

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA Y SEVERIDAD DE NEUROPATÍA
DEL MEDIANO Y VARIABLES CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y DE IMAGEN
EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ACROMEGALIA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO ENTRE 2016-2019**

**AUTOR: DIEGO FERNANDO PAREDES VINUEZA
DIRECTOR: DR. JORGE LUIS SALAZAR VEGA
DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS
MONTEROS**

QUITO, 2021

DEDICATORIA

A mi madre, siempre a mi madre, todo en esta vida por ella y para ella, por ser el pilar fundamental de mi vida entera.

Diego Paredes Vinueza

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios, siempre sus planes han sido perfectos, ha trazado caminos que, aunque a veces son difíciles siempre han tenido su razón de ser. Desde el pregrado me ha llevado de su mano y ahora en el posgrado nunca me abandonó. Solo espero llegar a ser más para servir mejor.

A mi madre, que me ha enseñado el valor del esfuerzo, de la paciencia y la perseverancia. Ha sido siempre mi ejemplo de vida a seguir y estoy orgulloso de tenerla.

Al Dr. Jorge Salazar, Dra. María Eugenia Gómez y Dra. Socorro Gómez, porque son ejemplo de que la enseñanza médica es una verdadera vocación.

LISTA DE ABREVIATURAS

GH: Hormona de Crecimiento

IGF-1: Factor de crecimiento similar a insulina tipo 1

STC: Síndrome del túnel carpiano

PRL: Prolactina

ACTH: Corticotropina

TSH: Hormona estimulante de la tiroides

T4L: Tiroxina libre

GHRH: Hormona liberadora de hormona de crecimiento

G α : Proteína G alfa

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

AIP: Aryl hydrocarbon receptor interacting protein

NEM 1: Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1

OR: Odds ratio

ug/L: Microgramos por litro

CPM: Casos por millón

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
LISTA DE ABREVIATURAS	IV
ÍNDICE DE CONTENIDOS	V
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
CAPÍTULO I	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II	4
2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
2.1.1 Acromegalia	4
2.1.1.1 Historia de la Acromegalia	4
2.1.1.2 Definición de Acromegalia.	5
2.1.1.3 Epidemiología de la Acromegalia.	5
2.1.1.4 Etiopatogenia y Fisiopatología de Acromegalia.	7
2.1.1.4.1 Acromegalia Hipofisaria.	7
2.1.1.4.2 Acromegalia Extrahipofisaria	9
2.1.1.5 Características clínicas de la Acromegalia	10
2.1.1.6 Diagnóstico de Acromegalia.	13
2.1.2 Síndrome de Túnel Carpiano	15
2.1.2.1 Definición de Síndrome de Túnel Carpiano	15
2.1.2.2 Epidemiología.	15
2.1.2.3 Causas y factores de riesgo.	16
2.2.1.4 Características clínicas.	16

2.2.1.5 Diagnóstico de Síndrome de Túnel Carpiano	17
2.2.1.6 Tratamiento del Síndrome de Túnel Carpiano	20
2.1.3 Síndrome de Túnel Carpiano y Acromegalia	21
2.1.3.1 Importancia del STC en el diagnóstico de Acromegalia y su fisiopatología.....	21
2.1.3.2 Prevalencia y asociación entre STC y Acromegalia	21
2.1.3.3 Influencia del STC en la calidad de vida y su tratamiento en Acromegalia.	22
CAPÍTULO III.....	23
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
3.1.1 Problema de Investigación.....	23
3.1.2 Pregunta de Investigación.....	23
3.1.3 Objetivos del Proyecto.....	23
3.1.3.1 Objetivo general.....	23
3.1.3.2 Objetivos específicos	24
3.1.4 Metodología.....	24
3.1.4.1 Operacionalización de Variables.....	24
3.1.4.2 Población.....	30
3.1.4.3 Muestra.....	31
3.1.4.4 Tipo de muestreo.....	32
3.1.4.5 Tipo de estudio.....	32
3.1.4.6 Criterios de selección.....	32
3.1.4.6.1 Criterios de inclusión.....	32
3.1.4.6.2 Criterios de exclusión.....	32
3.1.4.7 Procedimiento de recolección de muestra.....	33
3.1.5 Análisis Estadístico.....	33

3.1.5.1 Análisis univariado.....	33
3.1.5.2 Análisis bivariado.....	33
3.1.5.3 Análisis multivariado.	33
CAPÍTULO IV	34
4.1 RESULTADOS	34
4.1.1 Variables demográficas: edad, sexo, etnia, procedencia y ocupación	34
4.1.2 Variables clínicas	35
4.1.3 Variables de síndrome de túnel carpiano	37
4.1.4 Variables bioquímicas y de otras endocrinopatías analizadas	38
4.1.5 Variable de imagen	39
4.1.6 Asociación entre la presencia de síndrome de túnel carpiano y variables clínicas, bioquímicas y de imagen.	39
4.1.7 Asociación entre la severidad de síndrome de túnel carpiano y variables clínicas, bioquímicas y de imagen	42
CAPÍTULO V	45
5.1 DISCUSIÓN	45
CAPÍTULO VI	50
6.1 CONCLUSIONES	50
6.2 RECOMENDACIONES	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS	63
ANEXO 1. Formulario de recolección de Datos – Acromegalia	63
ANEXO 2. Cuestionario de sintomatología de STC	64
ANEXO 3. Fotografías	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efectos somático-sistémicos de acromegalia	10
Tabla 2. Valor diagnóstico de los signos físicos de STC	17
Tabla 3. Grados de Padua de severidad del STC	19
Tabla 4. Operacionalización de Variables.....	24
Tabla 5. Variables demográficas.....	34
Tabla 6. Años de retraso en el diagnóstico.....	35
Tabla 7. Signos y síntomas al inicio de la enfermedad	36
Tabla 8. Síntomas de STC.....	38
Tabla 9. Categoría de IGF-1 según N veces sobre lo normal	38
Tabla 10. Prevalencia de otras endocrinopatías	39
Tabla 11. Asociación de sexo, edad y ocupación con presencia de STC.....	40
Tabla 12. Asociación de años de retraso, nivel de GH e IGF1 con presencia de STC	41
Tabla 13. Asociación del adenoma hipofisario con presencia de STC	41
Tabla 14. Asociación de sexo, edad y ocupación con nivel de severidad de STC....	42
Tabla 15. Asociación de años de retraso, nivel de GH e IGF1 con nivel de severidad de STC	43
Tabla 16. Asociación del adenoma hipofisario con presencia de STC	44
Tabla 17. Análisis multivariado entre la severidad del STC y variables clínicas, bioquímicas y de imagen.....	44
Tabla 18. Comparación de Prevalencias de STC en pacientes con acromegalia	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principales registros de acromegalia de diferentes países	6
Figura 2. Etiopatogenia de la acromegalia.....	8
Figura 3. Características clínicas de los pacientes con acromegalia.....	12
Figura 4. Anatomía del túnel carpiano.....	15
Figura 5. Estudio de electroconducción nerviosa	18
Figura 6. Cálculo de tamaño muestral	31
Figura 7. Variable ocupación	35
Figura 8. Índice de masa corporal.....	36
Figura 9. STC por electroconducción	37
Figura 10. Severidad del STC por electroconducción	37
Figura 11. Adenoma Hipofisario	39

RESUMEN

Estudio descriptivo de corte transversal, diseñado con el objetivo de analizar la prevalencia y severidad de síndrome de túnel carpiano además de su asociación con variables clínicas, bioquímicas y de imagen en una cohorte de pacientes con acromegalia del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. La obtención de datos se realizó con la revisión de historias clínicas y el registro en una hoja de recolección de datos con el análisis posterior en el sistema SPSS. De los 71 pacientes registrados con acromegalia, cumplieron con los criterios de inclusión 68. Dentro de los resultados, 97,8% presentó STC evidenciado por electroconducción. De ellos, 43 (63,1%) mostraron un compromiso moderado, seguido de 17 casos severos (25%) y 6 leves (8,8%). El nivel de GH en suero, los años de retraso en el diagnóstico y el tamaño del adenoma se relacionaron con la presencia y severidad del STC (p menor a 0,05). En el análisis multivariado, el grado severo tuvo una asociación significativa con dichas variables en comparación con el grado moderado y leve.

Palabras clave: Acromegalia, síndrome de túnel carpiano, adenoma, GH, años de retraso.

ABSTRACT

This is a descriptive cross-sectional study designed with the aim of analyzing the prevalence and severity of carpal tunnel syndrome in addition to its association with clinical, biochemical and imaging variables in a cohort of patients with acromegaly at Eugenio Espejo Hospital. Data collection was performed by reviewing medical records and recording in a data collection sheet with subsequent analysis in SPSS system. Of the 71 patients registered with acromegaly, 68 met the inclusion criteria. Among the results, 97.8% presented CTS evidenced by electroconduction. Of these, 43 (63.1%) showed moderate involvement, followed by 17 severe cases (25%) and 6 mild cases (8.8%). The level of GH in serum, the years of delay in diagnosis, and the size of the adenoma were related to the presence and severity of CTS (p less than 0.05). The multivariate analysis showed that severe grade had a significant association with these variables compared with moderate and mild grade.

Key words: Acromegaly, carpal tunnel syndrome (CTS), adenoma, GH, years of delay.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad crónica, progresiva y con impacto sistémico, debida a la hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) en su mayoría causada por adenomas hipofisarios o, en forma infrecuente, por trastornos extrahipofisarios. La prevalencia de esta enfermedad en promedio es de 40 casos por millón de habitantes, con una incidencia que rodea los 3 casos por año y ligero predominio por el sexo femenino (Chanson, Salenave, Kamenicky, Cazabat, & Young, 2009).

Esta enfermedad al ser de evolución lenta puede llevar años sin diagnosticarse. Sin embargo, estudios epidemiológicos actuales muestran una reducción en el retraso del diagnóstico, con una media menor o igual a 5 años, pero si se han reportado intervalos que superan los 25 años, esto es importante porque puede influenciar en el pronóstico (Colao et al., 2019).

Los altos niveles de GH y del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) son responsables de las manifestaciones clínicas y del incremento de la morbimortalidad que conlleva a múltiples complicaciones, dentro de las cuales las más prevalentes son cardiovasculares, respiratorias, metabólicas y musculoesqueléticas. Entre estas últimas, destaca la neuropatía del mediano o síndrome de túnel carpiano (STC), afección que se considera en las guías clínicas como patología asociada a acromegalia (Katznelson et al., 2014).

El STC es una de las neuropatías más comunes del miembro superior, que afecta aproximadamente a 3% de la población general, con predominio más en mujeres que hombres y en edades avanzadas. Típicamente se ha considerado como enfermedad ocupacional en trabajos que incluyen demasiado esfuerzo manual o repetitivo. Pero hay otros factores de riesgo como diabetes, hipotiroidismo y artropatías de diferentes etiologías que pueden desencadenarlo (Wiperman & Goerl, 2016).

Actualmente, en las series de pacientes con acromegalia de diferentes países, se describe al STC con una prevalencia que bordea el 20-30% y, por tanto, se lo incluyó dentro de un score para la evaluación inicial de esta enfermedad, por su asociación significativa con un Odds ratio (OR) de 3,4, pero no se lo ha estudiado en relación con otras variables (Maione & Chanson, 2019) (Prencipe et al., 2016).

En la patogenia del STC asociado a acromegalia se ha dilucidado que se debe al incremento del volumen de los tendones de la muñeca, con la consiguiente compresión del nervio mediano. Esto lleva a sintomatología como dolor y parestesias, que mejoran en la mayoría de veces con el control de la enfermedad, aunque puede ser irreversible (Giustina et al., 2020). Por ello, manifestaciones neuromusculares y osteoarticulares como esta pueden deteriorar la calidad de vida y capacidad laboral de quienes las padecen (Miller, Doll, David, & Wass, 2008).

Así mismo, un estudio demostró que los pacientes con acromegalia tienen una incidencia 6 veces mayor de cirugía de STC antes del diagnóstico de la enfermedad y corrobora, por tanto, que esta neuropatía se debe tomar en cuenta para tamizaje de acromegalia, lo que ayudaría a reducir los años de retraso en el tratamiento y mejorar las demás comorbilidades (Vouzouneraki et al., 2020) . Sin embargo, no describe la relación de este daño del nervio mediano con otras variables bioquímicas o del origen de la acromegalia como el tumor hipofisario.

