



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS
PACIENTES CON ACROMEGALIA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE:

ENDOCRINOLOGIA

P R E S E N T A:

DRA. EUGENIA CAMPOS BARRERA



ASESOR: DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza Médica

Dr. Miguel Ángel Guillén González
Titular del curso de Endocrinología y asesor de tesis

Dra. Eugenia Campos Barrera
Médico Residente de Endocrinología

AGRADECIMIENTOS

Ma y pa, no tengo palabras para agradecer todo el amor y apoyo que me han dado siempre. Sin ustedes acompañandome e impulsandome todos estos años, no lo hubiera logrado. Gracias por darme alegría en momentos difíciles, amor siempre y ánimo de esforzarme para ser una mejor persona cada día.

A Chiquis, gracias por estar siempre cerca de mi, por ser además de una admirada hermana, la mejor amiga.

A Rodrigo por compartir tu vida conmigo, por tantas risas juntos, por apoyarme siempre, por hacerme querer ser mejor médico y por hacer de mi vida algo inmensamente mas feliz todos los días . . . Te amo chu

Al Doctor Guillén, por enseñarme tanto de endocrinología y más aun de como llegar a ser una increíble persona.

A la Doctora Vergara por dedicar tanto tiempo y cuidado en nuestra enseñanza.

Al Doctor Escudero por enseñarme la paciencia con los enfermos, y por hacer de la consulta algo muy alegre.

Al Doctor Joya por su inmensa ayuda en este trabajo.

A Tere, Julio y Kari por su amistad y enseñanzas estos años.

A Luqui, por su ayuda en la colecta de datos y por hacer nuestras consultas divertidas.

Al Doctor Falcón por su asesoría estadística.

INDICE	Páginas
Resumen.....	6
Introducción	7
Objetivos	10
Material y métodos.....	11
Resultados.....	13
Discusión.....	17
Conclusiones.....	19
Anexos.....	20
Bibliografía.....	22
Consideraciones éticas.....	23

RESUMEN

Antecedentes : En México no hay cifras oficiales de prevalencia de acromegalia. La prevalencia internacional está entre 40 y 60 casos por millón de habitantes. La incidencia internacional reporta 3 casos nuevos por millón de habitantes por año.

Objetivo: Este trabajo de investigación tiene como objetivo determinar las características demográficas, clínicas, bioquímicas y comorbilidades de los pacientes con Acromegalia referidos al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Material y metodos: Se evaluaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico conocido de Acromegalia, según el registro electrónico disponible del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y que ingresaron al servicio de Endocrinología entre 1983 y 2009. Se colectó información acerca de la edad, género, síntomas de presentación, concentraciones hormonales basales y durante pruebas dinámicas, tratamiento recibido, criterios de cura y comorbilidades presentes.

Resultados: La prevalencia de la enfermedad es de 0.14% en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. La edad promedio de presentación es de 43 ± 11 años. Se encontró un retraso en el diagnóstico con una mediana de 3 años. El 57% de los pacientes son del género femenino. El índice de masa corporal promedio fue de 30 ± 5 kg/m². El nivel sérico de GH basal fue de 11 ng/mL (0.8 - 74 ng/mL) e IGF-1 de 612 ± 272 ng/mL. El nadir de la curva diagnóstica fue de 8.5 ng/mL (0.8 - 60 ng/mL). El 24% de los pacientes logró criterio bioquímico de cura. Los microadenomas logran curar en 19% y los macroadenomas en 25% ($p = 0.18$). El 72% requirió de tratamiento médico con análogos de somatostatina, mientras que el 43% requirió tratamiento con radioterapia. Dentro de las comorbilidades, las que destacan son Diabetes Mellitus en el 27%, hipertensión arterial sistémica en el 51%, cardiopatía isquémica 4% y osteoporosis en 5.7%. Para diabetes mellitus encontramos diferencia significativa entre macro y microadenomas con un $RR = 3.74$ IC 95% (1.2 - 11.6) y un valor $p = 0.023$.

Encontramos que la prevalencia de la enfermedad es de 0.14% en este centro hospitalario de alta especialidad.

La edad promedio al diagnóstico fue de 43 ± 11 años y el retraso en el diagnóstico es de 3 años (mínimo 0 y máximo 40)

El 24% del total logró cura bioquímica sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre micro y macroadenomas.

La Diabetes Mellitus estuvo presente en el 27%, resultando significativamente mayor en el grupo de macroadenomas, con un $RR = 3.74$ IC 95% (1.2 - 11.6) y un valor $p = 0.023$.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

INTRODUCCION

La acromegalia es una enfermedad del adulto crónica multisistémica de baja prevalencia caracterizada por hipersecreción de hormona del crecimiento (GH) (1). Aunque en México no hay cifras oficiales, se conoce la prevalencia internacional, misma que está entre los 40 y 60 casos por millón de habitantes. La incidencia internacional reporta 3 casos nuevos por millón de habitantes por año. De forma estimada algunos autores reportan que en México se atienden en los centros de tercer nivel entre 1,500 y 2,000 casos que reflejan probablemente un subregistro o un subdiagnóstico.

