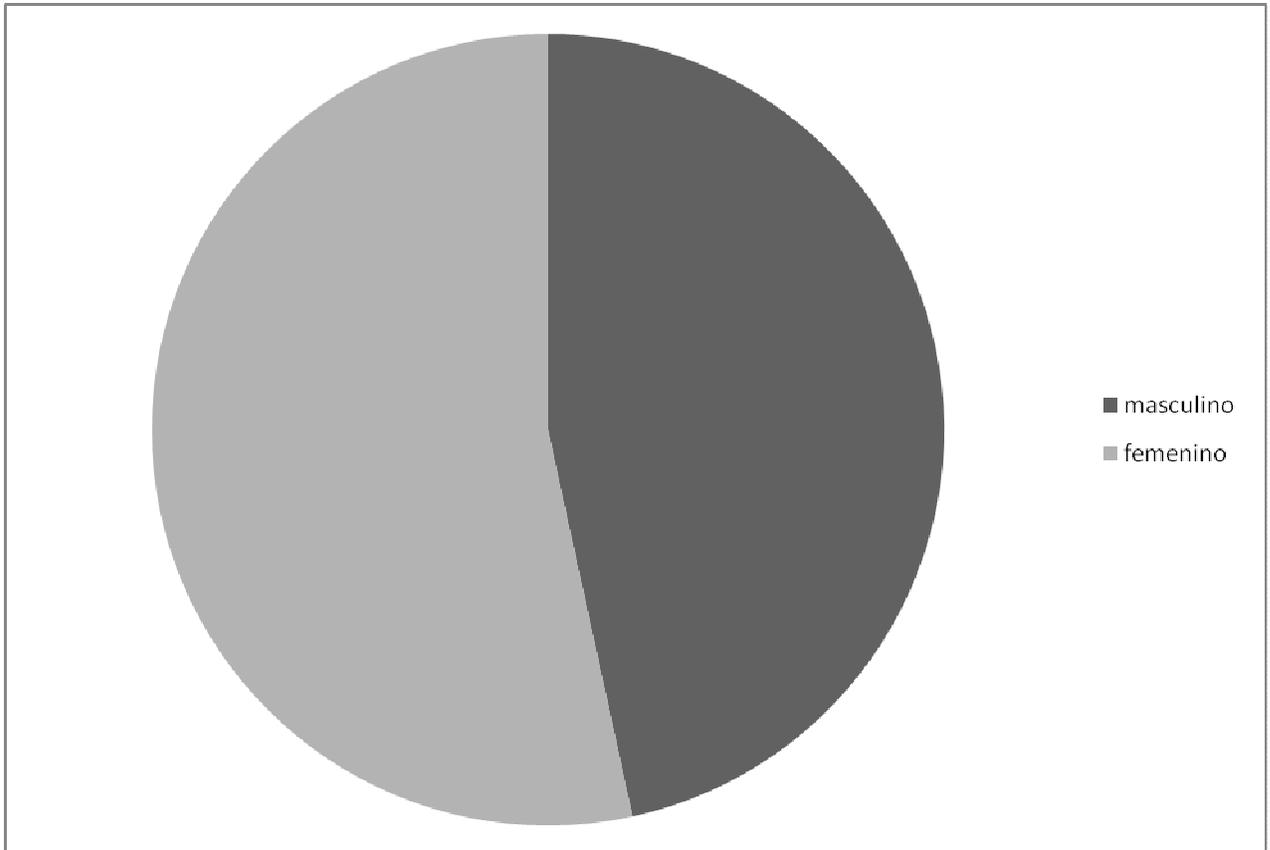
Supraselares (simétricas)

- A Cisterna supraselar
- B Recesos del tercer ventrículo
- C Toda la porción anterior del tercer ventrículo

Paraselares (asimétricas)

