



**Universidad de Valladolid**  
**Facultad de Medicina**

Trabajo de Fin de Grado  
Curso 2016/2017

**Evolución de los pacientes  
con acromegalia en el Hospital  
Clínico Universitario de Valladolid  
y revisión bibliográfica.**

**Autor:** Raquel Rodríguez Vázquez  
**Tutor:** Dra. Aurelia Villar Bonet

## INDICE

1. ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. OBJETIVOS.....	4
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
a. DISEÑO DE ESTUDIO.....	4
b. SELECCIÓN DE PACIENTES Y MUESTRA ESTUDIADA.....	5
5. RESULTADOS.....	5
6. DISCUSIÓN.....	10
7. CONCLUSIONES.....	19
8. BIBLIOGRAFÍA.....	20

## **ABSTRACT**

**Introducción:** la acromegalia es una enfermedad crónica y multisistémica con una importante morbimortalidad asociada y una gran repercusión psicológica en los que la sufren. El objetivo del presente estudio es analizar la evolución de estos pacientes según sus comorbilidades, respuesta al tratamiento y calidad de vida.

**Palabras clave:** acromegalia, comorbilidades, tratamiento, impacto psicológico

## **INTRODUCCIÓN**

La acromegalia es una rara enfermedad que se caracteriza por un crecimiento desproporcionado del esqueleto, tejidos blandos y órganos debido a la producción y acción excesiva de hormona del crecimiento GH, generalmente por un adenoma hipofisario o somatotropoma. Raras veces se corresponde con un tumor ectópico liberador de GH o GHRH(1). Cuando esta producción excesiva de GH ocurre antes del cierre de los núcleos de crecimiento en la infancia se denomina gigantismo, mientras que si ocurre cuando esos núcleos de crecimiento ya están cerrados, al finalizar la pubertad o en la etapa adulta, se denomina acromegalia (1)(2). La acromegalia es una enfermedad crónica y multisistémica que conlleva una importante morbi-mortalidad por las enfermedades cardiovasculares, respiratorias y metabólicas asociadas. Su mortalidad es aproximadamente dos veces mayor que en la población general(1)(2)(3). Hoy en día supone un reto diagnóstico para los profesionales, pues tiene un comienzo progresivo e insidioso y sus síntomas y signos característicos no dan la cara, al menos no de forma sutil, hasta estadios más avanzados. Por tanto, su diagnóstico requiere una alta sospecha y pericia profesional para aquellos que se enfrenten al paciente acromegálico y así evitar el retraso en el diagnóstico, que actualmente es de unos 10 años aproximadamente(3). Su diagnóstico se realiza mediante la cuantificación de la elevación de la somatomedina C, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) cuyo valor varía según la edad y género. La prueba más importante para su diagnóstico es el test de sobrecarga oral de glucosa, cuya sensibilidad es del 100% aunque no es una prueba específica; según el consenso diagnóstico actual la GH debe descender a niveles inferiores a 1 nanogramo/L tras la ingesta de glucosa para descartar la enfermedad. Una vez que se tiene el diagnóstico

bioquímico es preciso evaluar el resto de la función hipofisaria y llevar a cabo técnicas de imagen como RMN, donde el 73% presenta una macroadenoma(4). Los objetivos del tratamiento buscan controlar los síntomas, normalizar el exceso de hormona y disminuir el riesgo de las complicaciones. Para ello, existen tres métodos: cirugía, tratamiento médico y radioterapia. En general la primera línea de tratamiento es la cirugía transesfenoidal, sobre todo en aquellos tumores resecables y en los que hay afectación visual. El tratamiento médico con somatostatina, análogos de la dopamina o pegvisomant se aplicará a los casos en los que persista la enfermedad a pesar de la cirugía; y la RT, gracias a la mejoría en la eficacia y tolerancia de los métodos comentados, se reserva para casos refractarios a los mismos.

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es analizar la evolución de los pacientes con acromegalia debido al gran impacto que les genera tanto psicológica como fisiológicamente. Concretamente:

- Analizar las distintas comorbilidades clínicas asociadas
- Analizar las distintas formas de tratamiento y su respuesta, tanto clínica como psicológicamente
- La repercusión psicológica y calidad de vida

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio**

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de pacientes adultos con diagnóstico de acromegalia y revisión bibliográfica.

La metodología de recogida de los datos fue a través de una base de datos Excel anonimizada donde se recogieron las variables a estudio de cada paciente. Se empleó como apoyo para la agrupación de los datos y su correspondiente análisis una hoja de cálculo de Excel como software. Como gestor de referencias bibliográficas se ha usado Mendeley y para el cálculo de la significación estadística de ciertas variables se ha usado el programa SPSS.

Este trabajo se ha realizado tras firmar una solicitud de compromiso ético y tras su aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

## **Selección de pacientes y muestra estudiada**

La muestra de estudio la constituyen 24 pacientes con diagnóstico de acromegalia en el área de salud de Valladolid en el Hospital Clínico Universitario en los últimos 20 años. Para ello se llevó a cabo una búsqueda de 210 pacientes hospitalizados por adenoma hipofisario y de ellos se seleccionaron aquellos con adenoma productor de GH. De los 30 que se encontraron, solo de 24 se ha podido hacer una correcta recogida de los datos a estudio. Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes en los cuales las variables a estudio no constaban en su historia clínica. Se estudiaron una serie de 37 variables, algunas en función del sexo: edad, sexo, altura, peso, HTA (hipertensión arterial), DM (diabetes mellitus), hipotiroidismo, bocio multinodular tóxico, pólipos intestinales y cérvix, neoplasias, depresión, dolores articulares, alteraciones respiratorias (alt. Respiratorias), alteraciones (alt.) hematológicas, cardíacas, oftalmológicas, osteoporosis, dispepsia, cálculos biliares, neurofibromatosis, hiperparatiroidismo, varices, síndrome de ovario poliquístico (SOP), síndrome túnel carpiano, alteraciones menstruales, miomas, hiperuricemia, cefalea al diagnóstico, cambios acros, IGF- al diagnóstico, cirugía y resultados (IGF-1 y GH), análogos de somatostatina y resultados (IGF-1, GH), agonistas dopaminérgicos y resultados (IGF-1 GH), radioterapia y resultados (IGF-1 y GH), depresión. Para la descripción de las variables cualitativas se han usado frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas se ha usado la media y desviación estándar ya que se trata de variables que siguen una distribución normal.

## **RESULTADOS**

Respecto a las características principales de estos pacientes (sexo, edad, peso y altura) se recogen en los gráficos 1 y 2 y tabla 1. Como podemos comprobar, el 75% son mujeres y el 25% hombres, con una edad media de  $53.5 \pm 9.92$  años los hombres y  $59.33 \pm 13.3$  las mujeres, una media de peso para las mujeres de  $80.09 \pm 23.88$  kg y  $84.08 \pm 8.22$  kg para los hombres y una media de altura entre las mujeres de  $1.60 \pm 0.065$  cm y  $1.77 \pm 0.045$  cm para los hombres.