Los pacientes con acromegalia activa tienen elevada morbi mortalidad que correlaciona con el nivel sérico de GH e IGF-1. En un metanálisis de 16 estudios realizado en el 2008, se reporta un índice de mortalidad de 1.72 (IC 1.62 – 1.83). Cuando la GH postquirúrgica está por debajo de 2.5 ng/ml combinado con un IGF1 normal para la edad, la mortalidad es similar a la de la población general, con un RR de 1.1 (IC 0.9-1.4) Sin embargo cuando el IGF1 está elevado para edad y género, el índice de mortalidad es de 2.5 (IC 1.6-4) .

La mortalidad es debida a causas cardio y cerebrovasculares en un 60%, enfermedad respiratoria en un 25% y cáncer. La esperanza de vida se reduce en por lo menos 10 años con acromegalia activa. Desde el punto de vista clínico, la acromegalia en pacientes mexicanos no tiene ninguna diferencia importante respecto a lo reportado mundialmente. Sin embargo se ha reportado una mutación del protooncogen GNAS en mexicanos con una prevalencia del 18%, siendo que la mundial es cercana al 40%.

Las causas de acromegalia son:

- Adenoma hipofisario secretor de GH (más del 90%)
- Carcinoma hipofisario del somatotropo
- Tumor hipotalámico productor de GHRH,
- Tumor neuroendócrino secretor de GHRH,
- Producción ectópica de GH por tumor no neuroendócrino
- Actividad aumentada de factores de crecimiento.

De los adenomas hipofisarios el 75% son mayores de 1 cm (macroadenoma) Los síntomas ocasionados por la GH y el IGF1 involucran piel, cartílago, tejido conectivo, hueso, vísceras y tejidos epiteliales, así como la compresión por el tumor que resulta en cefalea, defectos campimétricos e hipopituitarismo.

Las manifestaciones clínicas aparecen de forma insidiosa y con algunos datos inespecíficos, reportándose comúnmente cambios acrales hasta en el 98%, cefalea en 66% y artralgias en 52%. Otros menos comunes incluyen fatiga, apnea obstructiva del sueño en 40%, hipogonadismo 53%, hiperhidrosis en el 50%. El retraso en el diagnóstico en 1999 se reporto en 10 años, pero más recientemente se ha logrado disminuir a 2.5 años

Dentro de las comorbilidades asociadas se describe hipertensión arterial sistémica en el 43%, Diabetes Mellitus en el 10 a 15% e intolerancia a carbohidratos en un 50% extra, síndrome de apnea obstructiva del sueño en 40%.

En reportes recientes se ha documentado aumento en la prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes acromegálicos, a pesar de tener densidad mineral ósea no significativamente distintas del grupo control. Se encontró asociación de fracturas con nivel elevado de IGF1 y tiempo de acromegalia activa.

El diagnóstico se hace midiendo niveles de IGF1 y el standard de oro es la curva de supresión de hormona del crecimiento tras la administración de glucosa vía oral.

Para el diagnóstico el IGF1 debe resultar elevado para edad y género y, la curva de supresión debe tener un valor mayor a 1 ng/dL de hormona de crecimiento.

Los nuevos ensayos de GH (quimioluminiscencia, inmunoradiométrico o inmunoenzimático) son ultrasensibles y los hacen confiables.

Un estudio complementario e indispensable, si se planea tratamiento quirúrgico, es la resonancia magnética nuclear de hipófisis.

Todos los pacientes con diagnóstico bioquímico de acromegalia deben ser tratados por todas las comorbilidades asociadas ya comentadas, incluso si el paciente está asintomático o aquél en quien pareciera que la enfermedad no está progresando.

Los principales objetivos del tratamiento de la acromegalia son:

- 1) Detener o revertir el crecimiento del tumor, controlando así los síntomas de compresión.
- (2) Mejorar síntomas y co-morbilidades causadas por el exceso de GH e IGF-1
- (3) Eliminar la elevada mortalidad asociada a la enfermedad disminuyendo los niveles de GH e IGF-1 a rangos normales para edad y género.

El tratamiento quirúrgico transesfenoidal es el de elección. Tiene un porcentaje de cura en manos experimentadas del 90% en microadenomas pero menor de 50% en macroadenomas; aunque varía según el criterio de cura utilizado. Este procedimiento tiene baja mortalidad (menor del 1%) comparada con el abordaje transcraneal, que se reporta del 6%.

El hipopituitarismo se reporta como complicación entre el 2 y 11%. El déficit de hormona antidiurética ocurre en forma transitoria hasta en el 20%, pero solo el 5% es permanente.

Aunque la remisión post-quirúrgica lograda en pacientes con microadenomas es alta en manos de un cirujano experto, más del 70% de los pacientes con acromegalia tiene un macroadenoma; estos pacientes generalmente requieren de segundos tratamientos. La frecuente presencia del tumor en sitios poco accesibles como seno cavernoso, hacen difíciles los intentos quirúrgicos y esto hace este tratamiento una opción inaceptable para muchos pacientes.