En nuestro medio tampoco hay estudios que describan de manera amplia todas las características clínicas de la acromegalia, ni que precisen las complicaciones osteoarticulares como el STC y esto es necesario para cumplir con uno de los objetivos del tratamiento que es el adecuado manejo de las comorbilidades, el mismo que debe ser a tiempo y con los mejores tratamientos posibles, para evitar prematura mortalidad o deterioro de la calidad de vida.

El presente trabajo de titulación se realizó en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, centro de tercer nivel y de referencia nacional para enfermedades de alta complejidad. El principal objetivo fue describir la prevalencia y nivel de severidad de STC en una cohorte de pacientes diagnosticados con acromegalia y el

comportamiento de esta patología en relación a parámetros clínicos (edad, sexo, retraso del diagnóstico, etc.), bioquímicos (alteración de glucemia, IGF-1, GH) y de neuroimagen (tamaño tumoral).

La organización del trabajo consta en primer lugar de la introducción con una descripción general del tema. En el segundo capítulo se describe la historia de la acromegalia, la etiopatogenia y fisiopatología para así, entender la sintomatología en conjunto con las complicaciones de los diferentes órganos y sistemas. También se aborda el síndrome del túnel carpiano como entidad individual y su asociación con la acromegalia a partir de estudios de prevalencia de otros países.

El tercer capítulo detalla la metodología utilizada en la investigación. Se describen las diferentes variables a evaluarse, con la definición y los indicadores. Además, se explica los métodos utilizados para el análisis uni, bi y multivariado junto con las herramientas estadísticas.

El cuarto capítulo describe los resultados obtenidos de acuerdo al análisis en el sistema SPSS. Los datos descriptivos, se expresan en gráficos y tablas con frecuencias absolutas y relativas. Las medidas de asociación se utilizaron de acuerdo a los tipos de variables cruzadas, sean cualitativas o cuantitativas y el valor de significancia fue una p menor a 0,05.

En el quinto capítulo se discute los resultados de esta investigación con otros estudios internacionales, haciendo énfasis en las asociaciones significativas entre el STC y otras variables.

El sexto capítulo describe las conclusiones y recomendaciones, de acuerdo a cada objetivo planteado al inicio del presente trabajo. Finalmente, se encuentran las referencias bibliográficas redactadas bajo normas APA, los anexos con el modelo de hoja de recolección de datos y la encuesta realizada a los pacientes sobre sintomatología de STC.

CAPÍTULO II

2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1.1 Acromegalia

2.1.1.1 Historia de la Acromegalia.

La literatura médica sobre acromegalia se remonta al siglo XIX donde inician varios hitos relacionados con la enfermedad, primero con descripciones clínicas, luego con la identificación de su causa y su posible tratamiento. Los médicos al inicio la nombraban como gran escrófula, prosopo-ectasia (que significa ensanchamiento de la cara) o macrosomía. Alrededor de 20 profesionales realizaron publicaciones en esa época, describiendo pacientes con las características clínicas, que luego fueron identificados como casos de acromegalia (De Herder, 2016).

En 1886, Pierre Marie, neurólogo francés utiliza por primera vez el término acromegalia que significa hipertrofia de extremidades y la describe como una condición caracterizada por aumento de tamaño de las manos, pies y rostro. Explicó que las extremidades se hinchan durante el curso de la enfermedad, siendo su rasgo más característico. Acentuó que es diferente del mixedema, la enfermedad de Paget o la leontiasis ósea de Virchow (Marrie P, 1886 como se citó en Herder, 2009).

Posteriormente y con ayuda de sus colaboradores, lograron asociar la enfermedad con un tumor hipofisario. Incluso en los casos que describieron ya mencionaban alteraciones menstruales y diabetes mellitus. Sin embargo, no se dilucidaba aún si la glándula era hipo o hiperfuncionante (De Herder, 2016). Pero otro hito se cumple en 1900, donde el patólogo alemán Carl Benda pudo determinar, comparando hipófisis normales con patológicas, que en la acromegalia había crecimiento de células eosinofílicas asumiendo la característica de hiperfuncionantes (Benda 1900 como se citó en De Herder, 2016).

Todo esto inauguró la investigación de los cirujanos, quienes realizaron procedimientos terapéuticos, en un inicio transcraneales y luego transesfenoidales. Uno de los pioneros fue Harvey Cushing en 1909, demostrando la remisión clínica de los

signos de acromegalia después de la resección de los adenomas hipofisarios (Cushing 1909 como se citó en Herder, 2009). Otros científicos como Evans y Long en 1921, demostraron una relación entre un factor hipofisario y el crecimiento somático, al inyectarles extractos de adenohipófisis a ratas provocando gigantismo (Evans & Long 1921 como se citó en De Herder, 2016).

Finalmente, en el siglo XX, se avanza en el diagnóstico bioquímico de la enfermedad donde toman papel los endocrinólogos, primero en 1945 con el descubrimiento de la hormona de crecimiento (GH) y luego en 1979 con el hallazgo del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) que era llamado somatomedina C, los mismos que estaban elevados en personas con acromegalia. Posteriormente, se aisló también somatostatina, la hormona capaz de inhibir a la GH de la que se desprendieron los actuales tratamientos farmacológicos (De Herder, 2016).

La acromegalia, por tanto, se convirtió en una de las primeras enfermedades endocrinológicas en ser reconocida, primero por la clínica, luego por resultados de histología producto de cirugías experimentales y finalmente por análisis bioquímicos al cuantificar hormonas en sangre.

2.1.1.2 Definición de Acromegalia.

Es una enfermedad crónica, progresiva, debida a la persistente hipersecreción de GH, que en la mayor parte de casos se debe a un adenoma hipofisario y la circulación excesiva de IGF-1 que genera daños en varios órganos. De no ser tratada provoca complicaciones sistémicas propiciando una alta morbilidad y prematura mortalidad (Colao et al., 2019).

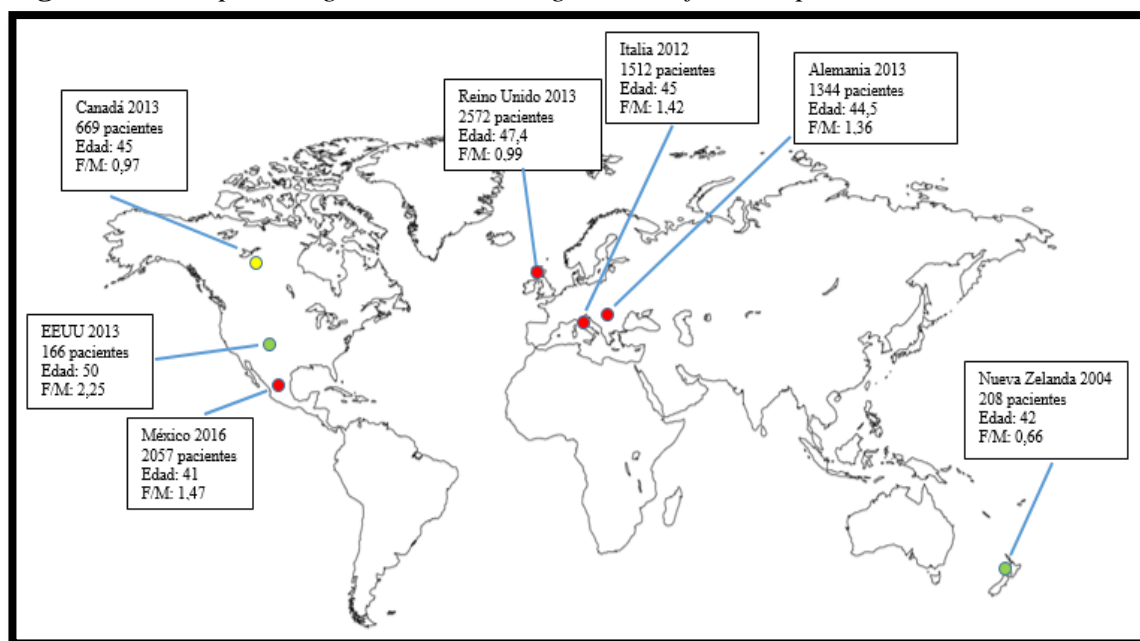
2.1.1.3 Epidemiología de la Acromegalia.

La acromegalia tiene una prevalencia e incidencia baja. Varios estudios en diferentes países han llevado a cabo una evaluación integral de los pacientes acromegálicos y presentan características demográficas homogéneas (Maione & Chanson, 2019).

La prevalencia estimada de la enfermedad es de 36 a 60 casos por 1 000 000 de habitantes, con tres o cuatro casos nuevos por año (Capatina & Wass, 2015). Además, es diagnosticada entre la cuarta o quinta década de vida con una media de edad de 45 años y afecta ligeramente más a las mujeres en una proporción de 1:1,2 siendo la edad al diagnóstico mayor también en las mujeres que en los hombres (Maione & Chanson, 2019).

En cuanto a la distribución mundial (Fig.1), se menciona que la mayor parte de casos se concentra en Europa, sin embargo, hay que tomar en cuenta que el registro de estos pacientes ha sido mejor desarrollado en esa región. Así, por ejemplo, contamos con el registro de Bélgica en el que la prevalencia varía entre 21 a 61 casos por millón de habitantes (CPM) (Bex et al., 2007) y el de Islandia que analizó un período comprendido entre 1955 al 2013 encontrando una prevalencia de 121 CPM (Hoskuldottir, Fjalldal, & Sigurjonsdottir, 2015). Además, ambos países comparten la media de edad al diagnóstico en la cuarta década.

Figura 1. Principales registros de acromegalia de diferentes países



Edad: media de cada registro. F/M: Relación entre el sexo femenino y masculino

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

España reportó una prevalencia general de 36 casos por millón de habitantes, también con predominio de mujeres en un 60,8%, una media de edad de 45 años y 5

años de retraso en el diagnóstico en promedio (Mestrón et al., 2004). Italia y Alemania coinciden en casi todos los datos pero con un retraso en el diagnóstico de hasta 6 años (Arosio et al., 2012). Por otro lado, en Latinoamérica, el registro mexicano de acromegalia contiene 2 057 pacientes (49% hombres), lo que significó una prevalencia de 18 CPM (Portocarrero-Ortiz et al., 2016).

Finalmente, nuestro país cuenta con datos no publicados del estudio CARA-E (Caracterización Acromegalia Ecuador), el cual incluye datos de 6 centros hospitalarios de especialidad a nivel nacional, en él se registran 142 casos, 52,1% son mujeres con una edad al diagnóstico de 49 años. Las comorbilidades más prevalentes fueron obesidad (30,52%), hipertensión arterial (37,7%) y diabetes (31,3%) (Solis et al., 2020).

2.1.1.4 Etiopatogenia y Fisiopatología de Acromegalia.

La acromegalia puede ser hipofisaria cuando se debe a adenomas pituitarios secretores de GH o, en casos muy aislados por trastornos extrahipofisarios donde toma el nombre de acromegalia ectópica (Capatina & Wass, 2015) (Fig 2). Como se demuestra en el mismo registro español, de todos los casos analizados 70% fueron macroadenomas (más de 10 mm de diámetro) y 26% fueron microadenomas (menos de 10 mm) con solo 0,6% acromegalia ectópica (Mestrón et al., 2004). Sin embargo, y con independencia de su causa, la enfermedad se caracteriza por concentraciones altas de GH e IGF-1, con los consiguientes signos y síntomas de hipersomatotropismo (Colao et al., 2019).

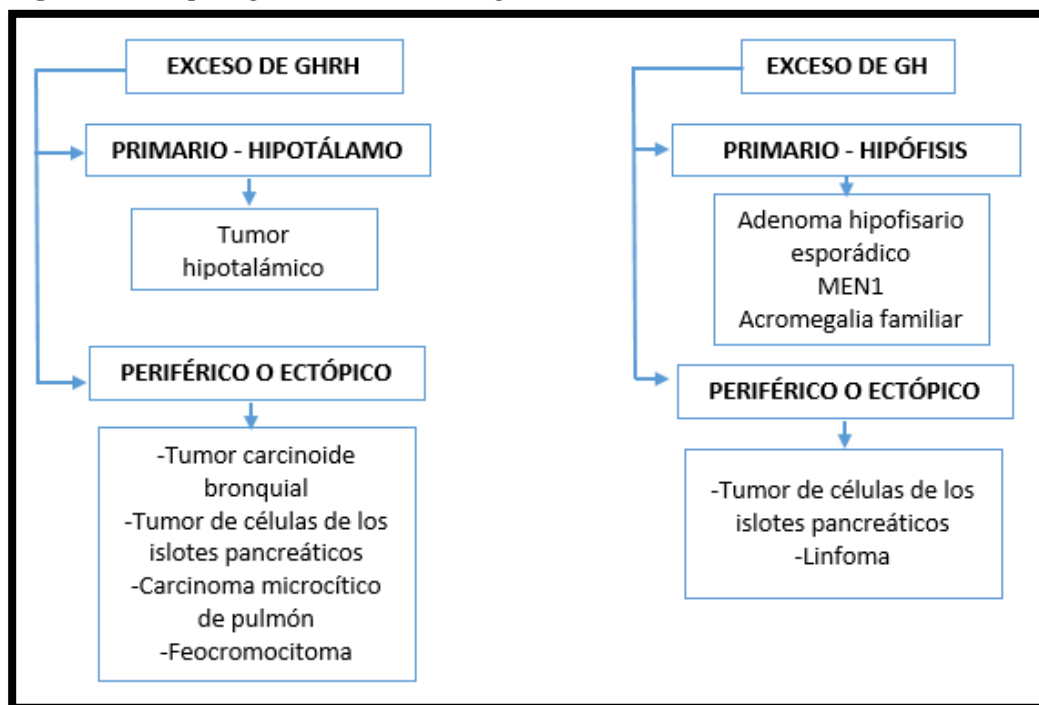
2.1.1.4.1 Acromegalia Hipofisaria.