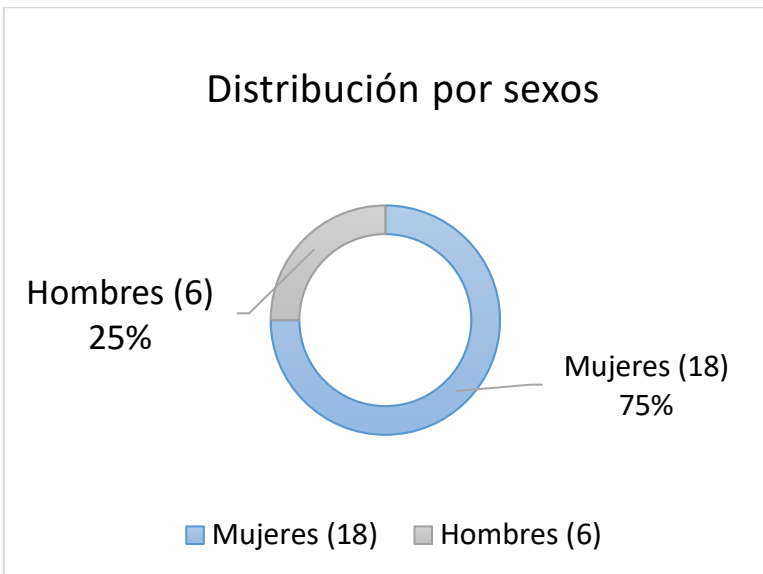


Gráfico 1

	Peso	Altura
<b>Hombre</b>	84.08±8.22	1.76±0.045
<b>Mujer</b>	80.09±23.88	1.60±0.065

Tabla 1.

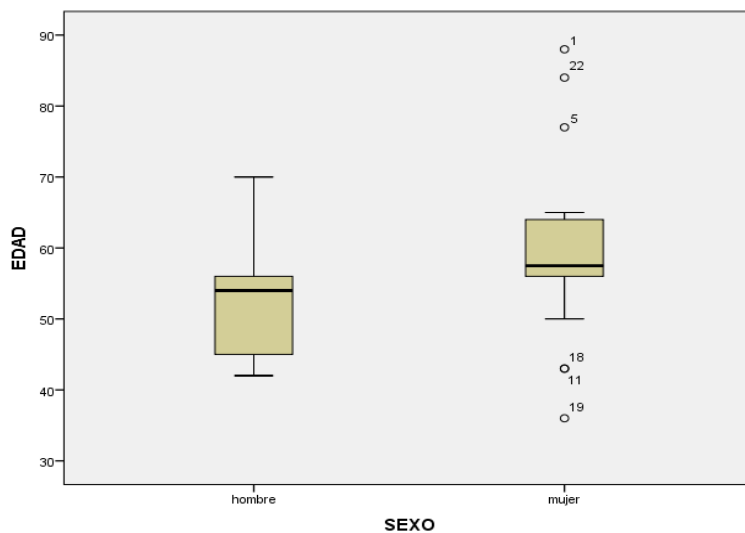


Gráfico 2.

A continuación, en la tabla 2., se muestran los datos referentes a las comorbilidades asociadas. Como podemos observar, la HTA, DM y dislipemia son las más frecuentes. Según los cálculos realizados, no existe una

significación estadísticamente significativa entre las diferentes comorbilidades y el sexo, hombre o mujer, del paciente.

	Hombre	Mujer	Total	p-valor
<b>HTA</b>	20.84%	54.16%	75%	1,000
<b>DM</b>	20.83%	33.33%	54.17%	0,166
<b>Dislipemia</b>	20.83%	41.67%	62.50%	0,351
<b>Hipotiroidismo</b>	0%	37.50%	37.50%	0,052
<b>Bocio multinodular tóxico</b>	0%	33.33%	33.33%	0,066
<b>Pólipos intestinales</b>	12.50%	25%	37.50%	0,635
<b>Neoplasias <sup>1</sup></b>	0%	25%	25%	0,277
<b>Depresión</b>	0%	25%	25%	0,539
<b>Dolores articulares</b>	0%	33.33%	33.33%	0,066
<b>Alt. cardiacas</b>	4.17%	33.33%	37.50%	0,351
<b>Alt. respiratorias</b>	8.33%	25%	33.33%	1,000
<b>Alt. hematológicas</b>	0%	20.83%	20.83%	0,280
<b>Osteoporosis</b>	4.17%	25%	29.17%	0,629
<b>Sd. Túnel carpiano</b>	0%	25%	25%	0,277
<b>Neurofibromatosis</b>	0%	4.17%	4.17%	1,000
<b>Hiperparatiroidismo</b>	0%	4.17%	4.17%	1,000
<b>Varices</b>	0%	4.17%	4.17%	0,555
<b>SOP (síndrome ovario poliquístico)</b>	0%	8.33%	8.33%	0,394
<b>Alt. menstruales</b>	0%	4.17%	4.17%	1,000
<b>Pólipos cérvix</b>	0%	4.17%	4.17%	0,555
<b>Miomas</b>	0%	12.5%	12.5%	0,546

Tabla 2.<sup>2</sup>

En el gráfico 3 se recogen las manifestaciones en el momento del diagnóstico, donde el 76.2% de los pacientes presentó cambios acros expresado como crecimiento de manos y pies, lengua, nariz, orejas. La cefalea y síntomas de

<sup>1</sup> El 25% de los pacientes presenta neoplasias, el 100% mujeres; 4.17% tiroides, 4.17% cérvix, 4.17% colon, 4.17% mama y 8.33% ovario.

<sup>2</sup> Dentro de las alteraciones respiratorias nos referimos a apnea del sueño; de las alteraciones hematológicas anemia; dentro de las oftalmológicas hemianopsia bitemporal; y dentro de las alteraciones cardiacas hipertrofia de ventrículo izquierdo y arritmias.

compresión tumoral (del tipo hemianopsia bitemporal) se presentan en el 42.86% y 25%, respectivamente. Los valores de IGF-1 se mostraron elevados en el 100% de los pacientes, constituyendo así el método de diagnóstico de la enfermedad.

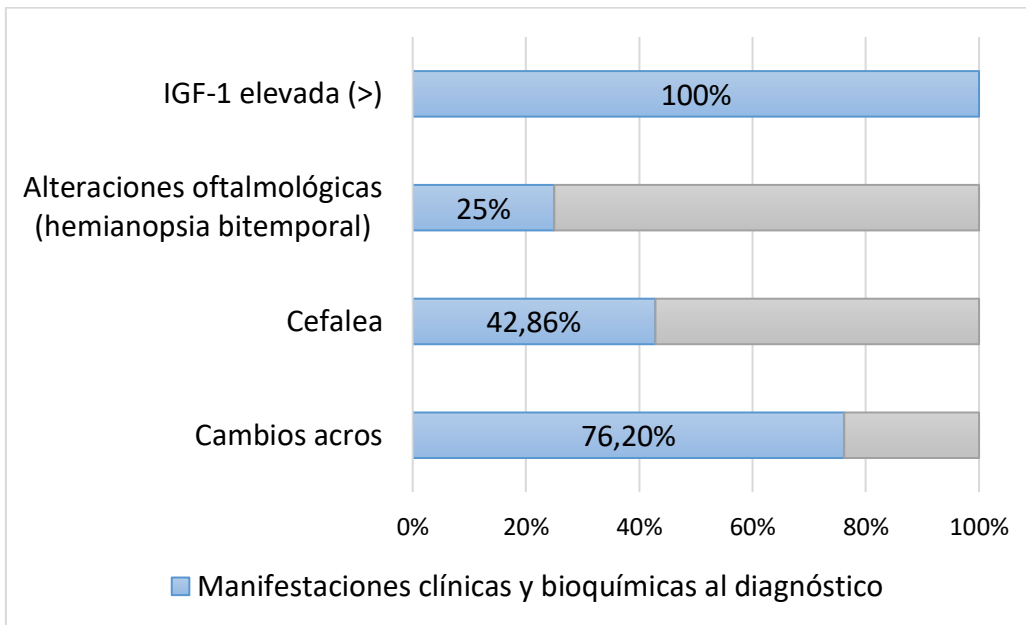


Gráfico 3.