Algunas series reportan cura bioquímica (como GH < 2.5 µg/l e IGF-1 normal) entre el 40% y 70%.

La curva para valoración de cura postquirúrgica se realiza después de los tres meses junto con un nivel sérico de IGF1, tomando como criterio de cura una GH menor de 0.5 ng/dL y un IGF1 normal para edad y género.

Hasta el 50% de los pacientes requieren algún tratamiento complementario además de cirugía transesfenoidal y la radioterapia está indicada en casos de tumores que recurren, persisten o cuando el paciente tiene intolerancia o falta de acceso al tratamiento médico.

En cuanto al tratamiento farmacológico incluye análogos de somatostatina con respuesta bioquímica cercana al 70% y reducción del tamaño del tumor en por lo menos 20% en el 75% de los tumores.

El Pegvisomant, antagonista de los receptores de hormona del crecimiento tiene alta eficacia, sin embargo por su mecanismo de acción (bloqueo en el receptor) puede causar crecimiento del tumor en hipófisis así como elevación en la cifra de GH.

En cuanto a la radioterapia se considera tratamiento de tercera línea y solo en ocasiones, de segunda línea. Una desventaja es el daño que puede ocasionar en el quiasma óptico. Se recomienda una distancia de al menos 3 a 5 mm entre el tumor y el quiasma y el tiempo prolongado que tarda en bajar a niveles normales, tanto de GH como IGF1, reportados hasta de 15 años, con disminución en los niveles de 20% anual. De la misma manera a los 10 años de tratamiento se reporta hipopituitarismo, siendo el déficit más común el de gonadotrofinas (18-82%), seguido de adrenocorticotrofina (15- 82%) y tirotrófina (78%) .

Una nueva modalidad de radioterapia es la terapia por emisión de protones pero está contraindicada en tumores con extensión supraselar.

La radiocirugía estereotáxica implica dosis altas de radiación limitadas a la zona del tumor en dosis única. Se reportan los mismos porcentajes de déficit hormonal que en la radioterapia convencional pero con disminución en las cifras hormonales en menor tiempo, con cura a los 5 años que van del 29 al 60%.

OBJETIVOS

Generales

- Determinar la prevalencia de acromegalia en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Específicos

En pacientes con diagnóstico de acromegalia determinar:

- Edad promedio al diagnóstico
- Años de retraso en el diagnóstico
- Síntomas al inicio del padecimiento: crecimiento acral, engrosamiento facial, hiperhidrosis, cefalea, edema, defecto campimétrico, parestesias, artralgias, y disminución de líbido /impotencia
- GH basal y post glucosa y de IGF1 al diagnóstico
- Tipo de tratamientos utilizados
- Frecuencia de cura bioquímica
- Frecuencia de apnea obstructiva del sueño
- Características del tumor
- Características histológicas (tinción) del tumor
- Densidad mineral ósea en cadera y columna
- Prevalencia de:
 - Sobrepeso y obesidad
 - Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos
 - Hipertensión y cardiopatía isquémica clínica
 - Hiperprolactinemia
- Posibles asociaciones entre las variables de estudio.

HIPOTESIS

Los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre representan una proporción baja del total de pacientes registrados en este centro hospitalario.

Los datos clínicos y bioquímicos de ese grupo de pacientes estarán acorde a los reportados en la literatura.

JUSTIFICACION

La prevalencia , asi como las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre no ha sido reportada hasta este momento.

Esta patología implica laboriosidad diagnóstica asi como dificultad en el manejo médico/quirúrgico tanto de la patología en si, como de las múltiples comorbilidades asociadas , ya ampliamente reportadas en la literatura. Esta complejidad en el manejo integral hace necesario su tratamiento y seguimiento en un centro hospitalario de tercer nivel, como lo es el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Teniendo en cuenta que en nuestro hospital tenemos concentrados a gran parte de los pacientes acroméglicos a nivel nacional es de suma importancia tener datos epidemiológicos y estadísticos confiables . Este trabajo de revisión pretende concentrar y analizar los datos mas relevantes en el curso clínico de la Acromegalia.

MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico registrado de Acromegalia según registro electrónico existente en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ingresados al servicio de Endocrinología entre 1983 y 2009. De un total de 110 expedientes clínicos revisados 4 fueron excluidos por no disponer de información completa.

Se diseñaron formatos de colección y una base de datos electrónica que recaba la información acerca de las variables de estudio.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Se evaluó: edad al diagnóstico, género, retraso en el tiempo para el diagnóstico, peso, talla, índice de masa corporal, tamaño del tumor y características de éste, hiperprolactinemia, tipo de tratamiento utilizado, tipo de tinción por patología en pacientes tratados quirúrgicamente y deficiencia hormonal hipofisiaria.

Se investigaron los síntomas al inicio del padecimiento, incluyendo crecimiento acral, engrosamiento facial, hiperhidrosis, cefalea, edema, defecto campimétrico, parestesias, artralgias, y disminución de la libido /impotencia. Se interrogó acerca de otro síntoma agregado.

VARIABLES DE LABORATORIO Y GABINETE.