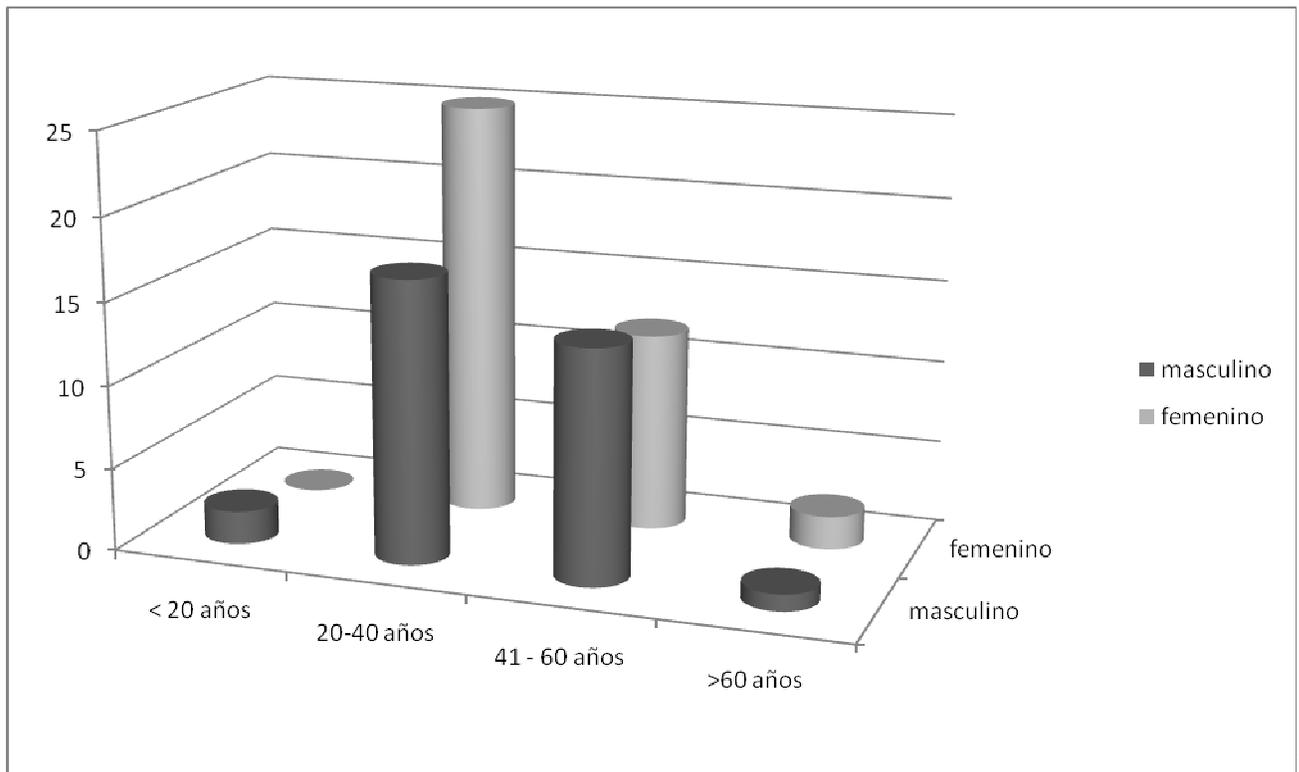
- D Intracraneal intradural
Anterior
Línea media
Posterior
- E Extracraneal extradural (porción lateral del seno cavernoso)