En cuanto al tratamiento, cada paciente recibe varios tratamientos en función de si existe control o no de la enfermedad (expresado en términos de normalización de IGF-1 y GH). A continuación se exponen las diferentes formas de tratamiento recibido (gráfico 4), así como los resultados obtenidos de los mismos, en función del control bioquímico, efectos secundarios o complicaciones (gráficos 5 y 6).

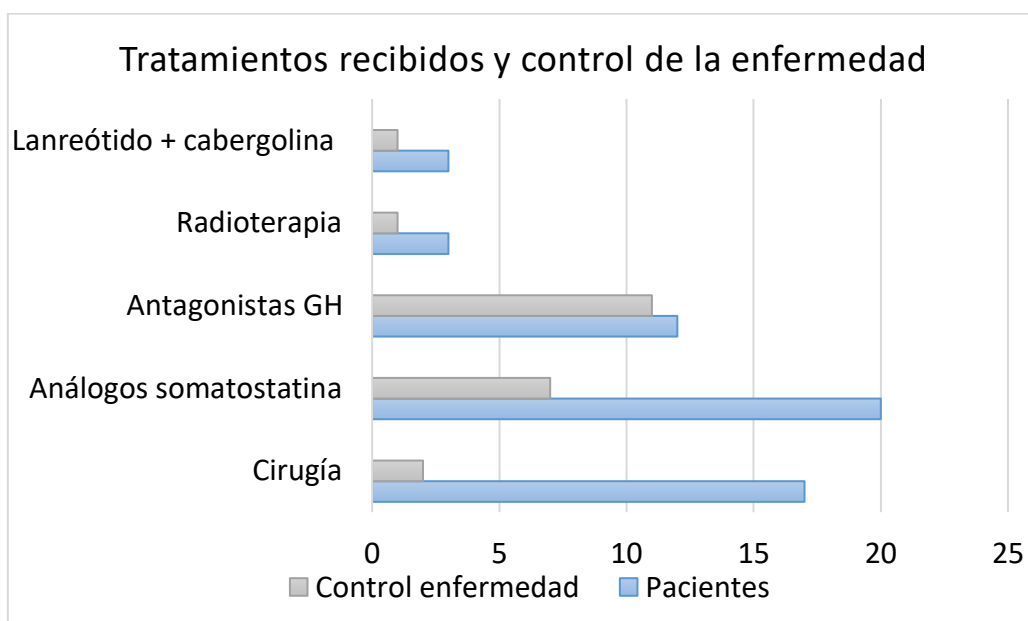


Gráfico 4.