Se determinaron comorbilidades como metabolismo de carbohidratos, hipertensión arterial sistémica, densidad mineral ósea, perfil de lípidos, cardiopatía isquémica y apnea obstructiva del sueño.

Se evaluó alteración en la glucosa de ayuno definida como una cifra entre 100 y 125 mg/dL tras 8 horas de ayuno.

La intolerancia a los carbohidratos se definió como una glucosa sérica entre 140 y 199 mg/dl 2 horas después de una carga de 75 gramos de glucosa.

Se diagnosticó diabetes mellitus con glucosa de ayuno mayor de 126 mg/dl o con más de 200 mg/dl dos horas después de ingerir 75 gramos de glucosa.

Hipertensión arterial sistémica se consideró con cifras sistólicas mayores de 140 mmHg o diastólica mayor de 90 mmHg.

Se diagnosticó hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia con cifras mayores de 200 mg/dl en ayuno.

En cuanto a la densidad mineral ósea se registró en desviaciones estándar del Score T total para cadera y columna. Entre cero y +1 se considero normal, entre -1 y -2.5 osteopenia y mayor de -2.5 osteoporosis.

A todos los pacientes se les realizó diagnóstico bioquímico de acromegalia con el siguiente protocolo: tras una noche de ayuno se tomaron muestras basales de GH, cortisol, ACTH, IGF1, prolactina, TSH, T4 total y libre, T3 total y libre, posteriormente se dió una carga de 75 gramos de glucosa y se tomaron muestras de glucosa sérica y GH a los 30, 60, 90 y 120 minutos.

El diagnóstico de acromegalia se estableció con GH mayor de 1 ng/ml tras la carga de glucosa y con un IGF1 elevado para edad y sexo.

El criterio de cura se estableció con este mismo protocolo de curva de supresión, realizada por lo menos 3 meses después del tratamiento quirúrgico

o con suspensión previa de octreótide LAR de 8 semanas y debía lograr un nadir de GH menor de 0.5 ng/ml para considerarse curado.

En cuanto a cifras de IGF1 se consideraron normales:

Hombres entre 20 y 25 años: entre 215 y 590 ng/ml

Mujeres entre 20 y 25 años : entre 110 y 521 ng/ml

Hombres entre 26 y 30 años: entre 120 y 480 ng/ml

Mujeres entre 26 y 30 años : entre 129 y 502 ng/ml

Hombres entre 31 y 40 años: entre 100 y 470 ng/ml

Mujeres entre 31 y 40 años : entre 130 y 354 ng/ml

Hombres y mujeres entre 41 y 50 años: entre 100 y 300 ng/ml

Hombres y mujeres entre 51 y 70 años: entre 78 y 260 ng/ml

La GH se midió utilizando LKGH1 Immulite 2000, con una sensibilidad de 0.05 ng/ml

El IGF1 se midió utilizando LKGF1 Immulite 2000, que es una prueba inmunométrica quimioluminiscente marcada enzimáticamente de fase sólida. El pretratamiento se lleva a cabo en el paso de dilución automática, con sensibilidad de 20 ng/mL

Las demás hormonas son procesadas por ensayos comerciales inmunométricos de quimioluminiscencia (Immulite)

Las determinaciones de glucosa fueron medidas utilizando el método de glucosa oxidasa, usando Beckmann Colter

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.

Se calcularon frecuencias relativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables. Las comparaciones entre variables numéricas continuas se analizaron mediante t de Student si su distribución es normal o con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann Wihthney) cuando la distribución no es normal. Para examinar la asociación en las variables discretas se utilizó la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher dependiendo de la distribución de las frecuencias.

RESULTADOS

La población final analizada fue en 106 pacientes de los cuales 46 fueron hombres (43%) y 60 mujeres (57%).

La edad promedio al diagnóstico fue de 43 ± 11 años, con una edad promedio al inicio de los síntomas de 38 ± 11 años lo que implica un retraso en el diagnóstico de 3 años, con un mínimo de 0 y máximo de 40.

El 18 % de la población tiene índice de masa corporal normal, el 42% tiene sobrepeso y el 40% obesidad.

Características clínicas basales con distribución normal

	Total (n 106)	Microadenoma (n 23)	Macroadenoma (n 83)	P
Edad al diagnóstico (años)	43 ± 11	44 ± 11	43 ± 11	.74
Edad al inicio de síntomas (años)	38 ± 11	39 ± 11	38 ± 11	.50
IMC (g/m ²)	30 ± 5	28 ± 5	30 ± 5	.17
IGF1 basal (ng/ml)	612 ± 272	503 ± 276	665 ± 261	.10

Valores expresados en media \pm desviación standard

Significancia estadística, prueba de T de student según el tipo de varianza

Características clínicas basales con distribución anormal

	Total (n 106)	Microadenoma (n 23)	Macroadenoma (n 83)	P
Retraso en el diagnóstico (años)	3(0-40)	4(0-13)	3(0-40)	.67
Prolactina (ng/dL)	16(3-150)	13(3-54)	18(3-150)	.14
Hormona del crecimiento (ng/mL)	11(.8-74)	5.9(1.2-70)	12.9(.8-74)	.06
Nadir de hormona del crecimiento (ng/mL)	8.5(.8-60)	6.2(.8-60)	9.9(.8-59)	.13
Nadir de hormona del crecimiento (Cura) (ng/mL)	1.6(.05-148)	.95(.05-6.2)	1.8 (.05-148)	.18