Anexo 3. Distribución de géneros de los pacientes con Acromegalia

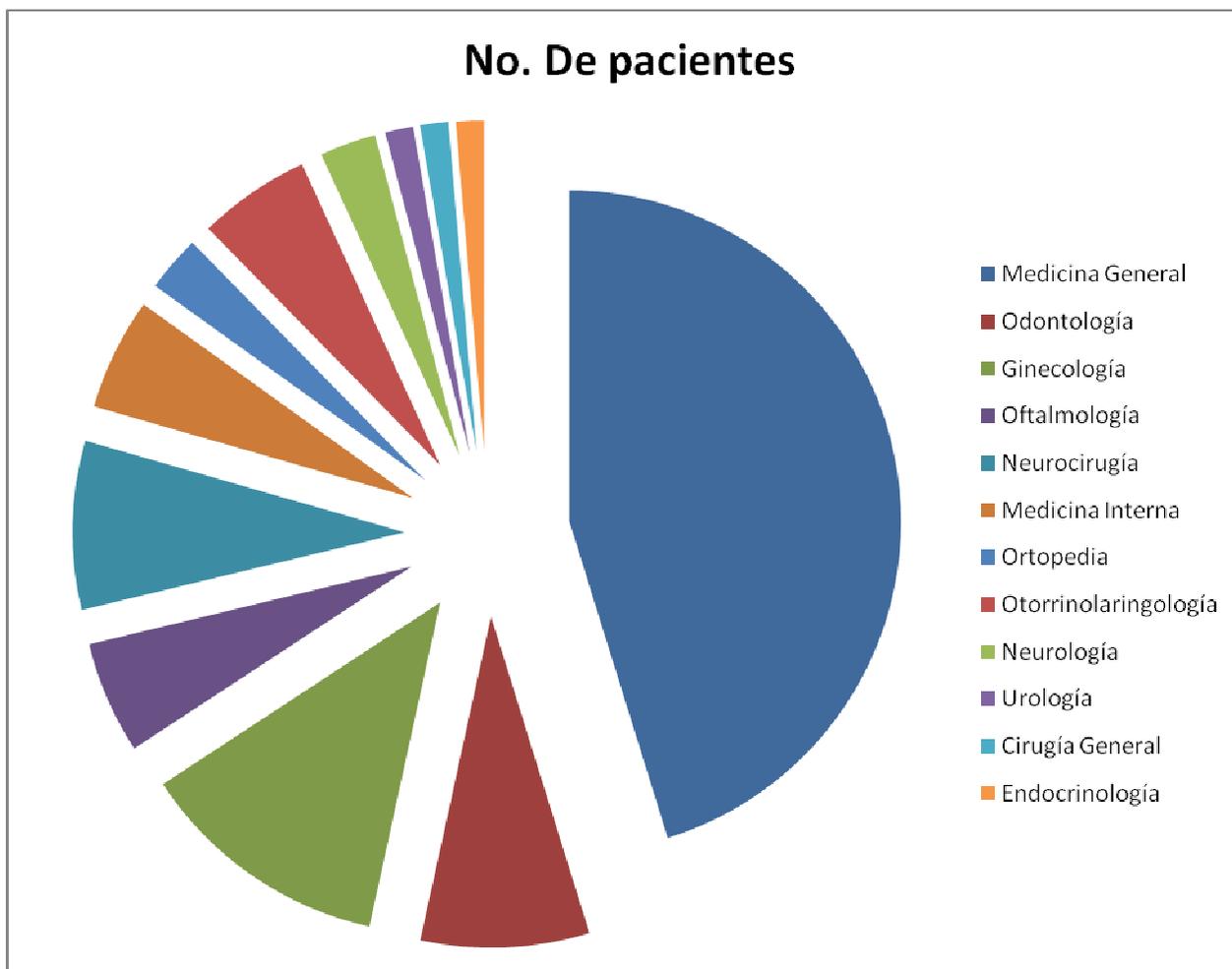


Género femenino 53.42%; Género masculino 46.58%

Anexo 4. Distribución por grupos de edad al momento del diagnóstico



Anexo 5. Médicos que hicieron la sospecha clínica y refirieron los pacientes al servicio de Endocrinología.



**Anexo 6. Manifestaciones clínicas que propiciaron la solicitud de atención
médica en pacientes con Acromegalia**

Manifestaciones clínicas que motivaron solicitud de atención médica		
Signo ó Síntoma	Número	Porcentaje
Cambios cráneo-faciales	16	21.9%
Aumento ponderal	7	9.6%
Alteraciones menstruales	7	9.6%
Alteraciones visuales	6	8.2%
Crecimiento de manos y pies	5	6.8%
Diastema	5	6.8%
Galactorrea	5	6.8%
Cefalea	4	5.5%
Síntomas metabólicos	4	5.5%
Artralgias	2	2.8%
Cambios de voz	2	2.8%
Apnea del sueño	2	2.8%
Macroglosia	2	2.8%
Disnea de esfuerzo	1	1.35%
Talla Alta	1	1.35%
Disfunción temporo-mandibular	1	1.35%
Síndrome prostático	1	1.35%
Lipomas	1	1.35%
Pólipos nasales	1	1.35%

Anexo 7. Signos y síntomas de pacientes con Acromegalia al momento del diagnóstico.

Signos y síntomas de un total de 73 pacientes con Acromegalia		
Signo ó síntoma referido	Número total / (porcentaje %)	
Cambios cráneo-faciales	71	97.26%
Crecimiento de manos y pies	56	76.71%
Cefalea	56	76.71%
Artralgias	37	50.68%
Alteraciones visuales	34	46.57%
Hiperhidrosis	33	45.20%
Alteraciones menstruales	26	35.61%
Disestesias	21	28.76%
Cambios en tono de voz	18	24.65%
Diastema	15	20.54%
Aumento ponderal	14	19.17%
Disfunción Sexual	13	17.80%
Disfunción eréctil	7	9.58%
Disminución de la libido	6	8.21%
Galactorrea	12	16.43%
Depresión	12	16.43%
Disnea de esfuerzo	7	9.58%
Hiperandrogenismo	7	9.58%
Ronquido	5	6.84%
Apnea del sueño	2	2.73%
Síntomas metabólicos	4	5.47%
Otros	18	24.65%