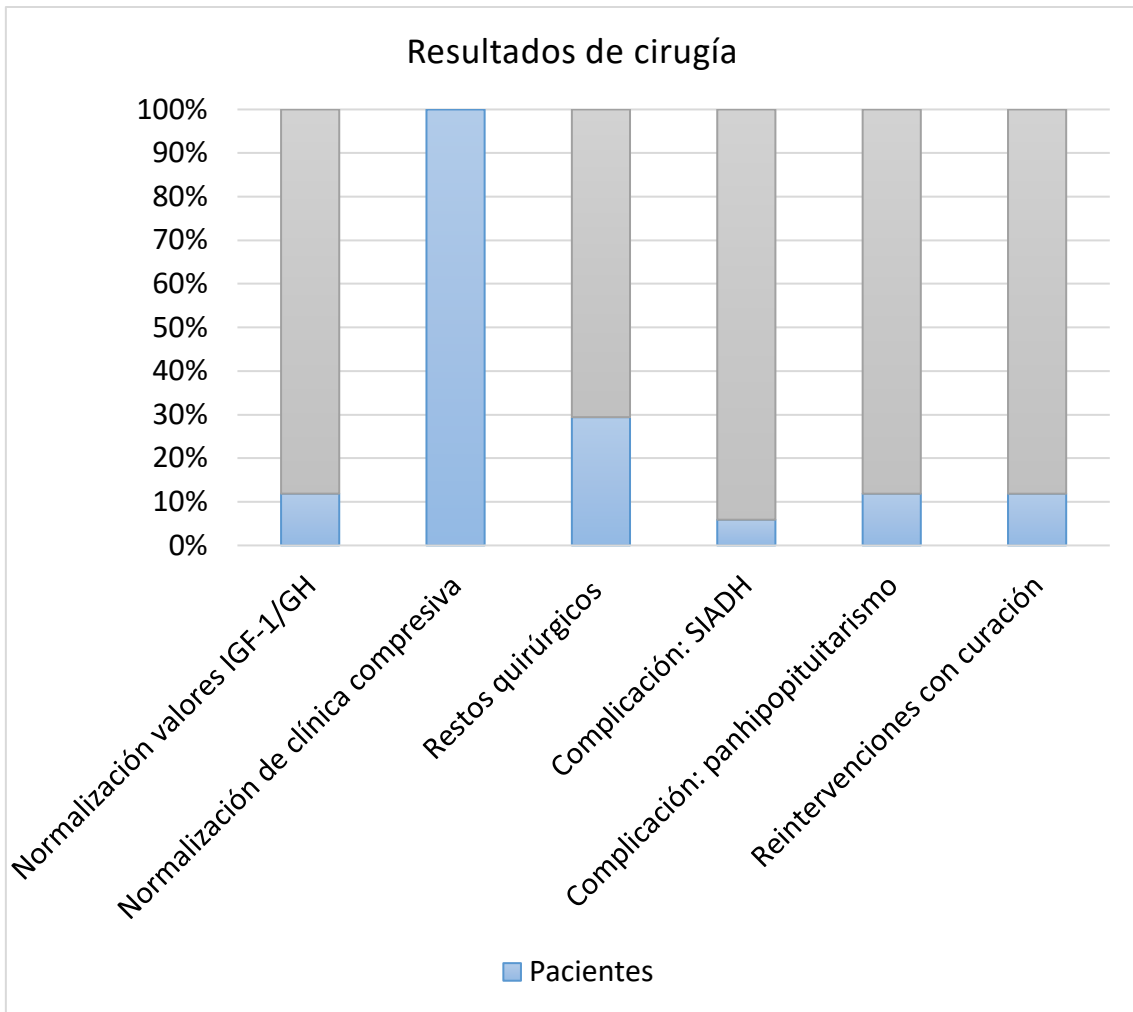


Gráfico 5

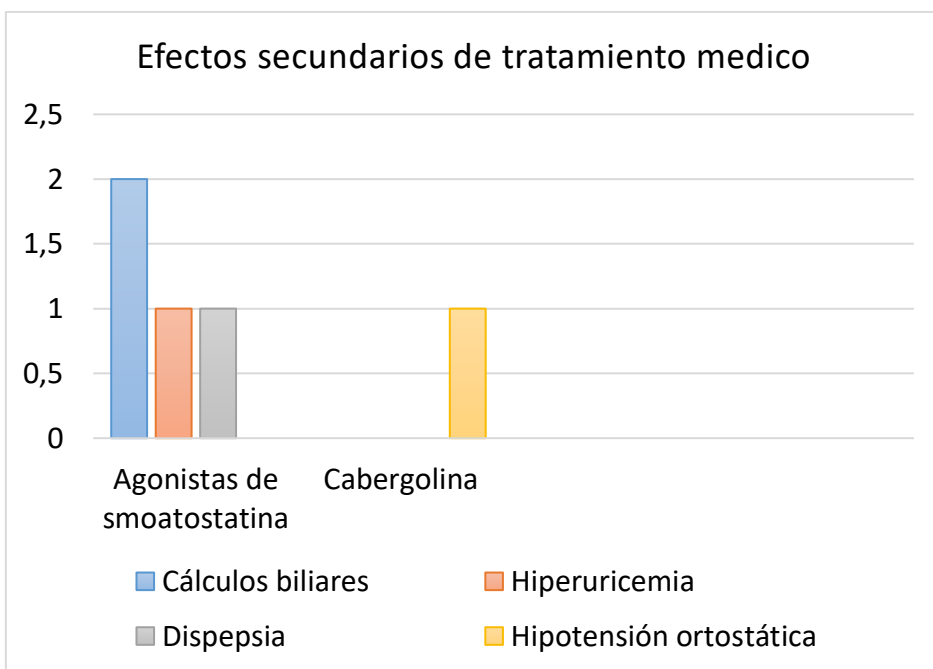


Gráfico 6

Por último, se han analizado las características de los pacientes con depresión, destacando que todos los pacientes son mujeres, con dolores articulares y en tratamiento crónico con análogos de somatostatina. (Tabla 3)

<b>DEPRESIÓN</b>	
<b>Total</b>	25% (6)
<b>Mujer</b>	100% (6)
<b>Edad</b>	63.16
<b>Cambios acros al diagnóstico</b>	66.67% (4)
<b>IGF-1/GH elevada al diagnóstico</b>	100% comprendidos entre 419 y 636
<b>Cefalea</b>	83.33% (5)
<b>Dolores articulares</b>	100% (6)
<b>Sd túnel carpiano</b>	66.67% (4)
<b>HTA, DM, DL</b>	100%(6), 83.33% (5), 83.33% (5)
<b>Neoplasias</b>	50% (3)
<b>Sobrepeso u Obesidad</b>	100%* (una de mas de 128 kg)
<b>Cirugía</b>	50% (3) sin control de enfermedad
<b>Análogos somatostatina</b>	100% con control de enfermedad el 83.33%
<b>Radioterapia</b>	33.33% (2)

Tabla 3.

## DISCUSIÓN

Es considerada una enfermedad rara. Según varios autores, su incidencia es de 2 a 5 casos por millón de personas al año y la prevalencia es de aproximadamente 40 a 70 casos por millón de habitantes (1,3,4,). En Valladolid, la prevalencia de acromegalia entre los pacientes pertenecientes al Área Este del hospital Clínico Universitario, el cual cuenta con 270000 pacientes, es de 0.01%. En cuanto a la edad de presentación tiene un pico entre los 40 y 45 años sin predilección por sexo(1,3,4) y, además, según E Ritvonen et al los hombres son más jóvenes que las mujeres en el momento del diagnóstico (44.5 vs 50

años respectivamente)(5). Según nuestra muestra, no he podido saber la edad del diagnóstico pero actualmente los pacientes tienen una media de  $57.88 \pm 12.60$  años de edad, donde las mujeres son más mayores. A pesar de que la mayoría de estudios indican que no existe predilección por sexos, en nuestra muestra el 75% son mujeres.

La acromegalia se asocia con una reducción de la expectativa de vida, pues presenta una tasa de mortalidad de dos a tres veces mayor que la población general (3) debido a neoplasias, fundamentalmente, seguido de enfermedades cardiovasculares(1)(6). Según E Ritvonen et al la mortalidad está incrementada sobre todo en las mujeres, ya que durante los 20 años de seguimiento de su estudio, la mortalidad en las mujeres con acromegalia fue del 36% vs 25% del grupo de mujeres control, mientras que en hombres la diferencia de mortalidad no fue tan significativa (31% hombres acromegálicos vs 25% hombres control). Además, concluyó que dentro del grupo de pacientes las mujeres se mueren más tarde que los hombres (67 años para los hombres y 76 años para las mujeres) y que las causas de muerte por enfermedad cardiovascular y neoplasia son similares entre ambos grupos, pacientes y control (34 vs 33% en enfermedades cardiovasculares y 27 vs 27% en neoplasias) pero en el grupo de pacientes con acromegalia, a diferencia de lo que ocurre en el grupo control, existe un cambio que consiste en que durante la primera década la causa más frecuente de muerte son las cardiovasculares frente las neoplasias (44% vs 28%) y en las décadas posteriores es al contrario (23% cardiovascular vs 35% neoplasias). Las causas de muerte por neoplasias más frecuentes fueron adenoma pancreático, mama, pulmón y colon (5). De nuestra muestra solo se registró una muerte (4.17% de los pacientes), en este caso por cáncer de ovario a los 77 años, lo que se corresponde con el 5.55% de las mujeres.

En raras ocasiones puede relacionarse con síndromes familiares como síndrome McCune-Albright, MEN 1, Síndrome de Carney, acromegalia familiar(2). De hecho, de los pacientes de nuestra muestra, un caso (4.17%) forma parte del síndrome MEN1.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de acromegalia se incluyen tanto síntomas y signos derivados de la hipersecreción hormonal como de las derivadas de la compresión del tumor (cefalea y defectos en el campo visual)(4). Según algunos autores el 37-87% presentan cefalea (4) y en nuestra muestra, el 42.86% de los pacientes presentaba cefalea en el momento del diagnóstico y el 25% hemianopsia bitemporal, lo que confirma el retraso en el diagnóstico. En cuanto a los cambios faciales, el 76.2% de los pacientes de nuestra muestra refiere cambios físicos del tipo crecimiento acral y facial. La artropatía es muy común en estos pacientes, pudiéndose encontrar series de hasta en el 84% de los casos(3)(7), no coincidiendo con el 33.33% de los pacientes de nuestra muestra. Según un metaanálisis reciente, existe un elevado riesgo de fracturas vertebrales, lo que sugiere una mala calidad del hueso(3). La prevalencia de osteoporosis varía de unos estudios a otros, del 10% al 40%(8) y, según nuestra muestra, la presenta el 29.17%. A nivel muscular destacamos el síndrome del túnel carpiano, donde algunas series lo sitúan entre el 20-40% de los casos (4)(9)(3), similar al 25% de los pacientes de nuestra muestra.