La gran mayoría de las personas con acromegalia tienen un adenoma hipofisario. Según la histopatología analizada, hay adenomas que son secretores puros de GH (60%-80%) y los mixtos. Los primeros son de crecimiento lento o rápido según la distribución de los gránulos de GH citoplasmáticos sea densa o escasa. Los adenomas “densamente granulados” tienen evolución gradual y se observan en adultos de mediana edad, mientras aquellos “escasamente granulados” afectan a personas más

jóvenes, con crecimiento agresivo y enfermedad clínicamente manifiesta (Cuevas-Ramos et al., 2015).

Los adenomas mixtos, por otro lado, son una combinación inusual. Un 25% de ellos, se componen tanto de células secretoras de GH como de prolactina (PRL). Se desarrollan con rapidez, son invasivos y tienen características predominantes de hiperprolactinemia. Otros, mucho más raros, también pueden expresar corticotropina (ACTH) y hormona estimuladora de tiroides (TSH), por lo que tienen características propias de acromegalia, pero también de enfermedad de Cushing o hipertiroidismo (Chanson et al., 2009).

Figura 2. Etiopatogenia de la acromegalia



Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

En la patogenia de los tumores hipofisarios hay factores asociados tanto del hipotálamo como de la misma hipófisis (Fig 2). La secreción o acción alterada de la GHRH (hormona liberadora de hormona de crecimiento) desde el hipotálamo provoca hiperplasia somatotropa en la adenohipófisis y acromegalia. Las causas posibles de esta alteración serían un tumor neuroendócrino del hipotálamo y tumores periféricos productores de GHRH (ver más adelante) (Melmed & Kleinberg, 2017).

Por otro lado, la acción alterada de la propia de GHRH endógena, sin hipersecreción, fue sugerida cuando en un estudio realizado en pacientes con acromegalia hipofisaria, se les administró un antagonista para esta hormona liberadora y la GH se redujo significativamente (Dimaraki et al., 2006).

Dentro de la hipófisis, existe la teoría de la función celular somatotropa alterada dada por mutaciones. Una de ellas es en la proteína G alfa ($G\alpha$), identificada en un conjunto de adenomas hipofisarios que producen concentraciones elevadas de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) intracelular e hipersecreción de GH (Landis et al., 1990). También, cuando existen 2 o más casos en la familia se habla de adenomas hipofisarios familiares aislados y estos se deben a mutaciones en el gen AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein) que justifica hasta el 15% de casos (Fajardomontañana et al., 2009).

En último lugar por prevalencia, los adenomas hipofisarios secretores de GH también forman parte de la neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (NEM1) un síndrome autosómico dominante, que comprende además tumores paratiroides y gastro-enteropancreáticos (Trouillas et al., 2008).

Entonces, como se evidencia, la expansión clonal somatotropa parece multifactorial. En ocasiones es necesario un oncogén activado para el inicio de la patogénesis, pero la proliferación del tumor requiere la estimulación de GHRH y de otros factores de crecimiento. Por tanto, la mutación puede no ser suficiente sin señalización de otros factores (Melmed & Kleinberg, 2017).

2.1.1.4.2 Acromegalia Extrahipofisaria.

Dentro de la patogenia extrahipofisaria está la hipersecreción de GHRH por tumores hipotalámicos (gangliocitoma, hamartoma, glioma) (Sano, Asa, & Kovacs, 1988) o ectópica dada principalmente por tumores carcinoides bronquiales, no obstante, la acromegalia en estos pacientes es inhabitual (Verrua et al., 2010). Otros tumores de células pancreáticas, cánceres microcíticos de pulmón, adenomas suprarrenales, feocromocitomas, cánceres medulares de tiroides, endometriales y de

mama expresan GHRH y son también potenciales causas de acromegalia (Melmed & Kleinberg, 2017).

Por otro lado, el exceso de GH ectópico puede ser por adenoma hipofisario que se ha desarrollado a partir de residuos embrionarios en el seno esfenoidal, el hueso temporal petroso o la cavidad nasofaríngea. Y, en las causas periféricas destaca el tumor de células de los islotes pancreáticos intramesentéricos y linfoma no hodgkiniano (Chanson et al., 2009) (Ben-Shlomo & Melmed, 2008) (Fig 2).

2.1.1.5 Características clínicas de la Acromegalia.

Las manifestaciones clínicas son variadas, pero se pueden dividir en efectos tumorales locales y efectos somáticos sistémicos (Tabla 1) (Fig.3). Dentro de los primeros, se encuentran defectos de campo visual, parálisis de los nervios craneales, hidrocefalia, cefalea e hipopituitarismo (Melmed & Kleinberg, 2017).

Tabla 1. *Efectos somático-sistémicos de acromegalia*

Órgano o sistema	Efecto
Musculoesquelético	Crecimiento de manos y pies Prognatismo, hipertrofia de lengua Malaoclusión madibular Artralgias y artritis Síndrome del túnel carpiano Miopatía proximal
Piel	Acrocordones Seborrea Hiperhidrosis
Cardiovascular	Hipertensión arterial Dislipidemia Miocardiopatía Hipertrofia ventricular izquierda
Respiratorio	Apnea obstructiva del sueño
Endocrino-metabólico	Hiperparatiroidismo Osteopenia-osteoporosis Tolerancia a la glucosa alterada Diabetes mellitus Galactorrea

	Bocio
Reproductivo	Anormalidades menstruales Infertilidad Líbido reducida Disfunción eréctil Ginecomastia, hipertrofia prostática
Gastrointestinal	Pólipos colónicos Hepatomegalia

Elaborado por: Paredes - Vinuesa D. (2020)

Modificado de: (Melmed & Kleinberg, 2017)

En el último consenso de atención en acromegalia 2019 se detallan las complicaciones más frecuentes: cardiovasculares, endocrino-metabólicas, musculoesqueléticas y neoplásicas (Giustina et al., 2020). Dentro de lo cardiovascular, la hipertensión arterial es el mayor contribuyente a la mortalidad en acromegalia, la prevalencia va del 30 al 70% en algunas series (Gadelha, Kasuki, Lim, & Fleseriu, 2018). A esto se añade cardiomiopatía con hipertrofia de ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la cardiopatía isquémica no se ha incrementado con esta enfermedad per se (Lombardi, Galdiero, Auriemma, Pivonello, & Colao, 2006).

Añadido a lo anterior cabe destacar que el síndrome de apnea obstructiva del sueño se encuentra presente en alrededor en un 80%, lo que empeora el riesgo cardiovascular y en cuanto a la dislipidemia no hay diferencia con la población general, pero si está presente debe ser tratada (Giustina et al., 2020).

Por la parte endocrino-metabólica el exceso de GH desarrolla resistencia a la insulina lo que predispone a diabetes mellitus. Esta enfermedad aparece en un 30 a 50%, aumentando el riesgo cardiovascular y las propias complicaciones derivadas de la hiperglucemia sostenida (Hannon, Thompson, & Sherlock, 2017). Además, desarrollan hipopituitarismo con hipotiroidismo central e hipogonadismo. Este último compromete la fertilidad y la función sexual, es detectado en aproximadamente el 50% de los pacientes y resulta del efecto de masa del tumor con hiperprolactinemia

concomitante que genera galactorrea en el caso de las mujeres (Grynberg, Salenave, Young, & Chanson, 2010).

En cuanto a las neoplasias, la incidencia de cáncer de colon y de tiroides están incrementados en acromegalia (Dal et al., 2018). El exceso de GH e IGF-1 han sido asociados con cambios en el epitelio del colon y poliposis (Chesnokova et al., 2019, 2016). Sin embargo, la mortalidad por cáncer en estos pacientes es similar a la población general (Ritvonen et al., 2016).

Figura 3. Características clínicas de los pacientes con acromegalia



Pacientes atendidos en el Hospital Eugenio Espejo. A) Hipertrofia de manos y nariz. B) Prognatismo y separación dental. C) Mala oclusión mandibular y macroglosia. D) hipertrofia de manos y ginecomastia.

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

En la parte musculoesquelética, el aumento del volumen óseo provoca rasgos faciales toscos y deformaciones que en su conjunto se denominan síndrome dismórfico. Estas deformaciones comprenden manos y pies anchos, desarrollo mandibular excesivo con prognatismo, mala oclusión mandibular, separación de dientes (diastema), nariz grande y macroglosia (Chanson et al., 2009) (Fig.3).

La artropatía es el síntoma que produce mayor deterioro en la calidad de vida del paciente con acromegalia.(Claessen et al., 2014). Se debe a la hipertrofia del cartílago y la formación de osteofitos que reducen el espacio articular afectando así a cualquier articulación especialmente las grandes como rodillas (Wassenaar et al., 2009). Lo mismo ocurre en las vértebras, hay deformación con cifosis dorsal que lleva a fracturas vertebrales de frecuencia creciente (60%) (Claessen et al., 2013).

No obstante, la parte nerviosa, muy estrechamente relacionada con la afectación musculoesquelética, también destaca. El edema sinovial causa hiperplasia de los ligamentos y tendones de la muñeca que contribuye a compresión de los nervios. La hipertrofia neural y la inflamación del tejido de la muñeca inducen a síndrome del túnel carpiano, las áreas de corte transversal de los nervios mediano y cubital están incrementadas y la conducción nerviosa es anómala (Tagliafico et al., 2008).

2.1.1.6 Diagnóstico de Acromegalia.

El diagnóstico de acromegalia se realiza reuniendo las características clínicas antes mencionadas y con pruebas bioquímicas confirmatorias. Por ello, en la Guía de la Sociedad de Endocrinología se recomienda la medición de IGF-1 en pacientes con típicas manifestaciones clínicas de acromegalia, especialmente, en los que presentan cambios acrales o faciales. Además, sugiere también la medición en aquellos que sin tener las manifestaciones típicas presentan condiciones asociadas como síndrome de apnea obstructiva del sueño, diabetes mellitus tipo 2, artritis, síndrome del túnel carpiano, hiperhidrosis e hipertensión (Katznelson et al., 2014).

La medida de IGF-1 se recomienda porque es un marcador de la secreción de GH y sus niveles tiene una relación lineal con los niveles de GH. La vida media de circulación de la IGF-1 es de 15 horas y los niveles séricos son relativamente estables (Faje & Barkan, 2010). Un valor normal excluye el diagnóstico de acromegalia efectivamente y los falsos positivos pueden presentarse en embarazo o adolescencia tardía (Katznelson et al., 2014).

Se debe destacar que valores de IGF-1 falsamente elevados, normales o bajos pueden encontrarse en insuficiencia hepática y renal, hipotiroidismo, desnutrición y

diabetes mal controlada (Katznelson et al., 2014). Como punto importante, un hallazgo de IGF-1 elevado con valores normales de GH deben interpretarse en función de los hallazgos clínicos, porque esto puede identificar enfermedad más temprana (Dimaraki, Jaffe, Demott-Friberg, Chandler, & Barkan, 2002).

Por lo anterior, la guía recomienda no usar los niveles de GH al azar para el diagnóstico de acromegalia. Más bien, sugiere que en pacientes con niveles de IGF-1 dudosos se realice la confirmación con la prueba de supresión de GH. Esta se realiza después de la administración oral de 75 gramos de glucosa en ayunas. Se mide la hormona en suero a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la carga con glucosa. En personas normales la GH se suprime (por consenso a menos de 1ug/L), mientras que en los pacientes con acromegalia permanece >1 ug/L o con un aumento paradójico (Katznelson et al., 2014).