Valores expresados en mediana (mínimo y máximo)

Significancia estadística, prueba de U de Mann Whitney

El síntoma más común que llevó al diagnóstico fue el crecimiento acral, presente en 96%, seguido de engrosamiento facial con 92%, cefalea en 67%, hiperhidrosis en 57%, artralgias 53%, edema en 37%, parestesias en 34%, déficit campimétrico en 24%, y 11% de impotencia en hombres.

Síntomas al diagnóstico

	Total (n 106)	Microadenoma (n 23)	Macroadenoma (n 83)	P
Crecimiento acral	96.2%	91%	98%	.16
Engrosamiento facial	92.5%	96%	92%	.51
Edema	37%	43%	35%	.55
Hiperhidrosis	57%	56.5%	53%	.7
Cefalea	68%	56.5%	71%	.18
Campimétrico	23.6%	17%	25%	.43
Parestesias	34%	43%	31%	.27
Artralgias	53%	52%	53%	.94
Impotencia	11.3%	8.7%	12%	.64

El 51% de la población tiene hipertensión arterial sistémica.

El 27 % fue diagnosticado con diabetes mellitus y el 9% con intolerancia a carbohidratos. Solo el 5% con cardiopatía isquémica clínica

La prevalencia de SAOS en la población estudiada fue del 94% .

Comorbilidades

	Total (n 106)	Microadenoma (n 23)	Macroadenoma (n 83)	P
Hipertensión arterial	52%	48%	54 %	.62
Diabetes Mellitus	27.4%	8.7%	32.5%	.023
Cardiopatía isquémica	4.7%	8.7%	3.6%	.31
SAOS*	94%	100%	92%	

(* n: 19)

El 30% tiene hipercolesterolemia, el 26% tuvo hipertrigliceridemia, con mediana de 155 mg/dL con mínimo de 50 mg/dL y máximo de 1242 mg/dL .el HDL de y LDL promedio fue de 121±46 mg/dL

Perfil de lípidos

	Total (n 106)	Microadenoma (n 23)	Macroadenoma (n 83)	P
Colesterol (mg/dl)	190±44	187±45	191±44	.72
LDL (mg/dl)	121±46	137±66	117±38	.19
Triglicéridos (mg/dL)	155(50-1242)	141(57-440)	160(50-1242)	.19
HDL (mg/dl)	40(4-136)	39(14-74)	42(4-136)	.12

Dentro de las variables hormonales el 29% tiene hiperprolactinemia, con mediana de 16 ng/dL con mínimo de 3 ng/dL y máximo de 150 ng/dL y sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos por tamaño del tumor. La GH basal fue de 11 ng/mL con mínima de .8 ng/mL y máxima de 74 ng/mL y con tendencia a la significancia estadística entre el grupo de macro y microadenoma.

El IGF1 de 612 ± 272 ng/ml y el nadir de GH en la curva diagnóstica fue de 8.5 ng/mL con un mínimo de .8 ng/mL y máximo de 60 ng/mL

La densidad mineral ósea no cumplió criterio de osteopenia ni osteoporosis, mostrando un score T de -0.7 ± 1.3 en columna y de -0.1 ± 1.2 en cadera de

Del total de pacientes 23 presentaron microadenoma (22%) y 83 macroadenomas (78%) .

En cuanto al comportamiento del tumor, el 4% de los microadenomas tuvo invasión a seno cavernoso mientras que el 67% de los macroadenomas lo presentaron; de este último grupo el 31 % tuvo extensión supraselar.

Características del tumor

	Total (n 106)	Microadenoma (n 23)	Macroadenoma (n 83)	P
Invasión a seno cavernoso	54%	4%	67.5%	.00
Extensión supraselar	25%	0%	31%	.02
Cura por RMN	34%	61%	28%	.007

El 90.5% de los pacientes fue sometido a por lo menos un tratamiento quirúrgico y el 27% de este grupo requirió reintervención quirúrgica.

La cura del tumor por imagen (resonancia magnética nuclear) fué mayor de forma estadísticamente significativa para microadenomas en relación a macroadenomas, con un con un riesgo (razón de prevalencias) de 2.19 IC 95% (1.2-3.88) y un valor p=0.007

El 72% de los pacientes requirió ser tratado de forma post quirúrgica con análogo de somatostatina (Octreótide LAR) y el 43% recibió radioterapia.

Tipos de tratamiento

	Total (n 106)	Microadenoma (n 23)	Macroadenoma (n 83)	P
Tratamiento quirúrgico	54%	4%	67.5%	.00
Octreótide prequirúrgico	25%	26.1%	25.3%	.93
Octreótide postquirúrgico	72%	78%	78.5%	.94
Radioterapia	43%	22%	48%	.03

Tomando como criterio de cura un nadir de 0.5 ng/dl de HC el 24% lo cumplió, mientras que si subimos el punto de corte a 1 ng/ml la cura es de 44%. No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre cura para micro o macroadenoma (p 0.5).