Debido al retraso en el diagnóstico, muchos pacientes presentan un gran número de comorbilidades en el momento del mismo. Si bien es cierto que un diagnóstico y tratamiento precoz ayuda a disminuir la mortalidad, igual de importante es identificar y tratar las comorbilidades, ya que si se consiguen normalizar, la mortalidad sería igual a la de la población general. Por la falta de información recogida en las historias clínicas, no he podido comprobarlo pero según estudios realizados por Ben-Shlomo et al y Rosella Pivonello et al, las comorbilidades pueden mejorar con el control de la enfermedad, incluyendo fracturas vertebrales, perfil lipídico(8), así como mejoras cardiacas y respiratorias.

Entre las comorbilidades, la prevalencia de hipertensión arterial se estima en 36-40%(9)(10)(3)(7) a diferencia del 75% de nuestra muestra. Según el estudio de Lima M (4), donde se compararon 200 pacientes con acromegalia y 200 individuos control de la misma área geográfica, comparables en sexo, edad,

IMC (índice masa corporal) y hábito tabáquico, la incidencia de HTA en el grupo de acromegálicos fue casi el doble en comparación con el grupo control (46% vs 25%). Aunque la incidencia de HTA en ambos grupos se incrementó con la edad, la HTA se desarrolló una década más temprano en el grupo de acromegálicos y, coincidiendo con X.Guo (11), se asoció con menor presión sistólica pero mayor presión diastólica que en pacientes hipertensos del grupo control. Por otra parte, según el estudio realizado por X. Guo, el 100% de los acromegálicos presenta cambios cardiacos en el ecocardiograma(11). La cardiomiopatía en acromegalia se caracteriza por hipertrofia concéntrica biventricular, sobre todo izquierda, en el 80% de los casos, con la siguiente disfunción diastólica en el 44% de los casos; las alteraciones en el ritmo afectan al 48% y las alteraciones valvulares en el 75%; menos frecuente es la disfunción sistólica, ya que se afecta tras un periodo largo de duración de enfermedad, seguido de insuficiencia cardiaca en el 10%(10). Según nuestra muestra, el 37.5% de los pacientes presentaba alteraciones cardiacas, todos ellos en forma de miocardiopatía y arritmias, si bien hubo un caso con antecedente de infarto de miocardio.

Según L Vilar et al, si en el momento del diagnóstico hay enfermedad cardiaca, la mortalidad en los próximos 15 años es del 100% y en pacientes con insuficiencia cardiaca la mortalidad en un año es del 25% y a los 5 años del 37.5% concluyendo que si no se incide sobre estos cambios, se desarrollará una hipertrofia concéntrica en el 60% de los casos (7).

Como hemos dicho, un control bioquímico de la acromegalia mejora la hipertensión, hipertrofia, disfunción sistólica y diastólica pero, según Shlomo y R Pivonello, estas alteraciones persisten en pacientes de mayor edad y mayor duración de la enfermedad. Así, los pacientes que reciben análogos de somatostatina y consiguen un control hormonal mejoran rápidamente la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la disfunción sistólica y diastólica. Pero esta mejoría no solo depende del control hormonal, sino también de otros factores como edad o duración de enfermedad; de esta forma, se visto que, tras 12 meses de tratamiento con análogos de somatostatina, la hipertrofia del ventrículo

izquierdo mejoró en el 100% de los pacientes más jóvenes mientras que en los pacientes de más edad mejoró en el 50%. También se vio que los pacientes tratados con cirugía consiguieron unos resultados similares en cuanto a mejoría de la hipertrofia ventricular y función diastólica pero la función sistólica mejoró antes con los análogos de somatostatina, aunque algunos autores como Fujio et al, indican que a pesar de que exista una reducción significativa de IGF-1 postoperatoriamente, la HTA (y otras comorbilidades como dislipemia y DM) no descendió significativamente en los pacientes de su estudio. También los tratados con pegvisomant mejoraron la cardiomiopatía acromegálica (10). En nuestros datos no podemos profundizar tanto a cerca de las mejoras cardiacas que tuvo cada tratamiento.

Los pacientes con acromegalia son propensos a padecer problemas respiratorios cuya mortalidad asciende al 25%(8), en forma de apnea obstructiva del sueño en el 40-80% (8)(7), y en nuestra muestra la presenta el 33.33%. Incluso en el 30-80% de los casos, puede también aparecer hipoventilación e hipoxemia debido a una insuficiencia respiratoria central y cifoescoliosis, aunque esto está menos estudiado en acromegalia(10). También se ven incrementadas las infecciones pulmonares por lo que deben estar adecuadamente vacunados frente neumonía por influenza y neumococo(8). Existe además una voz ronca relacionada con la hipertrofia laríngea y crecimiento de senos paranasales (9) así como dificultad a la hora de intubar a estos pacientes debido a la obstrucción de vías respiratorias altas que los tejidos blandos y la macroglosia provocan (3)(7).

Como hemos dicho, el control hormonal de la enfermedad ha mejorado las alteraciones respiratorias; concretamente, consigue disminuir el número de eventos de apneas así como disminución de tejidos blandos y macroglosia mejorando, por tanto, el síndrome de apnea del sueño pero, en pacientes, sobre todo en mujeres, de mayor edad y con mayor duración de la enfermedad estas alteraciones pueden persistir. (10)

En cuanto al riesgo de desarrollar ciertas neoplasias parece que existe controversia. Estudios recientes consideran que la acromegalia sí se asocia con un mayor riesgo de aparición de neoplasias debido al efecto estimulador de GH e IGF-1 en la tumorigénesis, sobre todo relacionado con neoplasia de colon(3) pero que, según demuestra Ritvonen en su estudio, ello no implica un aumento de la mortalidad, pues tanto el grupo de pacientes como el control de su estudio contó con un 27% de muertes por neoplasia, por lo que la mortalidad por cáncer no está incrementada en los pacientes con acromegalia(8). Por otra parte, un estudio señala un incremento de 1.8 veces el riesgo de mortalidad por cáncer en este tipo de pacientes: por cáncer de colon un incremento de 4.6 veces y de mama 2.9 (12).

Así mismo, R Betanzos sitúa la prevalencia de pólipos intestinales en el 9-40% pero no asociado a un incremento en el riesgo de cáncer(9) y según nuestra muestra, el 37.5% presenta pólipos intestinales pero solo el 4.17% tuvo cáncer de colon, por tanto, según los cálculos oportunos de OR (odds ratio), concluimos que la presencia de pólipos no incrementa el riesgo de cáncer de colon ( $p=1$ ; IC95%(0,11;5,49).

Según Captina et al y K Wolinski el riesgo de enfermedad nodular de tiroides y cáncer de tiroides está incrementado, con una prevalencia del 59% y 4.3% respectivamente(3)(13). En nuestro estudio el 37.5% de los pacientes, todas ellas mujeres, presenta hipotiroidismo, el 33.33% también todas mujeres presenta bocio multinodular tóxico y solo se recoge un caso de cáncer de tiroides (4.17%) y otro de hiperparatiroidismo (4.17%).

La muerte más frecuente por cáncer fue el adenocarcinoma de páncreas, después de mama, pulmón y por último de colon(5). En nuestra muestra la neoplasia más frecuente fue la de ovario (8.33%), a continuación cervix, mama y colon (4.17% cada uno).