No obstante, el nivel de IGF-1 ha tomado protagonismo como única prueba diagnóstica para la mayoría de casos. Se concluye que es una medición indirecta de la secreción de GH y está sujeta a varias influencias. Pero, a pesar de las limitaciones, es útil desde el punto de vista práctico (Katznelson et al., 2014).

Después del diagnóstico bioquímico de acromegalia, es fundamental el estudio de imagen con Resonancia Magnética de hipófisis, para determinar el tamaño del tumor, ubicación e invasión a estructuras paraselares (entre ellas el quiasma óptico y seno cavernoso). Se detectan macroadenomas hasta en un 77% de sujetos. Esta resonancia se debe realizar con cortes de 2 milímetros y secuencias T1 y T2. La tomografía por otro lado, solo se reserva para sujetos con contraindicación para resonancia magnética (Famini, Maya, & Melmed, 2011).

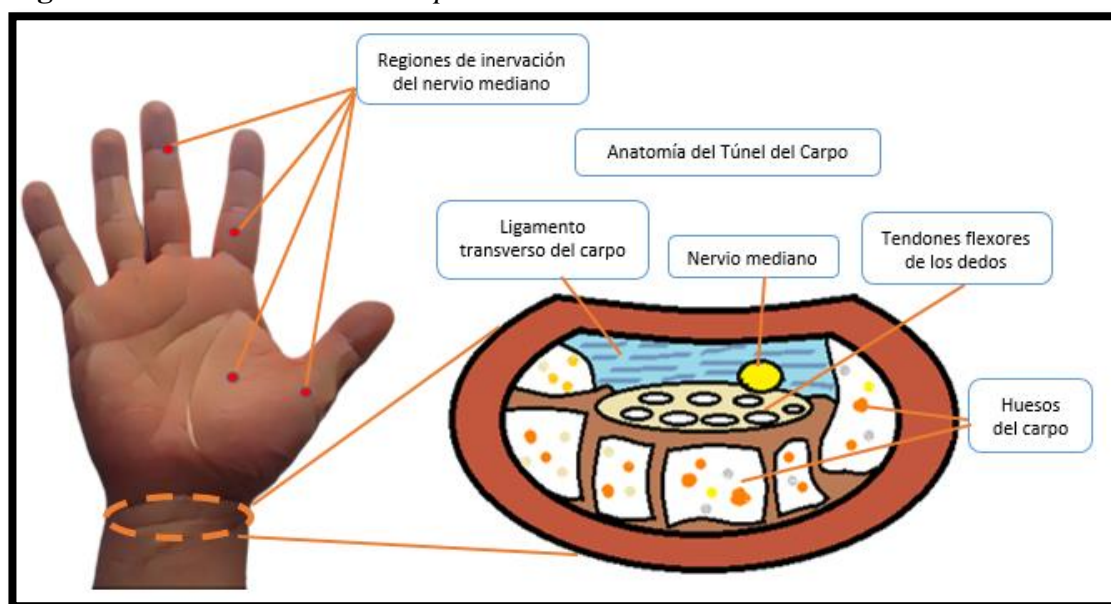
Finalmente, un paciente con diagnóstico bioquímico de acromegalia con hipófisis normal es un reto para la búsqueda de la etiología. Se debe considerar la medida de GHRH sérica, así como la gammagrafía con ligando para somatostatina (octreotide) marcado con radiofármaco, e imágenes de tórax y abdomen para evaluar enfermedad ectópica (Borson-Chazot et al., 2012).

2.1.2 Síndrome de Túnel Carpiano

2.1.2.1 Definición de Síndrome de Túnel Carpiano.

El síndrome del túnel carpiano (STC) es el síndrome de atrapamiento nervioso más común. Es causado por la compresión del nervio mediano en la muñeca, cuando pasa a través de un canal osteofibroso de espacio limitado. Este canal, llamado túnel carpiano, está compuesto por los huesos de la muñeca, el ligamento transverso del carpo, el nervio mediano y los tendones flexores digitales (Fig.4). El edema, la inflamación del tendón, los cambios óseos y la actividad manual pueden contribuir al aumento de la compresión nerviosa y causar dolor y debilidad de la mano en casos más severos (Luca Padua et al., 2016)

Figura 4. Anatomía del túnel carpiano



Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

2.1.2.2 Epidemiología.

La prevalencia e incidencia de STC varía de acuerdo a los criterios diagnósticos utilizados en los diferentes estudios. Uno de ellos realizado en Suecia demostró que la prevalencia llega a 7% confirmada por clínica y electrofisiología. La media de edad fue 50 años y la tendencia fue similar entre hombres y mujeres, aunque los casos suben en mujeres a medida que aumenta la edad (Atroshi et al., 1999).

2.1.2.3 Causas y factores de riesgo.

Los factores de riesgo del STC incluyen: ocupacionales, obesidad, diabetes mellitus, hipotiroidismo, embarazo, acromegalia, amiloidosis y osteoartritis (Luca Padua et al., 2016). En cuanto a la ocupación, un metaanálisis demuestra que los trabajos con ciertas características se asocian a mayor riesgo de desarrollar STC, estos son vibración con un OR de 5,4 (IC 3,14-9,31), fuerza manual con un OR de 4,23 (IC 1,53-11,6) y repetición con un OR de 2,26 (1,73-2,94), también influyó la fuerza de repetición y la postura de la muñeca con OR de 1,85 y 4,73 respectivamente (Barcenilla, March, Chen, & Sambrook, 2012).

El siguiente grupo son las causas endocrinológicas. El hipotiroidismo fue estudiado en un metaanálisis que mostró una asociación modesta con STC, pero los investigadores concluyen que hubo factores de confusión como artritis y sobrepeso (Rahman Shiri, 2014). Por otro lado, la diabetes mellitus tipo 1 y 2 sí mostraron una relación estadísticamente significativa con un OR de 1,97 (Pourmemari & Shiri, 2016). Del mismo modo el sobrepeso aumenta el riesgo en 1,5 veces y la obesidad en 2 veces más (R. Shiri, Pourmemari, Falah-Hassani, & Viikari-Juntura, 2015).

Aunque se sospecha que las alteraciones en el hueso de la muñeca y la deformidad de sus articulaciones afectan el espacio del túnel carpiano, la asociación entre osteoartritis y el STC aún no está probada (Luca Padua et al., 2016). En este acápite se resalta la acromegalia que también provoca deformidad y tiene alguna evidencia que se detalla más adelante.

2.2.1.4 Características clínicas.

Este síndrome se caracteriza por parestesias o disestesias nocturnas intermitentes que aumentan en frecuencia y ocurren durante las horas de la vigilia. Posteriormente se desarrolla debilidad que resulta de una pérdida axonal extensa. La secuencia descrita de síntomas es muy común en STC y con respecto al dolor, está presente en el 52% de los casos según un estudio multicéntrico de 1123 pacientes (Luca Padua, Padua, Lo Monaco, Aprile, & Tonali, 1999). Esta clínica en casos leves se limita a la mano, principalmente a los primeros tres dedos (territorio del nervio

mediano), pero en casos graves puede extenderse al antebrazo, brazo y hombro (Luca Padua et al., 2016).

El signo de Tinel y la maniobra de Phalen son pruebas utilizadas para diagnóstico de STC sin embargo su sensibilidad y especificidad son bajas (Brüske, Bednarski, Grzelec, & Zyluk, 2002) (Tabla 2). El signo de Flick, por otro lado, muestra una sensibilidad del 93% con una especificidad del 96%, es positivo cuando el paciente al ser interrogado menciona que los síntomas empeoran por la noche y mejora agitando la mano de la misma manera que lo hace para bajar un termómetro (Pryse-Phillips, 1984).

Tabla 2. Valor diagnóstico de los signos físicos de STC

Signo	Sensibilidad	Especificidad
Tinel	38%	55%
Phalen	42%	54%
Flick	93%	96%

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

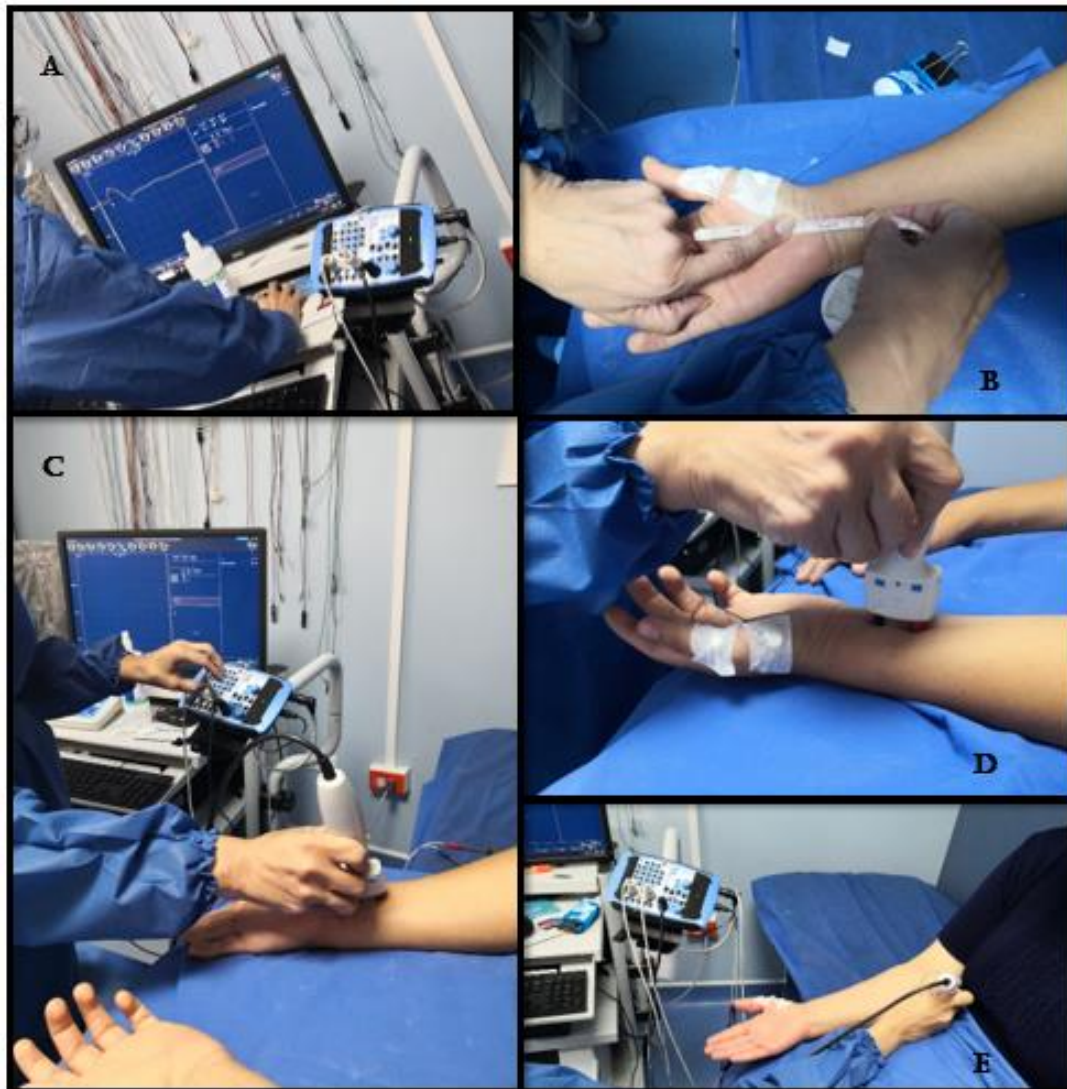
2.2.1.5 Diagnóstico de Síndrome de Túnel Carpiano

El diagnóstico se realiza con la clínica y estudios complementarios. La evaluación electrofisiológica (es decir, estudios de conducción nerviosa y electromiografía) son muy útiles al examinar la disfunción del nervio mediano. Tienen una sensibilidad del 85% y especificidad del 99%. También ayudan a determinar la gravedad de la lesión y excluir otras condiciones en el diagnóstico diferencial (Wipperman & Goerl, 2016).

Los estudios de conducción nerviosa se basan en la demostración de la alteración de la conducción del nervio mediano a través del túnel carpiano en el contexto de conducción normal en otro lugar (Fig.5). Implica la medición de la velocidad de conducción, así como, la amplitud de las respuestas sensorial y motora. El estudio sensorial pueden incluir ramas que inervan cualquiera de los cuatro dedos

y el de conducción motora se registra en el músculo abductor corto del pulgar (Wipperman & Goerl, 2016).