Subdividiendo a la población por tamaño del tumor encontramos que hay curación del 19% y 62% para los microadenomas y de 25% y 40% para los macroadenomas, tomando como punto de corte el nadir de 0.5 ng/ml y 1 ng/ml respectivamente.

En cuanto a déficit hormonal, ocupa el primer lugar el hipogonadismo con 33%, seguido por el hipocortisolismo e hipotiroidismo secundarios cada uno con 22% sin diferencia significativa entre los grupos divididos por tamaño del tumor.

Deficit hormonal

	Total (n 106)	Microadenoma (n 23)	Macroadenoma (n 83)	P
Hipogonadismo	33%	45.5%	30%	.17
Hipotiroidismo	24%	23%	25%	.87
Hipocortisolismo	24%	23%	24%	.89

La tinción histológica de los adenomas fue acidófila en el 41.5%.

DISCUSION

En torno a la acromegalia conocemos datos clínicos y bioquímicos principalmente de series internacionales pero hasta este momento no hay datos oficiales a nivel nacional. El propósito de esta revisión fue iniciar un registro de los datos más relevantes en nuestra población acromegálica para así en un futuro poder tener un registro de todos los pacientes mexicanos con esta patología como se ha hecho ya en otros países. Debido a la rareza de esta patología se requiere de un lugar de concentración, como lo es el Hospital 20 de Noviembre, para poder tener una cohorte significativa a quienes seguir en el tiempo.

Iniciando con el número de pacientes registrados en el sistema electrónico de nuestro hospital, hasta mayo 2009, tenemos una población de 110 acromegálicos, lo cual nos aporta una prevalencia de 0.14% en nuestro centro médico. Como se reporta en otras series (2,3,6) encontramos un leve predominio en el género femenino con 57% y una edad promedio al diagnóstico de 43.2 años con un retraso de 5.4 años promedio. En otras series más recientes (6) se reporta una edad menor al momento de diagnóstico sin embargo en reportes previos (8) se encontró retraso en el diagnóstico de 9.2 años. Esto muestra un mayor reconocimiento clínico de la enfermedad por el personal médico, así como la existencia de mejores y más accesibles técnicas de laboratorio para medir hormonas como GH e IGF1.

En cuanto a datos clínicos en nuestra serie, los que más frecuentemente llevan al reconocimiento de la enfermedad o a búsqueda de atención médica están el crecimiento acral en 96%, que contrasta con la serie de Nachtigall que reporta un 24%, pero con otras series (2) muestran prevalencias mayores del 66%. Sin embargo en la serie de Nachtigall se menciona que debido a que el crecimiento acral es insidioso, no es común que sea ese el signo que lleva a la sospecha diagnóstica aunque la prevalencia es alta. Como segundo dato más común encontramos al engrosamiento facial con 92%, cefalea en 67%, datos comparables a los encontrados por Mercado (2). La hiperhidrosis se presentó en un 57% de los pacientes, porcentaje mayor que el reportado por Arya (9) pero menor a la de Ezzat (1), y por último las artralgias se presentaron en el 53% de los pacientes de nuestra serie, porcentaje similar al de otra serie (2) pero muy por arriba de lo reportado por Nachtigall. Otros datos menos prevalentes son edema en 37%, parestesias en 34%, déficit campimétrico en 24%, e impotencia en 11% de pacientes del género masculino.

El índice de masa corporal promedio fue de 29.8 ± 5.4 kg/m² similar a lo reportado por Ezzat (1).

En cuanto a comorbilidades encontramos alta prevalencia de hipertensión arterial, similar a la reportada por Ezzat (1), pero mayor a la de Mestron (3), y Mercado (2). Se diagnosticó diabetes mellitus en 27%, porcentaje menor al encontrado en España (3) pero similar a una cohorte más heterogénea con pacientes de Asia, Australia, Canadá, Europa y Sudamérica (1). En nuestro estudio encontramos diferencia estadísticamente significativa para presentar diabetes mellitus en macroadenomas respecto a microadenomas, con una razón de prevalencias) de 3.74 IC 95% (1.2 - 11.6) y un valor $p=0.023$. Esta comorbilidad de la acromegalia es explicada en parte por los elevados niveles de GH, y por consiguiente sus funciones como hormona contrarreguladora; sin embargo en los resultados de esta serie no encontramos diferencia estadísticamente significativa en los niveles de GH o IGF1 entre los pacientes

con micro/macroadenoma que pueda explicar el mayor riesgo para desarrollar diabetes en macroadenomas.

Encontramos dislipidemia en el 30% y 26% respectivamente (colesterol y triglicéridos) cifra que concuerda con Mercado (2).