Según varios autores, el 50% presenta diabetes mellitus(9)(4), coincidiendo con el 54% de los pacientes de nuestra muestra. También un 30%

de pacientes presentan amenorrea mientras que nuestra muestra el 4.17% presentó alteraciones menstruales(9).

En cuanto al tratamiento, cada paciente de nuestra muestra recibe varios tratamientos en función de si existe control o no de la enfermedad (expresado en términos de normalización de IGF-1 y GH).

Como podemos ver, el 70.83% de los pacientes recibe cirugía, considerado el método de elección, donde la vía de acceso en el 88.24% de los casos fue la transesfenoidal por tratarse de macroadenomas confinados a la silla turca y el 11.76% de los casos por vía transcraneal. Aunque solo se consigue controlar la enfermedad en el 11.76% de los casos, el 100% de los pacientes obtuvo una mejoría clínica de los síntomas por compresión del tumor (hemianopsia bitemporal y cefalea), coincidiendo con el 12.9% de los pacientes del estudio de Evran et al que controlaron valores de IGF-1 y GH tras cirugía (14) y a diferencia de los resultados encontrados por S. Fujio et al, donde de los 41 pacientes sometidos a cirugía exclusivamente, sí se encontraron diferencias significativas en cuanto a la reducción de IGF-1 pre y postoperatoriamente. También otros autores dicen que los resultados de la cirugía transesfenoidal logran la curación bioquímica en el 80% de los microadenomas y de los macroadenomas confinados a la silla turca (2).

Algunas de las consecuencias de la cirugía se vieron en determinados pacientes de nuestra muestra, donde uno presentó SIADH (5.9%) y otros dos pacientes panhipopituitarismo (11.76%); 5 pacientes presentaron restos quirúrgicos. Según indican algunos autores el SIADH es la insuficiencia hormonal más común encontrándose hasta en el 20% de los pacientes operados (2)(15)(4).

En cuanto a los análogos de somatostatina (lanreótido y octreótido), el 83.33% de los pacientes de la muestra los recibió, bien sea de primera elección por presentar contraindicación para la cirugía (como macroadenoma con invasión extraselar) o por falta de control tras tratamiento quirúrgico o tratamiento previo con cabergolina. De ellos, el 35% presentó control hormonal, coincidiendo con los resultados del estudio llevado a cabo por Evran et al, donde el 40% de los pacientes tratados con octreótido obtuvo control de la enfermedad(14). Entre



los efectos secundarios derivados de análogos de somatostatina destacan náuseas, heces acólicas, litiasis biliar e hiperuricemia(2) y así se mostró en los resultados de nuestros pacientes, donde el 10% de los pacientes tratados con análogos de somatostatina presentó cálculos biliares (2 pacientes), el 5% hiperuricemia (un caso), otro 5% náuseas y dispepsia.

El 65% restante que no respondió al tratamiento con análogos de somatostatina se sometió o bien a reintervención quirúrgica (8%, 2 pacientes), donde el 50% (1 paciente) se curó, o a tratamiento con antagonistas de GH (pegvisomant), donde el 100% tuvo normalización de los valores de GH e IGF-1. Según algunos autores, entre el 90 y 100% de los pacientes tratados con pegvisomant normalizan las concentraciones de IGF-1 y mejoran clínicamente de forma sustancial, tal y como se demuestra en nuestro estudio(16). Aunque, según Sheppard MC, se documentaron una serie de 8 casos tratados con pegvisomant que presentaron un crecimiento del tumor y esto es debido a que, debido al bloqueo en la formación de IGF-1, existe una retroalimentación negativa a nivel hipotalámico e hipofisario que resulta en un aumento de los niveles de GH endógena. Por tanto, ese aumento de GH endógena puede hacer que el tumor hipofisario prolifere. (17)

Un pequeño porcentaje de pacientes, 12.5% (3 pacientes) se trató con terapia combinada de cabergolina más lanreótido (agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina) donde el 33.33% respondió normalizando los valores de IGF-1 y GH (1 paciente), coincidiendo con los resultados del estudio llevado a cabo por Shao et al, donde refiere que la terapia combinada (análogos somatostatina mas cabergolina) produce un control bioquímico de la enfermedad en el 37% de los pacientes a los que se les administró, a diferencia de cabergolina en monoterapia(18). Los agonistas dopaminérgicos se usan cuando los pacientes prefieren medicación por vía oral (son los únicos disponibles por esta vía), como terapia combinada en pacientes con respuesta parcial a los análogos de somatostatina y en pacientes seleccionados después de cirugía (en los que persista GH IGF-1). De los tratados en nuestra muestra con cabergolina, un 33.33% (un caso) presentó hipotensión ortostática.

Por último, el tratamiento con radioterapia se aplicó a 3 pacientes (12.5%) y mejoró 33.33% (solo un paciente), coincidiendo con los resultados del estudio realizado por Evran et al (14), donde el 30% de los pacientes tratados con radioterapia controló bioquímicamente la enfermedad.

Otro de los aspectos importantes en la evolución de los pacientes con acromegalia es el impacto psicológico que les produce la enfermedad. De hecho, varios autores coinciden en que aquellos con enfermedad, tanto activa como controlada, presentan una mala calidad de vida (19)(20)(21)(22).

De nuestros pacientes, el 25% sufre depresión, similar al 18.5% de los pacientes de otras series(23). Todas son mujeres con una media de 63.16 años, sobrepeso/obesidad el 100% y comorbilidades asociadas como HTA el 100%, DM el 83.33%, dislipemia el 83.33% y neoplasias en el 50%. Coincidiendo con nuestros resultados, según Garduño, las mujeres y los de mayor número de comorbilidades tienen una peor calidad de vida (21) y, según Kreitschmann, a mayor IMC (índice de masa corporal) y edad también presentan peor calidad de vida.

En el momento del diagnóstico de los pacientes con depresión de nuestra muestra el 66.67% presentó cambios acros, el 83.33% cefalea, el 100% dolores articulares y el 66.67% síndrome del túnel carpiano y en cuanto a los valores de IGF-1 y GH estaban elevados pero no de manera excesiva, pues los valores estaban comprendidos entre 419 y 636, coincidiendo con los hallazgos de Crespo et al., Fujio et al., Badia X, Dorota que señalan que el dolor articular y los problemas musculoesqueléticos, dolor de cabeza, dolor neuropático son descritos en más del 90% de los pacientes con acromegalia, lo cual repercute en una peor calidad de vida (19)(20)(22)(24).