Anexo 8. Otras características clínicas al momento del diagnóstico

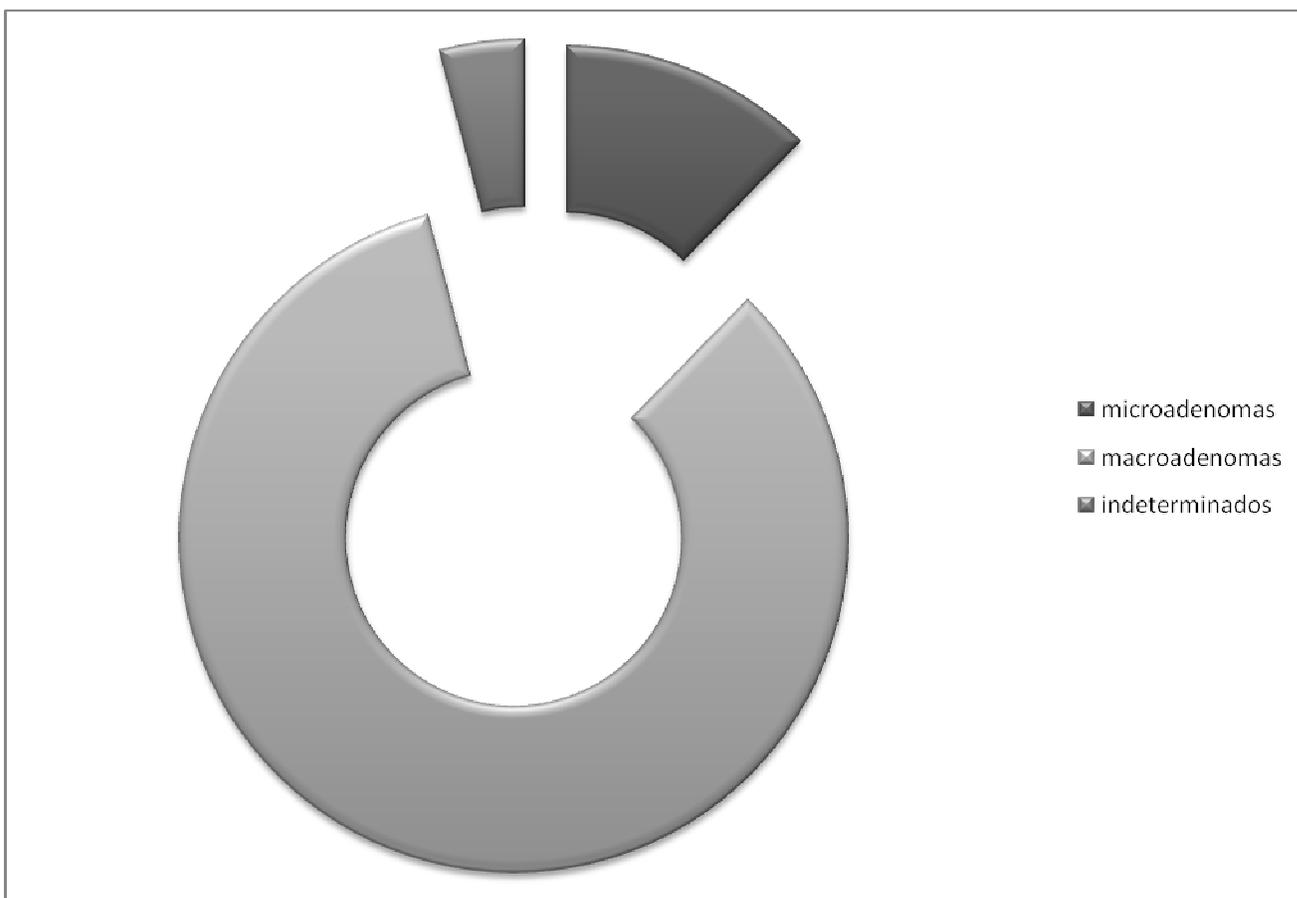
Otras características clínicas encontradas en los expedientes de los pacientes con Acromegalia	
<i>Manifestación clínica</i>	<i>Número total</i>
Talla alta	2
1. Talla blanco de 1.72m, talla final 1.95m	1
2. Crecimiento de 20 cm en 4 años	1
Múltiples lipomas	1
Síndrome prostático, hematuria	1
Epigastralgia, dispepsia	2
Verrugas	1
Mastalgia, fatiga	1
Dolor facial	1
Debilidad muscular	2
Mialgias	2
Onicólisis	1
Acúfenos	1
Acantosis en cuello	1
Alucinaciones visuales	1
Dolor en columna dorsal	2
Acrocordones	1
Disfunción temporo-mandibular	1
Pólipos nasales	1

Anexo 9. Distribución de los adenomas hipofisarios.