Figura 5. Estudio de electroconducción nerviosa



Estudio de conducción nerviosa en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
 A) Equipo de electromiografía EB NEURO NEMUS 2 NEXT, B) Colocación de electrodos en trayecto de nervio mediano derecho, C) Electroestimulación de nervio mediano derecho, D) Electroestimulación de nervio mediano izquierdo, E) Electroestimulación de nervio cubital.

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

Los estudios de conducción nerviosa se basan en la demostración de la alteración de la conducción del nervio mediano a través del túnel carpiano en el contexto de conducción normal en otro lugar (Fig.5). Implica la medición de la

velocidad de conducción, así como, la amplitud de las respuestas sensorial y motora. El estudio sensorial pueden incluir ramas que inervan cualquiera de los cuatro dedos y el de conducción motora se registra en el músculo abductor corto del pulgar (Wiperman & Goerl, 2016).

Los resultados obtenidos se comparan con valores normales, dependientes de la edad, así como con otros nervios de la misma mano o la mano contralateral y se los puede clasificar según los grados propuestos por Padua (L. Padua, Lo Monaco, Padua, Gregori, & Tonali, 1997) (Tabla 3):

Tabla 3. *Grados de Padua de severidad del STC*

Nivel	Característica
1. STC extremo	Ausencia de respuesta sensitiva y motora
2. STC severo	Ausencia de respuesta sensitiva, latencia motora prolongada
3. STC moderado	Anormalidad en prueba convencional sensitiva y en la latencia motora
4. STC leve	Velocidad de conducción sensitiva del nervio mediano al segundo dedo anormal
5. STC incipiente	Anormalidad limitada a la prueba comparativa en el cuarto dedo
6. Normal	Neuroconducción sin alteración

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

La electromiografía no es necesaria para pacientes que tienen signos y síntomas clásicos de STC y hallazgos confirmatorios en los estudios de neuroconducción. Ésta busca evidencia de cambios patológicos en los músculos inervados por el nervio mediano y puede develar una denervación activa o cambios crónicos. Además, ambos estudios son esenciales para definir la selección adecuada de pacientes para tratamiento quirúrgico y así provocar la liberación del túnel carpiano (al confirmar el diagnóstico de STC y la presencia de lesión del nervio mediano de moderada a grave) (Wiperman & Goerl, 2016).

2.2.1.6 Tratamiento del Síndrome de Túnel Carpiano

Existen los tratamientos no quirúrgicos y quirúrgicos. Dentro de los primeros está como primera línea la educación al paciente, con cambios de hábitos como por ejemplo la limitación del movimiento de la muñeca y la reducción de las actividades de trabajo pesado en lo posible (Huisstede, Fridén, Coert, & Hoogvliet, 2014).

También, existe la terapia con láser de bajo nivel o baja potencia, que expone el tejido a bajos niveles de luz roja e infrarroja cercana. Se ha visto que puede mejorar la función, los síntomas y las medidas electrofisiológicas a corto plazo. Los resultados de un estudio aleatorio mostraron que, el tratamiento con láser es más efectivo que placebo, especialmente, en pacientes con enfermedad leve a moderada (Lazovic et al., 2014).

Por la parte de farmacoterapia, las inyecciones locales de corticoides se usan comúnmente. La justificación es que los corticoides reducen el edema y así mejoran la relación espacial entre el túnel carpiano, el nervio mediano y los tendones. En un estudio de 111 pacientes las inyecciones fueron más efectivas que placebo, reduciendo la gravedad de los síntomas. Sin embargo, la efectividad para detener la progresión de la enfermedad es limitada, porque en ese mismo estudio, tres cuartas partes de los pacientes se sometieron a cirugía dentro de 1 año (Atroshi et al., 2013).

Otros medicamentos de nuestro medio como la gabapentina, agonista del GABA, no ha mostrado más eficacia que placebo y requiere más estudios (Hui et al., 2011). Finalmente, el tratamiento quirúrgico, que consiste en la liberación del contenido del túnel carpiano por transección del ligamento transversal del carpo, se considera el tratamiento más efectivo para mejorar la sintomatología (Luca Padua et al., 2016).

La descompresión quirúrgica puede realizarse mediante una técnica abierta tradicional (incisión longitudinal larga en la muñeca y visualización directa del ligamento transversal del carpo), por un abordaje mínimamente invasivo (incisión corta en la muñeca), o por una técnica endoscópica. Los estudios han demostrado que, en

términos de resultados funcionales a largo plazo, no existe una diferencia significativa entre la liberación abierta y la endoscópica (Luca Padua et al., 2016).

2.1.3 Síndrome de Túnel Carpiano y Acromegalia

2.1.3.1 Importancia del STC en el diagnóstico de Acromegalia y su fisiopatología.

Como se explicó en la sección del diagnóstico de acromegalia, la neuropatía del mediano forma parte de los síndromes clínicos que, en asociación con otros hace sospechar de esta patología endócrina. La Sociedad de Endocrinología recomienda la medición de IGF-1 en pacientes con estas características.

El STC en la acromegalia se debe al hipersomatotropismo, que causa compresión del nervio mediano por hiperplasia del tendón en la salida del túnel osteoligamentoso. Esto produce síntomas como parestesias en el territorio del nervio y dolor de predominio nocturno en la muñeca y brazo. Todo esto fue descrito en un estudio de California en el que 8/17 pacientes con acromegalia fueron diagnosticados por electromiografía de daño en el nervio mediano y presentaban los síntomas antes mencionados (Jamal, Kerr, McLellan, Weir, & Davies, 1987).

2.1.3.2 Prevalencia y asociación entre STC y Acromegalia

En varios estudios de prevalencia de acromegalia se menciona al síndrome del túnel carpiano como una de las manifestaciones osteomusculares a tomar en cuenta. Por ejemplo, el registro belga muestra una prevalencia de 28,1% en su estudio realizado el 2007, mientras que en el registro español fue de 18,7% (Maione & Chanson, 2019).

En un estudio realizado en Italia, se estableció el ACROSCORE para un mejor tamizaje de los pacientes con presunción de acromegalia. En él se compararon 2 grupos: uno de casos (pacientes con acromegalia) y controles sanos. Se evidenció una fuerte asociación entre las comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (OR 3,7, IC 1.0-4,5), hiperhidrosis (OR 6,1, IC 1.9-6,8), hiperplasia tiroidea (OR 13,9, IC 4,7-16),

pólipos colorrectales (OR 10.4, 3,1-17,1) y síndrome del túnel carpiano (OR 4,3, IC 0,9-5,8) con la acromegalia (Prencipe et al., 2016).

Lo anterior corrobora que el síndrome del túnel carpiano (STC) es una importante comorbilidad de la acromegalia.

2.1.3.3 Influencia del STC en la calidad de vida y su tratamiento en Acromegalia.

Los síntomas musculoesqueléticos debidos a la acromegalia, incluida la neuropatía del mediano tienen alto impacto en la calidad de vida de los pacientes, comparado con personas que no tienen la enfermedad. Y estas comorbilidades pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad que, en muchos casos es de difícil diagnóstico (Miller et al., 2008).

El tratamiento de la acromegalia por otro lado, debe cumplir ciertos objetivos dentro de los cuales está la extracción quirúrgica del tumor, el tratamiento de las comorbilidades y el mantenimiento de la función hipofisaria. Con respecto al STC, los estudios han demostrado que los síntomas se reducen con la normalización de GH en suero, sin embargo, cuando los síntomas persisten han tenido que ser sometidos a cirugía traumatológica de descompresión (Sasagawa, Tachibana, Doai, Tonami, & Iizuka, 2015).

CAPÍTULO III

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 Problema de Investigación

Las comorbilidades de la acromegalia requieren una evaluación integral que incluya una caracterización completa clínica, bioquímica y de imagen (Capatina & Wass, 2015). El STC o neuropatía del mediano ha sido estudiado incluso como patología que puede orientar el tamizaje de acromegalia (Prencipe et al., 2016).

Sin embargo, la bibliografía expone criterios divergentes. En lo que coinciden, es que esta neuropatía es prevalente en la acromegalia, pero no la describen por niveles de severidad y tampoco la relacionan con otros factores. Es decir, no se ha descrito claramente los parámetros que pueden influir en la presencia de esta comorbilidad neuromuscular.

Por lo tanto, el problema de investigación se centra no solo en averiguar la prevalencia del STC en los pacientes acromegálicos de nuestro medio, sino evidenciar si existe relación entre el nivel de neuropatía del mediano, identificado por estudio de electroconducción, con otras variables clínicas y bioquímicas que ayuden a caracterizar mejor este compromiso neurológico.

3.1.2 Pregunta de Investigación

¿Cuál es el nivel de asociación entre la presencia y severidad de neuropatía del mediano y variables clínicas, bioquímicas y de imagen en una cohorte de pacientes con acromegalia del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo entre 2016-2019?

3.1.3 Objetivos del Proyecto

3.1.3.1 Objetivo general.

Describir la prevalencia de neuropatía del mediano junto con su nivel de severidad en pacientes con acromegalia y evaluar su relación con parámetros clínicos, bioquímicos y de imagen.

3.1.3.2 Objetivos específicos

- Analizar la prevalencia de STC o neuropatía del mediano en los pacientes con acromegalia del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.
- Determinar la prevalencia de síntomas relacionados con neuropatía del mediano en los pacientes con acromegalia.
- Describir los hallazgos de electroconducción en relación a la neuropatía del mediano, en personas que padecen acromegalia, para clasificarla según su severidad.
- Relacionar la severidad de neuropatía del mediano con la edad, sexo y ocupación de los pacientes con acromegalia.
- Analizar si el retraso en el diagnóstico de acromegalia se relaciona con la severidad del síndrome del túnel carpiano.
- Establecer si la severidad de la neuropatía del mediano en los pacientes con acromegalia tiene relación con el tamaño del adenoma hipofisario.
- Analizar si la severidad del síndrome del túnel carpiano se relaciona con el nivel de GH e IGF-1 en sangre en los pacientes con acromegalia.
- Identificar si la gravedad de la neuropatía del mediano en las personas que padecen acromegalia se relacionan con diabetes mellitus, u otras endocrinopatías (hipotiroidismo en forma aislada o como componente de hipopituitarismo).

3.1.4 Metodología

3.1.4.1 Operacionalización de Variables.

Tabla 4. *Operacionalización de Variables*

Variable	Definición	Indicador	Naturaleza	Escala
Edad	Período comprendido entre la fecha de nacimiento del	Años	Cuantitativa discreta	Media, mediana, moda

	paciente y la fecha de la confirmación del diagnóstico bioquímico de acromegalia			
Grupos etarios	Agrupación de los pacientes por la edad al diagnóstico de acromegalia	1.20 a 30 años 2.31 a 40 años 3.41 a 50 años 4.51 a 60 años 5.61 a 70 años 6.71 a 80 años	Cualitativa ordinal	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Sexo	Fenotipo biológico del paciente	1.Masculino 2.Femenino	Cuantitativa nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Etnia	Un pueblo o comunidad, cuyos miembros están unidos por conciencia de autoidentidad	1.Blanco 2.Indígena 3.Mestiza 4.Montubia 5.Afroecuatoriana	Cualitativa nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Ocupación	Actividad en que alguien debe emplear su tiempo. Empleo o cargo. Se utiliza la clasificación del INEC	1.Profesionales de nivel superior 2.Personal de apoyo administrativo 3.Técnicos electricistas y mecánicos 4.Vendedores de comercios y mercados 5.Agricultores, agropecuarios 6.Construcción 7.Choferes y operadores de maquinaria 8.Ocupaciones elementales (quehaceres domésticos)	Cualitativa nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)

		9.Artesanos en general		
Procedencia	Lugar de donde proviene. Región a la que pertenece	1.Costa 2.Sierra 3.Oriente 4.Región insular 5.Extranjero	Cualitativa nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Retraso en el diagnóstico de acromegalia	Número de años entre el inicio de la presentación de síntomas atribuibles a acromegalia y el diagnóstico definitivo con exámenes complementarios	Años	Cuantitativa discreta	Media, mediana, moda
Agrupación por años del retraso en el diagnóstico	Categorías por años de retraso en el diagnóstico de acromegalia	1.De 1 a 4 años 2.De 5 a 10 años 3.Más de 10 años	Cualitativa ordinal	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Síntomas y signos al inicio del cuadro clínico	Síntomas y signos atribuibles a acromegalia que se presentaron al inicio	1.Cambios acrales 2.Cefalea 3.Amenorrea 4.Cambios dentales 5.Síntomas de túnel carpiano 6.Cambios visuales 7.Disfunción sexual 8.Galactorrea 9.Artralgias 10.Mialgias 11.Hiperhidrosis 12.Mareo 13.Crisis hipertensivas 14.Signos de insuficiencia cardíaca	Cualitativa nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)