En cuanto al tratamiento recibido en los pacientes con depresión de nuestra muestra, el 50% fue intervenida quirúrgicamente sin obtener control de la enfermedad, por lo que precisó tratamiento médico crónico con análogos de somatostatina, donde el 83.33% controla su enfermedad. Según Vandeva, Crespo et al. y K. Yoshida la neurocirugía parece que asocia una mejor calidad de vida que el tratamiento médico debido a la necesidad de tener que

administrarse el tratamiento médico de forma crónica mediante inyecciones (19)(25)(26) y así se vio en nuestros hallazgos, ya que a pesar de conseguir una actividad controlada de la enfermedad con tratamiento médico, presentan depresión. Por otra parte, el 33.33% de nuestra muestra recibió radioterapia sin control de la enfermedad. Según Kreitschmann, Dorota et al, K. Yoshida la radioterapia incrementa el aislamiento social, conduce a una inactividad e incrementa la ansiedad y depresión (22)(25), a diferencia de T'Sjoen et al, que señala que la radioterapia no influye en la calidad de vida de los pacientes(27). Según Crespo et al, Wexler et al, Melmed et al y Kepicoglu et al, sí que existen diferencias en la calidad de vida entre los pacientes con control de enfermedad y los que no, mientras que, según nuestros hallazgos y coincidiendo con Shingo y Fujio, T'Sjoen, Garduño et al y Sardenella et al, los resultados en calidad de vida y bienestar no se relacionaron con los niveles de IGF-1 y GH post tratamiento, pues en nuestra serie la mayoría de los pacientes con depresión tiene control de la enfermedad por lo que se sugiere la presencia de otros factores aparte de IGF-1 que intervengan en el bienestar de los pacientes tales como alteraciones físicas, artropatía y otros factores indirectos como soporte o ayuda familiar, educación, personalidad (28).

Por último, tanto la enfermedad activa, el sexo femenino como el retraso en el diagnóstico favorecen la aparición de ansiedad y depresión con más facilidad. La dimensión más afectada es la imagen corporal, la apariencia. Además, los cambios físicos permanecen a pesar de tratamiento, lo que influye de manera negativa en su vida social, sexual e incomodidad con su propio cuerpo(19), de hecho, según Dorota, esta enfermedad puede contribuir al desarrollo de síntomas similares al estrés postraumático, alteraciones en la memoria, problemas de sueño, concentración y aislamiento social(22).

## **CONCLUSIÓN**

El estudio ha presentado varias limitaciones tanto en el número de pacientes de la muestra como en la recogida de datos por no disponer de la suficiente información en las historias clínicas pero, a pesar de ello, coincide con

los resultados de otras series excepto en la prevalencia por sexos, donde en nuestra serie las mujeres forman el 75% de los casos, de HTA, donde nuestra serie sitúa a los hipertensos en un 75% de los casos también y de dolores articulares que nuestra muestra sitúa en el 33.33%. Como dato a resaltar, la depresión ocurre en el 25% de los pacientes, el 100% mujeres con gran número de comorbilidades.

Es importante evitar un retraso en el diagnóstico, puesto que un tratamiento precoz que consiga controlar bioquímicamente la enfermedad disminuirá la morbimortalidad asociada, aumentando así la esperanza de vida. Aun así, los cambios físicos ya instaurados no se modifican, los problemas musculoesqueléticos o el dolor persisten y la necesidad de tratamiento crónico en la mayoría de los pacientes contribuye a que la calidad de vida no mejore a pesar del control de la enfermedad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Rúa C, Latorre G, Campuzano G. Diagnóstico de acromegalia. Programa Educ Médica Continua Certificada Univ Antioquia. 2011;17:511–31.
2. Pereira Despaigne OL, Palay Despaigne MS, Rodríguez Cascaret A. Acromegalia: diagnóstico y tratamiento. Medisan. 2015;19(3):403–16.
3. Capatina C, Wass JAH. Acromegaly. J Endocrinol. 2015;226(2):T141–60.
4. Lima-Martínez MM, Zerpa J, Guerrero Y, Rivera J, Gómez-Pérez R. Manejo de pacientes con acromegalia: Guías Clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes. Rev Venez Endocrinol y Metab. 2013;11(1):39–48.
5. Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. Endocr Relat Cancer [Internet]. 2015 Jun;23(6):469–80.
6. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, Espinosa De Los Monteros AL, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(12):4438–46.

7. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* [Internet]. 2017;20(1):22–32.
8. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CMG, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448–57.
9. Betanzos RR, Gerardo E, Pérez D, Apolonia S, Montaña A, Sánchez V, et al. Artículo de revisión Acromegalia. *Acromegalia* [Internet]. 2009;25(6):468–80.
10. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* [Internet]. 2017;20(1):46–62.
11. Guo X, Gao L, Zhang S LY. Cardiovascular System Changes and Related Risk Factors in Acromegaly Patients: A Case-Control Study. *Int J Endocrinol*. 2015;2015.
12. Díaz ME, Miquet JG, Rossi SP, Irene PE, Sotelo AI, Frungieri MB, et al. GH administration patterns differently regulate epidermal growth factor signaling. *J Endocrinol*. 2014;221(2):317–23.
13. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly - Meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2).
14. Evran M, Sert M, Tetiker T. Clinical experiences and success rates of acromegaly treatment: the single center results of 62 patients. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:97.
15. Villabona C. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(1):18–21.
16. Compostela AS, Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Publ Gr* [Internet].
17. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2003 Apr;58(4):387–99.
18. Shao D, Lim T, Fleseriu @bullet Maria. The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly.
19. Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary* [Internet]. 2017;20(1):185–8.

20. Fujio S, Arimura H, Hirano H, Habu M, Bohara M, Moinuddin FM, et al. Changes in quality of life in patients with acromegaly after surgical remission &mdash; A prospective study using SF-36 questionnaire. *Endocr J* [Internet]. 2016;64(1):1–10.
21. Garduño-pérez ÁA, Zamarripa-escobedo R, Vergara-lópez A, Guillén-gonzález MÁ, Escudero-licona I. Artículo original Análisis de la calidad de vida en pacientes con acromegalia en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre , ISSSTE. 2011;19(3):97–101.
22. Szczesniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J. The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(1):167–72.
23. Kreitschmann-Andermahr I, Buchfelder M, Kleist B, Kohlmann J, Menzel C, Buslei R, et al. PREDICTORS OF QUALITY OF LIFE IN 165 PATIENTS WITH ACROMEGALY: RESULTS FROM A SINGLE-CENTER STUDY. *Endocr Pract* [Internet]. 2017 Jan;23(1):79–88.
24. Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2015 Feb 5;103(1):106–11.
25. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, et al. The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL. *Pituitary* [Internet]. 2015;18(6):876–83.
26. Vandeva S, Yaneva M, Natchev E, Elenkova A, Kalinov K, Zacharieva S. Disease control and treatment modalities have impact on quality of life in acromegaly evaluated by Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) Questionnaire. *Endocrine* [Internet]. 2015;49(3):774–82.
27. T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, Velkeniers B, Abs R. Health-related quality of life in acromegalic subjects: Data from AcroBel, the Belgian Registry on acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):411–7.
28. Sardella C, Lombardi M, Rossi G, Cosci C, Brogioni S, Scattina I, et al. Short- and long-term changes of quality of life in patients with acromegaly: Results from a prospective study. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2010 Jan 27;33(1):20–5.

# Evolución de los pacientes con acromegalia en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y revisión bibliográfica.

Autor: Raquel Rodríguez Vázquez  
Tutor: Dra. Aurelia Villar Bonet



## Introducción

La acromegalia es una enfermedad crónica y multisistémica con una importante morbilidad asociada y una gran repercusión psicológica.

Hoy en día supone un reto diagnóstico para los profesionales debido a su comienzo insidioso. Por tanto se requiere una alta sospecha y pericia profesional para así evitar el retraso en el diagnóstico.