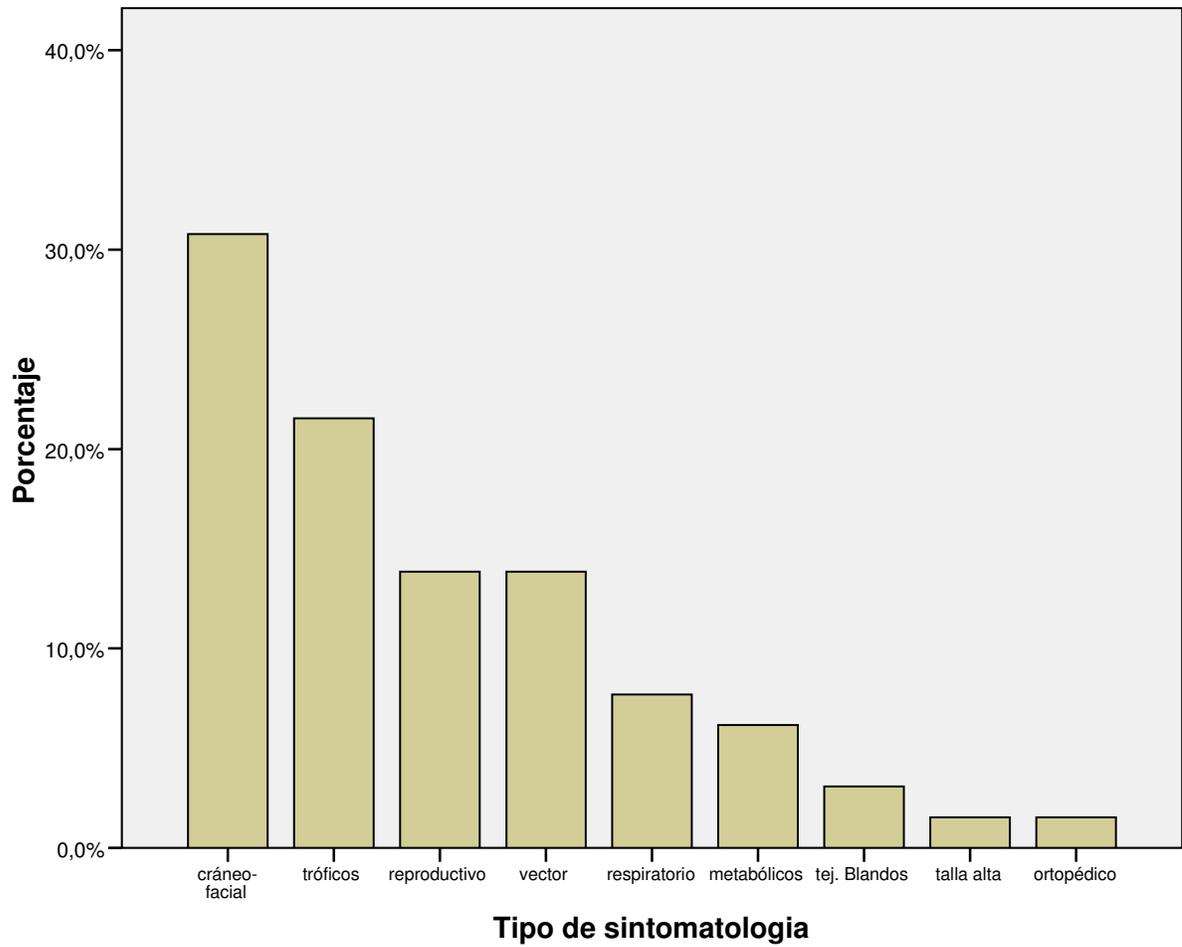
61 macroadenomas (83.5%)

9 microadenomas (12.4%)

3 no determinables (4.10%)



**Anexo 10. Agrupación de los tipos de sintomatología para
Análisis estadístico (65 pacientes)**



Anexo 11. Asociación de afección selar con retraso en el diagnóstico.