		15. Aumento de peso 16. Ginecomastia 17. Debilidad 18. Síntomas de apnea del sueño 19. Acrocordones 20. Hirsutismo 21. Hiperglucemia 22. Síntomas de depresión 23. Bocio 24. Dolor de pecho 25. Gigantismo 26. Incidental		
Síntomas de túnel carpiano	Síntomas relacionados con la afectación del nervio mediado	1. Parestesias de manos 2. Pérdida de fuerza de manos 3. Dolor en manos y/o antebrazos 4. Signo de Flick	Cualitativa nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Índice de masa corporal	Relación entre la talla y el peso expresada en kg/m^2 que determina la cantidad de grasa corporal	1. Normal de 18,5 a 24,9 kg/m^2 2. Sobrepeso de 25 a 29,9 kg/m^2 3. Obesidad grado I de 30 a 34,9 kg/m^2 4. Obesidad grado II de 35 a 39,9 kg/m^2 5. Obesidad grado III más de 40 kg/m^2	Cualitativa ordinal	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Nivel de GH en ayunas al diagnóstico	Medida de la hormona de crecimiento en ayunas con técnica de Electroquimio-luminiscencia.	GH en nanogramos por mililitro (ng/ml)	Cuantitativa continua	Media, mediana, moda

	Normalmente en personas sin acromegalia los valores matutinos se encuentran suprimidos (o indetectables)			
Nivel de IGF-1 al diagnóstico	Medida del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. Es una hormona que se cuantifica en sangre al inicio del seguimiento de cada paciente y que define el diagnóstico de acromegalia. Se realiza por técnica de Enzimoinmunoanálisis	IGF1 de acuerdo a edad y sexo para nuestra población, medida en ng/mL, expresada en número de veces por encima de lo normal(N).	Cuantitativa continua	Media, mediana, moda
Categorías de IGF-1 según N veces sobre lo normal	Agrupación de los niveles de IGF-1 con N veces sobre lo normal	1.1 a 2 N 2.2 a 4 N 3.4 a 6 N 4.6 a 8 N 5.8 a 10 N	Cualitativa ordinal	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Presencia del Síndrome de túnel carpiano	Neuropatía periférica que ocurre cuando el nervio mediano se comprime dentro del túnel carpiano, diagnosticado por electroconducción	1.Si 2.No	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Severidad del Síndrome de túnel carpiano	Nivel de daño del nervio mediano definido por los niveles de Padua	1.Normal: Grado 6 de Padua 2.Leve: Grado 4 y 5 de Padua 3. Moderado: Grado 3 de Padua	Cualitativa nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)

		4. Severo: Grado 1 y 2 de Padua		
Hipotiroidismo primario	Definido como una T4 libre normal o baja con TSH elevada	1.Si 2.No	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Hipotiroidismo central	Definido como una T4 libre baja con respuesta inadecuada de TSH (normal o apenas elevada).	1.Si 2.No	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Diabetes mellitus	Dado por glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl (2 ocasiones)	1.Sí 2.No	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
	Hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6,5 % (National Glycohemoglobin Standardization Program)			
	Glicemia al azar mayor o igual a 200 mg/dl por una ocasión en pacientes con síntomas típicos de hiperglucemia.			
	Glucemia mayor o igual a 200 mg/dl después de 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75g.			
	Uso de tratamiento			

	farmacológico para diabetes mellitus en el momento del diagnóstico de acromegalia.			
Control adecuado de Diabetes Mellitus	Se considera el control adecuado el tener una hemoglobina glicosilada menor a 7% luego de instaurada una terapia farmacológica	1.Si 2.No	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Adenoma Hipofisario	Neoplasias benignas con potencial morbilidad bien por provocar secreción hormonal alterada (sea por déficit o exceso), o por la ocupación de espacio y compresión de estructuras vecinas.	1.Microadenoma Menor o igual a 10 mm en su diámetro máximo 2.Macroadenoma Mayor a 10 mm en su diámetro máximo.	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

3.1.4.2 Población.

La población está comprendida por todos los pacientes con diagnóstico de acromegalia que son atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo entre los años 2016-2019, que acorde con la base de datos del servicio son 71 pacientes.

3.1.4.3 Muestra.

Para el cálculo muestral se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: Precisión propuesta 0,05 (5%), nivel de confianza 95%, proporción 18,7%.

Al considerar que uno de los objetivos de este estudio es analizar la prevalencia de la neuropatía del mediano en los pacientes con acromegalia, para el cálculo de la muestra, los valores de la proporción se tomaron en base a los resultados publicados en la Revista Europea de Endocrinología que establece una prevalencia de 18,7% para síndrome del túnel carpiano en personas con acromegalia.

Se utilizó para su obtención la calculadora epidemiológica STAT CALC, del software EpiInfo (Fig.6):

Figura 6. *Cálculo de tamaño muestral*

StatCalc - Sample Size and Power				
Population survey or descriptive study For simple random sampling, leave design effect and clusters equal to 1.				
		Confidence Level	Cluster Size	Total Sample
Population size:	71	80%	41	41
Expected frequency:	18,7 %	90%	50	50
Acceptable Margin of Error:	5 %	95%	54	54
		97%	57	57
Design effect:	1,0	99%	60	60
		99.9%	64	64
Clusters:	1	99.99%	66	66

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

Se obtuvo un total de 54 pacientes, pero por ser la acromegalia una de las patologías con prevalencia baja se tomó para el estudio el total de pacientes de la población.

3.1.4.4 Tipo de muestreo.

Se utilizó el método de muestreo censal o poblacional

3.1.4.5 Tipo de estudio.

Descriptivo Transversal

3.1.4.6 Criterios de selección.

3.1.4.6.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes con acromegalia atendidos en el Hospital Eugenio Espejo entre los años 2016-2019 y que tengan datos de filiación completos en la historia clínica.
- Pacientes con acromegalia que tengan realizada resonancia magnética de hipófisis en la que se constate el adenoma.
- Pacientes con acromegalia que tienen realizado electroconducción de miembros superiores y registrado el resultado en la historia clínica.
- Paciente con acromegalia que tienen realizadas pruebas bioquímicas, dentro de ellas perfil glucémico (glucemia en ayunas y/o hemoglobina glicosilada), perfil tiroideo (TSH y T4 libre), niveles de IGF-1, GH y que estén registrados en la historia clínica.

3.1.4.6.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con acromegalia que tienen datos de filiación incompletos en la historia clínica.
- Pacientes que no cuenten con resultado de resonancia magnética de hipófisis o sea considerara acromegalia ectópica.
- Pacientes con acromegalia que no tengan electromiografía de miembros superiores o no la tengan registrada en la historia clínica.
- Pacientes con acromegalia que no tienen realizadas pruebas bioquímicas al inicio del diagnóstico o que no estén registrados en la historia clínica.

3.1.4.7 Procedimiento de recolección de muestra

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, se procedió a la revisión de datos de las historias clínicas tanto físicas (archivo de la Institución) como desde el sistema informático integrado Hosvital y se recolectaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 16 para Windows. En cuanto a las electromiografías se revisó también en el archivo del Sector de Electromiografía del Servicio de Neurología del mismo hospital.

3.1.5 Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS.

3.1.5.1 Análisis univariado.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas, frecuencias relativas y porcentajes. También se expresaron en gráficos.

Las variables cuantitativas fueron descritas mediante las medidas de tendencia central como media (rango mínimo – máximo) o mediana.

3.1.5.2 Análisis bivariado.

Se estimó la relación entre la variable presencia de síndrome del túnel carpiano y nivel de severidad con las demás variables, realizando la construcción de tablas para las categorías que son dicotómicas y policotómicas. Para variables cualitativas se utilizó chi cuadrado como test analítico bivalente o sus relacionados (test exacto de Fisher, V de Cramer, D de Somers). Y para el análisis entre variables cualitativas y cuantitativas se utilizó t de student para las dicotómicas o ANOVA de un factor para las policotómicas, con el análisis post-hoc de Turkey.

3.1.5.3 Análisis multivariado.

Se utilizó la Regresión Logística para el análisis de las diferentes variables cualitativas dicotómicas y cuantitativas con el nivel de severidad del STC, tomando también el valor de p menor a 0,05.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

Se analizaron un total de 71 historias clínicas, pacientes diagnosticados con acromegalia y atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Cumplieron con los criterios de inclusión 68 pacientes. De los tres excluidos, dos tienen antecedente quirúrgico de túnel carpiano antes del diagnóstico bioquímico de acromegalia y uno tiene diagnóstico de acromegalia ectópica (sin tumor hipofisario).

4.1.1 Variables demográficas: edad, sexo, etnia, procedencia y ocupación

De los 68 pacientes analizados 37 fueron mujeres y 31 hombres con una relación 1,14:1 (Tabla 5).

Tabla 5. *Variables demográficas*

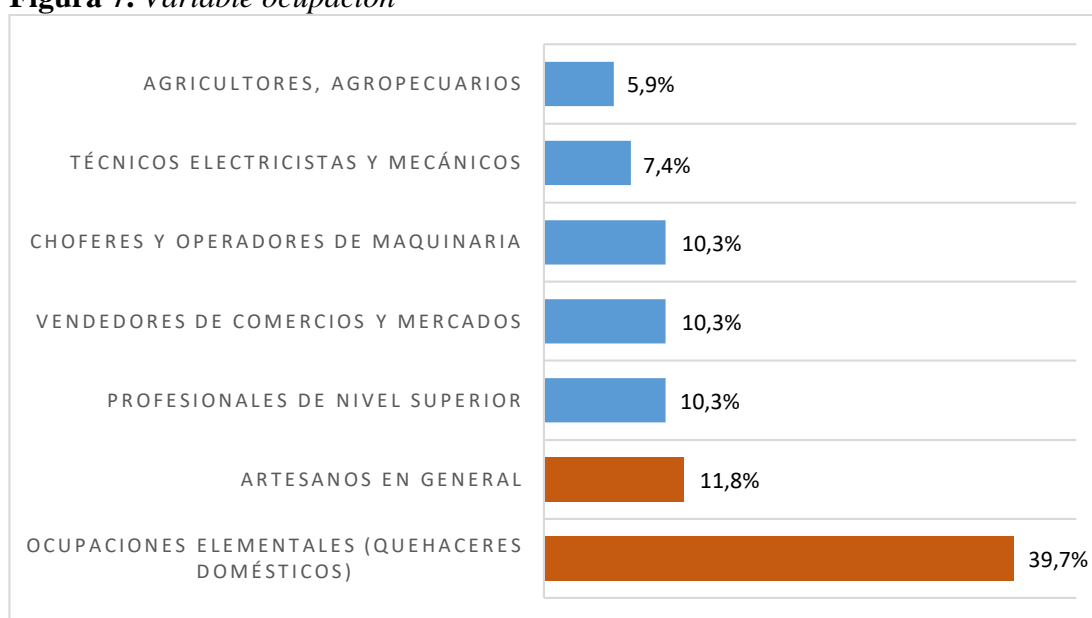
Variable	Indicador	Frecuencia absoluta	Porcentaje
Sexo	Masculino	31	45,6%
	Femenino	37	54,4%
Grupos etarios	20 a 30 años	13	19,1%
	31 a 40 años	19	27,9%
	41 a 50 años	14	20,6%
	51 a 60 años	15	22,1%
	61 a 70 años	6	8,8%
	71 a 80 años	1	1,5%
Etnia	Indígena	1	1,5%
	Mestiza	65	95,6%
	Afroecuatoriana	2	2,9%
Procedencia	Costa	4	5,9%
	Sierra	63	92,6%
	Extranjero	1	1,5%

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

La edad al diagnóstico tuvo una media de 42 años con un valor mínimo de 20 y máximo de 70, siendo la enfermedad más prevalente en la cuarta década (31 a 40 años) con 27,9%. El 70,6% de pacientes se encuentran entre los 30 y 60 años de edad.

La etnia mestiza predominó con un 95,6% al igual que la ocupación en quehaceres domésticos con un 39,7% (Fig.7). Finalmente, la mayoría proviene de la sierra ecuatoriana con un 92,6%.

Figura 7. Variable ocupación



Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

4.1.2 Variables clínicas

La media de años de retraso en el diagnóstico fue de 6,8 años (mediana de 5 años) con un mínimo de 1 y máximo de 32.