## Objetivos

Analizar la evolución de los pacientes con acromegalia, concretamente:

- Analizar las distintas comorbilidades clínicas asociadas
- Analizar las distintas formas de tratamiento y su respuesta, tanto clínica como psicológica
- La repercusión psicológica y calidad de vida

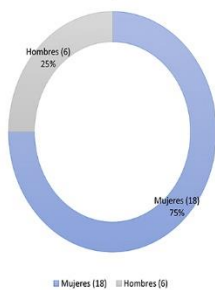
## Materiales y métodos

Se lleva a cabo un estudio observacional retrospectivo sobre un total de 24 pacientes con diagnóstico de acromegalia durante los últimos 20 años.

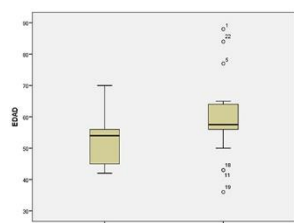
Para ello se estudian un total de 37 variables, haciendo especial hincapié en las comorbilidades asociadas, manifestaciones clínicas y bioquímicas al diagnóstico, tratamiento y respuesta al tratamiento y la esfera psicológica.

## Resultados

Distribución por sexos



Características Generales

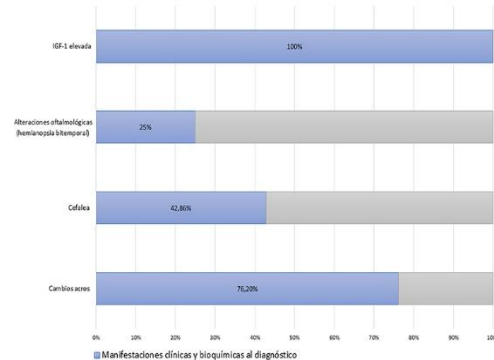


SEXO	PESO	ALTURA
HOMBRE	84.08±9	1.76±0.045
MUJER	80.84±23.88	1.60±0.065

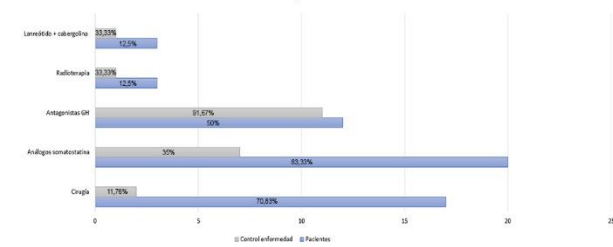
Comorbilidades distribuidas por sexos

	Hombre	Mujer	Total	p-valor
HTA	20.84%	54.16%	75%	1,000
DM	20.83%	33.33%	54.17%	0,166
Dislipemia	20.83%	41.67%	62.50%	0,351
Hipotiroidismo	0%	37.50%	37.50%	0,052
Bocio multinodular tóxico	0%	33.33%	33.33%	0,066
Pólipos intestinales	12.50%	25%	37.50%	0,635
Neoplasias <sup>1</sup>	0%	25%	25%	0,277
Depresión	0%	25%	25%	0,539
Dolores articulares	0%	33.33%	33.33%	0,066
Alt. cardíacas <sup>2</sup>	4.17%	33.33%	37.50%	0,351
Alt. respiratorias <sup>2</sup>	8.33%	25%	33.33%	1,000
Alt. hematológicas <sup>2</sup>	0%	20.83%	20.83%	0,280
Osteoporosis	4.17%	25%	29.17%	0,629
Sd. Túnel carpiano	0%	25%	25%	0,277
Neurofibromatosis	0%	4.17%	4.17%	1,000
Hiperparatiroidismo	0%	4.17%	4.17%	1,000
Varices	0%	4.17%	4.17%	0,555
SOP (sd ovario poliúístico)	0%	8.33%	8.33%	0,394
Alt. menstruales	0%	4.17%	4.17%	1,000
Pólipos cérvix	0%	4.17%	4.17%	0,555
Miomias	0%	12.5%	12.5%	0,546

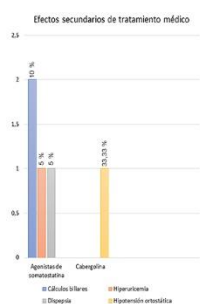
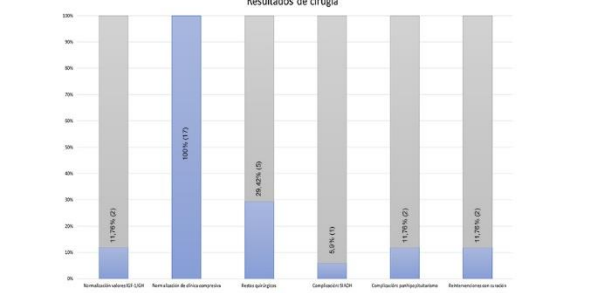
1. El 25% de los pacientes presenta neoplasias, el 100% mujeres; 4.17% tiroides, 4.17% cérvix, 4.17% colon, 4.17% mama y 8.33% ovario.  
2. Dentro de las alteraciones respiratorias nos referimos a apnea del sueño; de las alteraciones hematológicas anemia; dentro de las oftalmológicas hemianopsia bitemporal; y dentro de las alteraciones cardíacas hipertrofia de ventrículo izquierdo y arritmias.



Tratamientos recibidos y control de la enfermedad



Resultados de cirugía



DEPRESIÓN	
Total	25% (6)
Mujer	100% (6)
Edad	63.16
Cambios acros al diagnóstico	66.67% (4)
IGF-1/GH elevada al diagnóstico	100% comprendidos entre 419 y 636
Cefalea	83.33% (5)
Dolores articulares	100% (6)
Sd túnel carpiano	66.67% (4)
HTA, DM, DL	100% (6), 83.33% (5), 83.33% (5)
Neoplasias	50% (3)
Sobrepeso u Obesidad	100%* (una de mas de 128 kg)
Cirugía	50% (3) sin control de enfermedad
Análogos somatostatina	100% con control de enfermedad el 83.33%
Radioterapia	33.33% (2)

El estudio ha presentado varias limitaciones tanto en el número de pacientes de la muestra como en la recogida de datos por no disponer de la suficiente información en las historias clínicas, tal es así que el valor p no es estadísticamente significativo, pero, a pesar de ello, coincide con los resultados de otras series excepto en la prevalencia por sexos, presencia de HTA y dolores articulares, donde en nuestra serie las mujeres forman el 75%, el 75% son hipertensos y el 33.33% presenta dolores articulares.

Como datos a resaltar, según los datos calculados, concluimos que la presencia de pólipos intestinales no incrementa el riesgo de cáncer de colon  $p=1$  y  $OR = 0.79$  IC 95% (0, 11; 5.49) y la depresión ocurre en el 25% de los pacientes, el 100% mujeres con gran número de comorbilidades.

## Conclusiones

Es importante evitar un retraso en el diagnóstico, puesto que un tratamiento precoz que consiga controlar bioquímicamente la enfermedad disminuirá la morbimortalidad asociada, aumentando así la esperanza de vida. Aun así, los cambios físicos ya instaurados no se modifican, los problemas musculoesqueléticos o el dolor persisten y la necesidad de tratamiento crónico en la mayoría de los pacientes contribuye a que la calidad de vida no mejore a pesar del control de la enfermedad.