Grado de afección selar	Retraso en el diagnóstico	Valor
I	Media	9.8000
	Desviación Estándar	8.0387
II	Media	4.9375
	Desviación Estándar	2.6449
III	Media	4.4861
	Desviación Estándar	3.8555
IV	Media	3.5714
	Desviación Estándar	3.2586
V	Media	1.5000
	Desviación Estándar	0.7071

Anexo 12. Comparativo entre manifestaciones clínicas iniciales ó propiciadoras de solicitud de atención médica.

Síntomas de presentación	A	B	C
<i>Trastorno menstrual</i>	13 %	6%	9.6%
<i>Cambio de aspecto, acrocrecimiento</i>	11 %	24%	21.9%
<i>Cefalea</i>	8 %	20%	5.5%
<i>Parestesias, síndrome de túnel del carpo</i>	6 %	4%	---
<i>Diabetes mellitus, intolerancia glucosa</i>	5 %	5%	5.5%
<i>Cardiopatía</i>	3 %	---	1.35%
<i>Trastorno visual</i>	3 %	3%	8.2%
<i>Disminución de libido, impotencia</i>	3 %	3%	---
<i>Artropatía (artralgia)</i>	3 %	2%	2.8%
<i>Alteraciones tiroideas</i>	2 %	---	---
<i>Hipertensión</i>	1 %	2%	---
<i>Gigantismo</i>	1 %	---	1.35%
<i>Fatiga</i>	0.3 %	1%	---
<i>Hiperhidrosis</i>	0.3 %	---	---
<i>Somnolencia</i>	0.3 %	---	---
<i>Otros</i>	5 %	---	---
<i>Casual</i>	40 %	4%	---
<i>Aumento ponderal</i>	---	1%	9.6%
<i>Crecimiento manos y pies</i>	---	---	6.8%
<i>Diastema</i>	---	4%	6.8%
<i>Galactorrea</i>	---	2%	6.8%
<i>Cambios de voz</i>	---	---	2.8%
<i>Apnea del sueño</i>	---	1%	2.8%
<i>Macroglosia</i>	---	---	2.8%
<i>Disfunción temporo-mandibular</i>	---	---	1.35%
<i>Síndrome prostático</i>	---	---	1.35%
<i>Lipomas</i>	---	---	1.35%
<i>Pólipos nasales</i>	---	---	1.35%
<i>Dolor torácico</i>	---	2%	---
<i>Mareo</i>	---	1%	---
<i>Ginecomastia</i>	---	1%	---

a) Extraído de bibliografía 1, basado en: De Molitch ME, Clinical Manifestations of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992;21:597-614, datos basados en 310 pacientes. b) datos obtenidos de bibliografía 14. C) datos de esta tesis.

9) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S, Kleinberg D L. Adenohipófisis. En Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier 11th. Ed. 2008. Pag 193-308.
2. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008, 3:17. Pag 1-17.
3. Arellano S, Aguilar P, Domínguez B, Espinosa de Los Monteros AL, González Virla B, et al. Segundo consenso nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 15, No. 3 Supl 1. Julio-Septiembre 2007. Pp S7-S16.
4. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. Endocrinol Metab Clin N Am. 37 (2008) 101-22.
5. Maestrón A, Webb S M, Astorga R, Benito P, Catalá M, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA) European Journal of Endocrinology. 151. 2004. 439-46.
6. Quabbe H-J, Plöckinger U. Somatotroph Adenomas, Acromegaly and Gigantism (17) (pag elec 311-295-). En Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd R V. Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. Humana Press. 2001.
7. Melmed S. Medical Progress Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355: 2558-73.
8. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER. AACE Acromegaly Guidelines Task Force. Endocrine Practice Vol 10 No .3, May/June 2004. 214-25.
9. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips R, Spillane K. The pathology of Median Neuropathy in Acromegaly. Ann Intern Med. 133(3), 2000, 197-201.
10. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. Endocrine Reviews 25:102-52, 2004.
11. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, et. al. Menstrual Irregularity in Women with Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 84 (8). 1999. 2731-35.
12. Wu GF, Balcer LJ. Endocrine and metabolic deficiency. Ophtalmol Clin N Am 17 (2004) 427-34.
13. Mascaró y Porcar JM. Diccionario Médico. Editorial Masson. 4ª. Edición, 2ª. Reimpresión, 2000. Barcelona, España.
14. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zeikly R, et. al. Extensive Clinical Experience: Changing Patterns in Diagnosis and Therapy of Acromegaly over Two Decades. J Clin Endocrinol Metab 93: 2035-41, 2008.