En cuanto a variables hormonales el 29% tuvo hiperprolactinemia acorde a la serie de Mercado (2) pero mayor que la de Ezzat. La GH basal fue de 17 ± 15 ng/ml, con IGF1 de 612 ± 272 ng/ml y nadir de GH post glucosa de 17 ± 16 ng/ml, las 3 similares a la serie de 164 mexicanos (2).

En cuanto al tamaño del tumor encontramos 22% de microadenomas y 78% macroadenomas.

De los distintos tratamientos ofrecidos en nuestro centro hospitalario, el 90% fue sometido a cirugía, el 72% a tratamiento médico con análogo de somatostatina y 43% a radioterapia. Posterior a estos tratamientos logramos cura de todos los tumores en 24%. Subdividiendo por tamaño del tumor, el 18% de los microadenomas se curaron; cifra que está muy por debajo de lo reportado en la literatura. Es importante considerar que las cifras mayores al 80% de cura para microadenomas son reportados en series de centros con neurocirujanos experimentados, lo que podría explicar la menor tasa de curación en nuestro hospital. De los macroadenomas alcanzaron criterio de curación el 25%, de igual forma, esta por debajo de lo reportado mundialmente.

No están estandarizados de forma mundial los criterios de cura, ya que en algunas (3) se considera cura con niveles basales de GH menores de 2.5 ng/ml o con nadir más alto que el nuestro (1 ng/ml) (10). Así mismo hay discrepancia entre el tipo de ensayo utilizado en cada centro médico. En nuestro hospital utilizamos el criterio propuesto por el Consenso Mexicano de Acromegalia en 2007, que indica una cifra menor a .5 ng/dL como nadir de curación en la curva postoperatoria. Utilizamos un ensayo ultrasensible por quimioluminiscencia.

Dentro de los distintos déficits hormonales encontramos que el más común fue el hipogonadismo con 33% del total de pacientes, seguido de hipocortisolismo e hipotiroidismo secundario con 24% cada uno. El primero de estos déficits fue menor que en la serie de Mercado, pero los últimos dos nosotros los reportamos más comúnmente.

CONCLUSIONES

Encontramos que la prevalencia de la enfermedad es de 0.14% en éste centro hospitalario de alta especialidad.

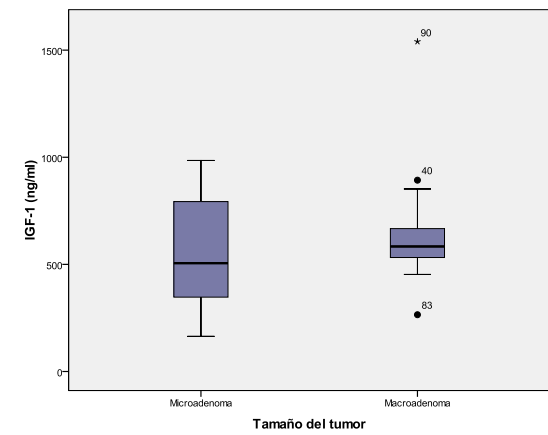
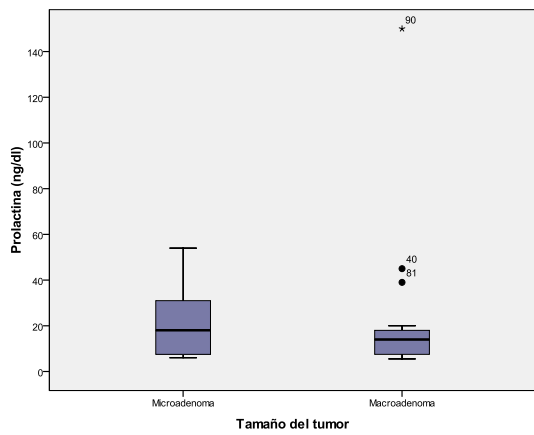
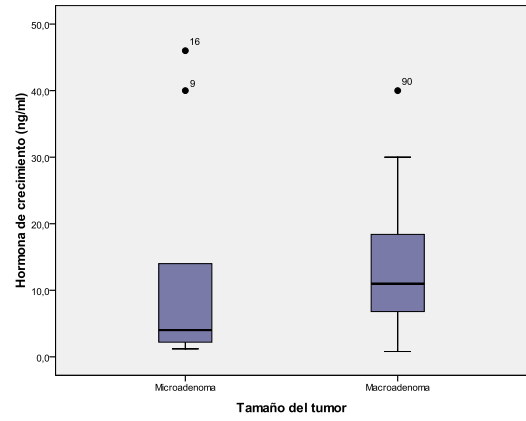
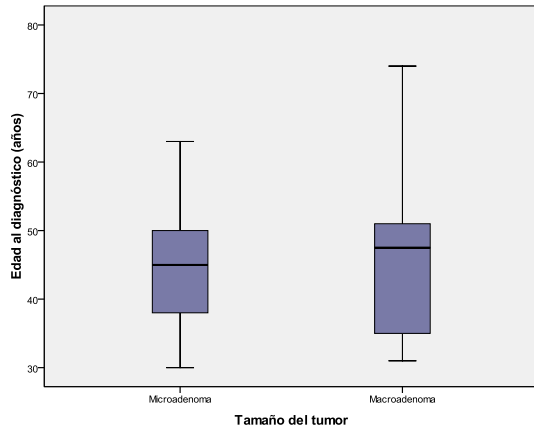
La edad promedio al diagnóstico fué de 43 ± 11 años y el retraso en el diagnóstico es de 3 años (mínimo 0 y máximo 40)