Tabla 6. Años de retraso en el diagnóstico

Años de retraso en el diagnóstico	Frecuencia absoluta	Porcentaje
1 a 4 años	24	35,3%
5 a 10 años	33	48,5%
Más de 10 años	11	16,2%
Total	68	100%

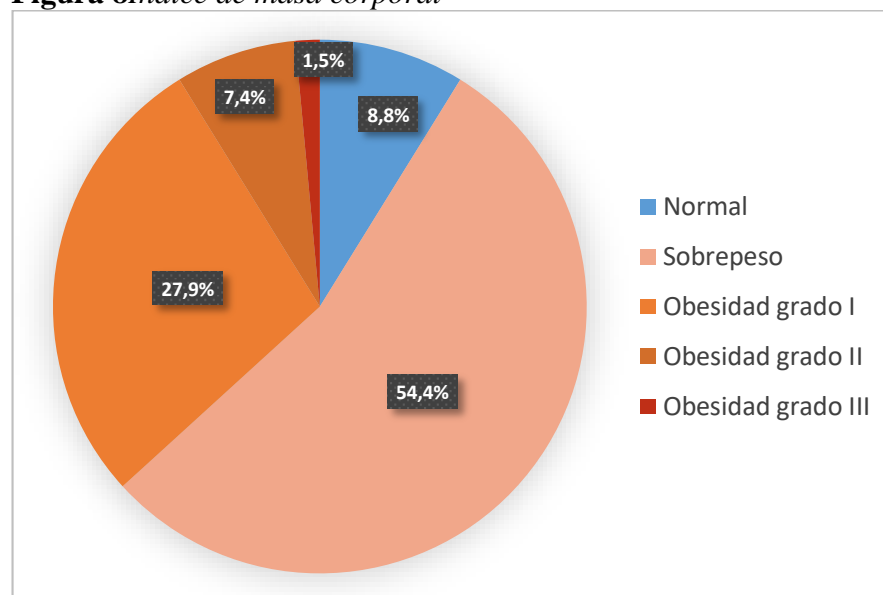
Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

Los principales signos y síntomas que refirieron al inicio del cuadro clínico fueron cambios acrales con un 98,5%, seguido por artralgias con 52,5% y síntomas de túnel carpiano con 50%. El hallazgo incidental de la enfermedad fue del 23,5%.

Tabla 7. *Signos y síntomas al inicio de la enfermedad*

Síntoma o signo	Frecuencia	Porcentaje
Cambios acrales	67	98,5%
Artralgias	35	51,5%
Síntomas de túnel carpiano	34	50%
Cefalea	26	38,2%
Cambios visuales	16	23,5%
Incidental	16	23,5%
Síntomas de apnea del sueño	14	20,6%
Debilidad	12	17,6%
Hiperhidrosis	9	13,2%
Amenorrea	7	10,3%
Galactorrea	6	8,8%
Cambios dentales	5	7,4%
Disfunción sexual	5	7,4%
Aumento de peso	5	7,4%
Mialgias	2	2,9%
Acrocordones	2	2,9%
Síntomas de depresión	2	2,9%
Crisis hipertensiva	1	1,5%
Signos de insuficiencia cardíaca	1	1,5%
Ginecomastia	1	1,5%
Hirsutismo	1	1,5%
Hiperglicemia	1	1,5%
Dolor de pecho	1	1,5%

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

Figura 8 *Índice de masa corporal*

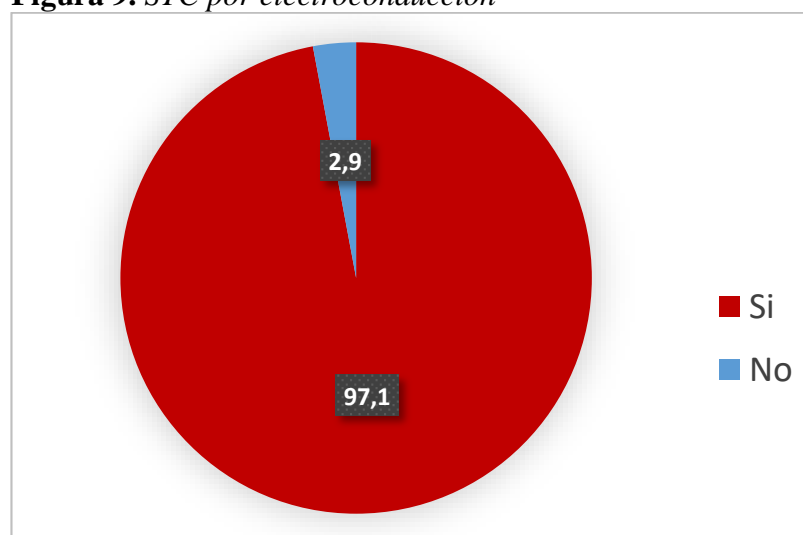
Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

En cuanto al índice de masa corporal (Fig.8), solo 6 (8,8%) pacientes se encuentran dentro rangos normales. Predomina el sobrepeso en un 54,4% seguido por la obesidad grado I con un 27,9% y la obesidad grado II con un 7,4%.

4.1.3 Variables de síndrome de túnel carpiano

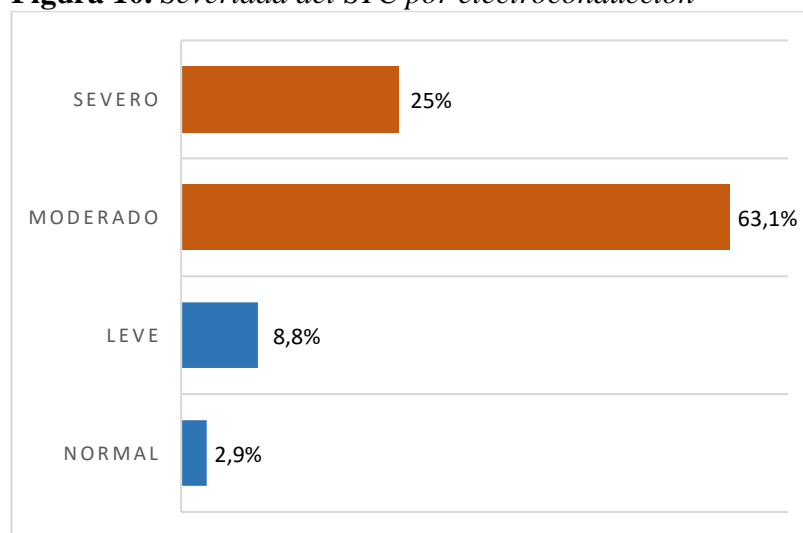
De los 68 pacientes, todos tenían realizado estudio de electroconducción. 66 (97,1%) presentaron compromiso del nervio mediano y 2 (2,9) tuvieron un resultado normal.

Figura 9. STC por electroconducción



Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

Figura 10. Severidad del STC por electroconducción



Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

En el nivel de gravedad (Fig.10), dado por la escala de Padua, 43 (63,1%) mostraron un compromiso moderado, seguido de 17 casos severos (25%) y 6 leves (8,8%).

En cuanto a los síntomas y signos de STC analizados en los pacientes que dieron positivo para esta patología, se evidenció que el principal son parestesias con un 77,9%, seguido del signo de Flick en un 51,5%.

Tabla 8. *Síntomas de STC*

Síntoma o Signo	Frecuencia absoluta	Porcentaje
Parestesias en manos	53	77,9%
Pérdida de fuerza en manos	18	26,5%
Dolor en manos y/o antebrazos	33	48,5%
Signo de Flick	35	51,5%

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

4.1.4 Variables bioquímicas y de otras endocrinopatías analizadas

La media de IGF-1 en N veces sobre lo normal para la edad y sexo de los pacientes fue de 3,5 N, con un valor mínimo de 1,05 N y máximo de 8,19 N. La categoría más prevalente fue de 2 a 4 N con un 51,5%. Por otra parte, la media de GH fue de 32,6 ng/ml con un mínimo de 2,18 ng/ml y máximo de 156 ng/ml.

Tabla 9. *Categoría de IGF-1 según N veces sobre lo normal*

Categoría	Frecuencia absoluta	Porcentaje
0-2 N	10	14,7%
2-4 N	35	51,5%
4-6 N	20	29,4%
6-8 N	2	2,9%
8-10 N	1	1,5%

Elaborado por: Paredes-Vinueza Diego (2020)

Dentro de las endocrinopatías estudiadas, la más prevalente fue diabetes mellitus con un 35,3%, seguido por hipotiroidismo central con 33,8%. De los 24

pacientes con diabetes mellitus, en 96% se encuentra controlada y en 4% no controlada.

Tabla 10. Prevalencia de otras endocrinopatías

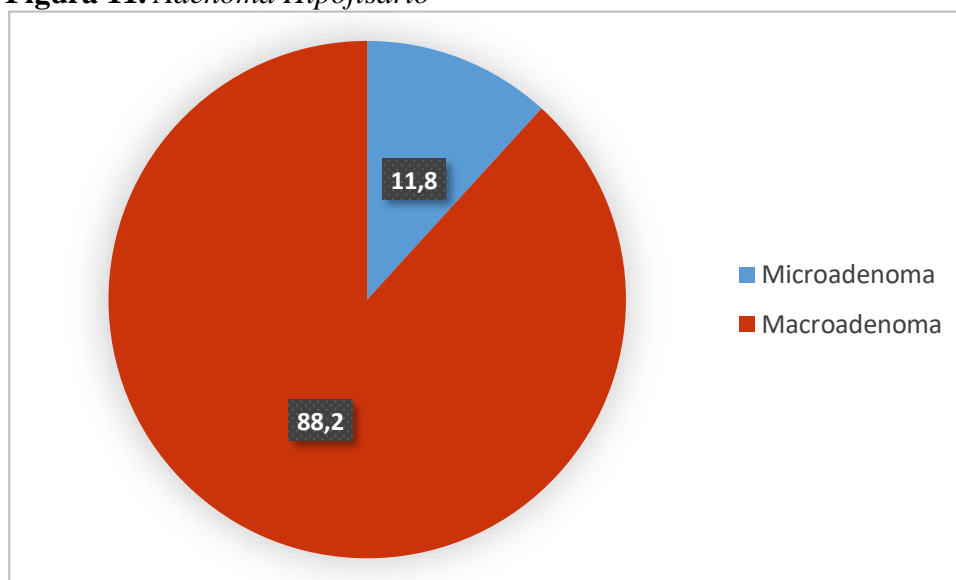
Endocrinopatía	Frecuencia absoluta	Porcentaje
Hipotiroidismo primario	14	20,6%
Hipotiroidismo central	23	33,8%
Diabetes mellitus	24	35,3%

Elaborado por: Paredes-Vinueza Diego (2020)

4.1.5 Variable de imagen

Todos los casos analizados, tenían Resonancia Magnética de Hipófisis con evidencia de lesión a ese nivel. Los macroadenomas se presentaron en un 88,2% (60 casos) mientras que los microadenomas en un 11,8% (8 casos).

Figura 11. Adenoma Hipofisario



Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

4.1.6 Asociación entre la presencia de síndrome de túnel carpiano y variables clínicas, bioquímicas y de imagen.

De los 31 hombres el 100% tuvo STC y de las 35 mujeres solo 2 casos (5,4%) resultaron normales en el estudio de electroconducción. Por tanto, no hubo una

asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en el test exacto de Fisher. Así también, en todos los grupos etarios, tipos de ocupación y niveles de IMC hubo la presencia de STC casi en el 100% de pacientes. De los 27 que se dedicaban a quehaceres domésticos, 26 (96,3%) tuvieron alteración en el estudio y tampoco existe una asociación significativa con ninguna de ellas ($p > 0,05$).