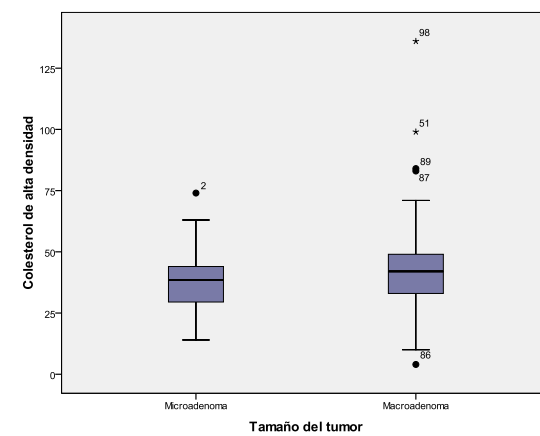
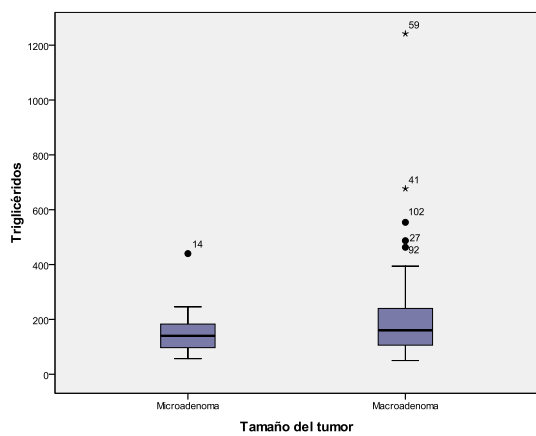
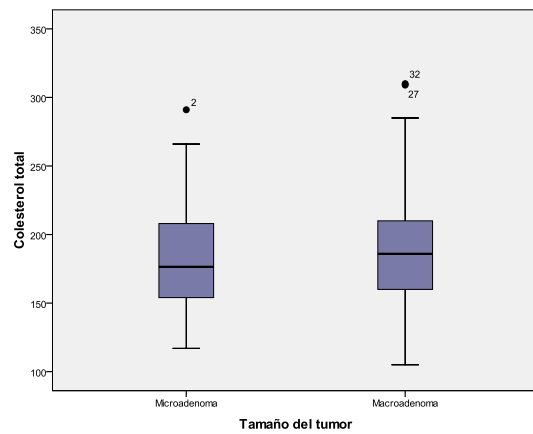
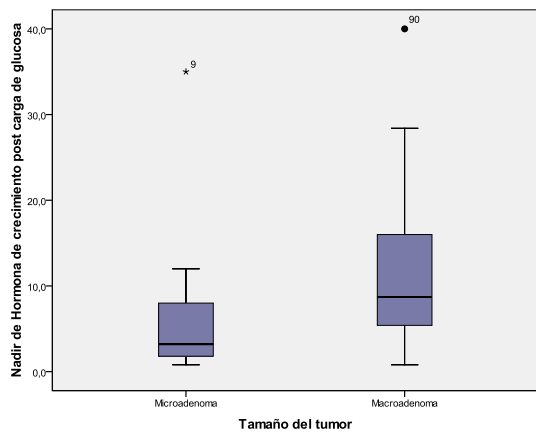
La diabetes mellitus es la segunda comorbilidad más prevalente, presente en el 27% , resultando significativamente mayor en el grupo de macroadenomas, con un RR 3.74 IC 95% (1.2 - 11.6) y un valor $p=0.023$.

Encontramos diferencia estadísticamente significativa cura por RMN entre macro y micro con un riesgo (razón de prevalencias) de 2.19 IC 95% (1.2-3.88) y un valor $p=0.007$

El 24% del total tiene cura bioquímica sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre micro y macroadenomas.

ANEXOS





BIBLIOGRAFIA

1. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. *Medicine*. 1994; 73(5): 233-240
2. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernandez, Sandoval C et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease, *Horm Res*. 2004, 62: 293-299
3. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the spanish acromegaly registry. *Eur J Endocrinol*, 2004;151 439-446.
4. Melmed S, Colao A, Barkan M, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D et al. Guidelines for acromegaly management: an update, *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1509-1517
5. Arellano S , Aguilar P, Dominguez B, Espinoza de los Monteros AL, Gonzalez VB, Sosa E, Mercado M et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2007, 15 (3) Supl 1, s7-s16.
6. Nachtigall L , Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibansky A. Extensive clinical experience: changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 93(6): 2035-2041
7. Mazzioti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 93(12):4649-4655
8. Navarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol*. 1987 26, 481-512.
9. Arya KR, Krishna K, Chadda M. Skin manifestations of acromegaly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1997; 63:178-80
10. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management
- 11.
12. of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Sep;86(9):4072