Tabla 11. Asociación de sexo, edad y ocupación con presencia de STC

Variable independiente	Variable dependiente: Presencia del STC		Valor de p (Fisher)
	Si	No	
Sexo			0,49
Masculino	31 (100%)		
Femenino	35 (94,6%)	2 (5,4%)	
Edad			0,37
20 a 30 años	13 (100%)		
31 a 40 años	18 (94,7%)	1 (5,3%)	
41 a 50 años	14 (100%)		
51 a 60 años	15 (100%)		
61 a 70 años	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
71 a 80 años	1 (100%)		
Ocupación			0,751
Profesionales	7 (100%)		
Técnicos	5 (100%)		
Vendedores	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
Agricultores agropecuarios	4 (100%)		
Construcción	3 (100%)		
Choferes y operadores	7 (100%)		
Quehaceres domésticos	26 (96,3%)		
Artesanos en general	8 (100%)	1 (3,7%)	
IMC			0,691
Normal	6 (100%)		
Sobrepeso	35 (94,6%)	2 (5,4%)	
Obesidad I	19 (100%)		
Obesidad II	5 (100%)		
Obesidad III	1 (100%)		

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

Los años de retraso si mostraron una relación significativa con la presencia de STC, la media fue mayor en los que dieron positivo en el estudio de electroconducción

con una $p < 0,05$ en la t de student de variables independientes. Lo mismo se demuestra con el nivel de GH, donde la media fue de 33,4 ng/ml en los que dieron positivo para STC y 4,54 ng/ml en los que no, por tanto, hay una variación significativa ($p < 0,05$). No fue así con el nivel de IGF1 donde las medias fueron iguales en los dos grupos.

Tabla 12. Asociación de años de retraso, nivel de GH e IGF1 con presencia de STC

Variable independiente	Variable dependiente: Presencia del STC		Valor de p (t de student)
	Si	No	
Años de retraso en el diagnóstico (media)	7,02	2,5	0,001
Nivel de GH (media en ng/dl)	33,46	4,54	0,000038
Nivel de IGF-1 (media en N sobre lo normal)	3,52	3,01	0,614

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

En cuanto a las otras endocrinopatías, la relación entre hipotiroidismo central, hipotiroidismo primario, diabetes mellitus y presencia de STC tampoco fue significativa ($p > 0,05$).

Finalmente, la asociación entre el tamaño del tumor y el STC resultó significativa con una $p = 0,012$ en el test exacto de Fisher y una V de Cramer de 0,477 que indica tendencia positiva, en la que un mayor tamaño del tumor se asocia a mayor prevalencia de STC.

Tabla 13. Asociación del adenoma hipofisario con presencia de STC

Variable independiente	Variable dependiente: Presencia del STC		Valor de p (Fisher)
	Si	No	
Adenoma hipofisario			0,012
Microadenoma	6 (75%)	2 (25%)	
Macroadenoma	60 (100%)		

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

4.1.7 Asociación entre la severidad de síndrome de túnel carpiano y variables clínicas, bioquímicas y de imagen

El sexo, la edad y la ocupación, no se asociaron con el nivel de severidad del STC, tanto hombres como mujeres, todas las ocupaciones y grupos etarios tuvieron una distribución uniforme, por tanto, el valor de p fue mayor a 0,05.

Tabla 14. Asociación de sexo, edad y ocupación con nivel de severidad de STC

Variable independiente	Variable dependiente: Severidad del STC				Valor de p (Fisher)
	Normal	Leve	Moderado	Severo	
Sexo					0,363
Masculino	0 (0%)	4 (12,9%)	21 (67,7%)	6 (19,4%)	
Femenino	2 (5,4%)	2 (5,4%)	22 (59,5%)	11 (29,7%)	
Edad					0,300
20 a 30 años	0 (0%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)	0 (0%)	
31 a 40 años	1 (5,3%)	3 (15,8%)	13 (68,4%)	2 (10,5%)	
41 a 50 años	0 (0%)	1 (7,1%)	7 (50%)	6 (42,9%)	
51 a 60 años	0 (0%)	1 (6,7%)	9 (60%)	5 (33,3%)	
61 a 70 años	1 (16,7%)	0 (0%)	2 (33,3%)	3 (50%)	
71 a 80 años	0%	0%	0%	1 (100%)	
Ocupación					0,363
Profesionales	0 (0%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0 (0%)	
Técnicos	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	2 (40%)	
Vendedores	1 (14,3%)	0%	5 (71,4%)	1 (14,3%)	
Agricultores agropecuarios	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	
Construcción	0 (0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	
Choferes y operadoras de máquina	0 (0%)	0 (0%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
Quehaceres domésticos	1 (3,7%)	1 (3,7%)	17 (63%)	8 (29,6%)	
Artesanos en general	0 (0%)	1 (12,5%)	6 (75%)	1 (12,5%)	
IMC					0,471
Normal	0 (0%)	0 (0%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Sobrepeso	2 (5,4%)	4 (10,8%)	24 (64,9%)	7 (18,9%)	
Obesidad I	0 (0%)	2 (10,5%)	13 (68,4%)	4 (21,1%)	
Obesidad II	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)	
Obesidad III	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

En cambio, los años de retraso del diagnóstico tuvieron una relación estadísticamente significativa con el nivel de severidad tanto en la comparación de grupos como en las medias. En cuanto los primeros, se vio que a mayor retraso en diagnóstico (más de 10 años) mayor nivel de severidad (p de Fisher de 0,001), con una D de Somers de 0,432 (p = 0,00012) y comparando las medias, el nivel severo tiene un retraso promedio de 10,1 años que fue significativo en comparación con el nivel leve y moderado (p = 0,034 y 0,026 respectivamente).

Así mismo, el nivel de GH se asoció con el nivel de severidad (p=0,00013) y en la comparación de medias, el nivel severo tuvo un promedio de 58,8 ng/ml que resulto ser significativo en comparación al nivel leve y moderado (p = 0,07 y 0,0002 respectivamente). Pero el nivel de IGF-1 no se asoció con la severidad, las medias fueron homogéneas en todos los grupos con una p = 0,309.

Tabla 15. Asociación de años de retraso, nivel de GH e IGF1 con nivel de severidad de STC

Variable independiente	Variable dependiente: Severidad del STC				Valor de p (ANOVA)
	Normal	Leve	Moderado	Severo	
Años de retraso en el diagnóstico (media)	2,5	3,83	6,21	10,18	0,008
Nivel de GH (media en ng/dl)	4,54	7,78	19,66	58,8	0,00013
Nivel de IGF-1 (media en N sobre lo normal)	3,01	3,71	3,30	4,03	0,309

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

Por otro lado, el tamaño del adenoma tuvo una asociación estadísticamente significativa con el nivel de severidad con un valor de p de 0,008. Por ello se calculó la D de Somers que resultó en 0,490 con p de 0,004 demostrando que, a mayor tamaño del tumor mayor severidad del STC.

Tabla 16. Asociación del adenoma hipofisario con presencia de STC

Variable independiente	Variable dependiente: Severidad del STC				Valor de p (Fisher)
	Normal	Leve	Moderado	Severo	
Adenoma Hipofisario					0,008
Microadenoma	2 (25%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	0 (0%)	
Macroadenoma	0 (0%)	5 (8,3%)	38 (63,3%)	17 (28,3%)	

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

Finalmente, en el análisis multivariado se realizó regresión logística teniendo como variable resultado el nivel de gravedad: leve, moderado o severo. El análisis demostró que el grado severo, tiene asociación estadísticamente significativa con los años de retraso, el nivel de GH y el tamaño del tumor, no así los que fueron leves o moderados.

Tabla 17. Análisis multivariado entre la severidad del STC y variables clínicas, bioquímicas y de imagen

Variable independiente	Variable dependiente: Severidad del STC		
	Valor de p en Regresión Logística		
	Leve	Moderado	Severo
Años de retraso en el diagnóstico	0,195	0,318	0,016
Nivel de GH	0,192	0,075	0,009
Nivel de IGF-1	0,361	0,260	0,153
Diabetes Mellitus	0,522	0,965	0,819
Hipotiroidismo primario	0,428	0,454	0,098
Hipotiroidismo central	0,455	0,829	0,928
Adenoma Hipofisario (Macroadenoma)	0,818	0,437	0,023

Elaborado por: Paredes-Vinueza D. (2020)

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

Las características demográficas de la población con acromegalia analizadas en este estudio, demuestran un ligero predominio de mujeres en una relación 1,14:1 con la edad media al diagnóstico de 42 años, muy similar a lo que sucede en series como México donde la relación es 1,47:1 con una media de edad de 41 años o España donde la relación sube a 1,57:1 con una media 45 años (Portocarrero-Ortiz et al., 2016) (Mestrón et al., 2004). La etnia mestiza predomina al igual que en la población general ecuatoriana y la Sierra Centro es el lugar de mayor procedencia por la georeferencia con el centro hospitalario.

Los años de retraso en el diagnóstico constituyen una variable clínica a tomar en cuenta. Los pacientes estudiados tienen un promedio de retardo diagnóstico de 6 años, con una mediana de 5, pero con un valor máximo de hasta 32 años de evolución de la enfermedad sin identificación ni tratamiento. Comparado con un estudio de sobrevivencia mexicana, donde la media fue alrededor de 5 años no existe mayor diferencia. Incluso este estudio no muestra una relación significativa del retraso con la supervivencia, pero en contraste, no lo compara con las comorbilidades asociadas a acromegalia (Mercado et al., 2014).

La sintomatología es variada, no obstante, sin variaciones desde las descripciones más antiguas de la enfermedad. Dos series de Estados Unidos posicionan a los cambios acrales como el principal síntoma con un 96%, le sigue hipertensión arterial (37%), STC (24%), osteoartritis (25%), cefalea (20%) y 18% como casos incidentales que se diagnosticaron por otra enfermedad (Reid et al., 2010).

Las similitudes con nuestro estudio son varias, también los cambios acrales son los principales, pero la sintomatología osteomuscular (artralgias y síntomas de STC) se lleva más del 50%. Los casos incidentales son del 16%, similar con la serie estadounidense por lo que se puede decir que el infradiagnóstico no es mayor en nuestro país.

Lo anterior conduce a analizar el STC dentro de los pacientes con acromegalia. El resultado en nuestra serie es relevante, porque el 97,5% tiene diagnóstico de STC por electroconducción protocolizada con el mismo instrumento y realizada por el mismo operador. Esta prevalencia es llamativa comparada con series de otros países, donde si bien se muestran prevalencias considerables de STC, no ha sido estudiado ampliamente (Maione & Chanson, 2019).

En el estudio ACRO-POLIS de Francia el STC es donde más destaca y se demostró que junto con el daño del nervio cubital son las principales afectaciones neuromusculares al inicio de la enfermedad con un 42% (Caron et al., 2019). También sobresale otro estudio de neurocirujanos alemanes, realizado en 50 pacientes con acromegalia, donde el 64% tuvo síntomas de STC y 56% dieron positivo por electrofisiología (Baum, Lüdecke, & Herrmann, 1986).

Tabla 18. *Comparación de Prevalencias de STC en pacientes con acromegalia*

País	Prevalencia
Ecuador	97,1%
Bélgica	28,1%
España	18,7%
Estados Unidos	24%
Global	21,2%

Elaborado por: Paredes-Vinueza. (2020)

La sintomatología de los pacientes respecto al STC es variada, en la serie de México las parestesias de manos se encuentran en un 39% (Portocarrero-Ortiz et al., 2016), en cambio en nuestro medio llegan a 77,9% con 48,5% que refería dolor. Si bien solo la mitad de pacientes refirió como síntoma inicial alguna de las manifestaciones del STC, la mayoría de los que resultaron positivos en la electroconducción tenían alguno de los síntomas al interrogatorio dirigido, incluido el signo de Flick.

Esta importante prevalencia lleva a buscar asociaciones con otras variables que expliquen la gran diferencia incluso con la población general. La asociación con variables clínicas como la edad y el sexo no resultaron significativas, debido a que en

todos los grupos etarios casi el 100% de pacientes tuvo STC y así mismo solo 2 mujeres de todo el grupo dieron negativo.

No hubo tampoco una relación con alguna profesión específica, si bien tenemos una alta prevalencia de pacientes en quehaceres domésticos, también presentan STC profesionales de tercer nivel, técnicos, personal de construcción, artesanos y vendedores. Pero, en forma coincidente, todas son profesiones de riesgo, ya que como menciona un metaanálisis los factores que influyen son trabajos que incluyan vibración, uso de fuerza de las manos y movimientos repetitivos (Barcenilla et al., 2012).

Los años de retraso en el diagnóstico, conforman una variable importante en relación con STC, la media de años en los pacientes que tienen este síndrome es considerablemente mayor que los que no la tienen y lo principal es que además se relaciona con severidad, es decir, que a más años sin tratarse la acromegalia mayor daño del nervio mediano. Esta relación fue demostrada también en el análisis multivariado donde hay asociación significativa del grado severo de STC con el retraso. Es de remarcar que los estudios publicados no comparan esta variable con las comorbilidades.

Las variables bioquímicas en nuestro medio difieren de la literatura. Es importante destacar que los rangos de GH e IGF-1 son amplios y la media también es más alta en comparación a otros países. Así por ejemplo en nuestros pacientes la media de GH es de 32,6 ng/ml y la de IGF-1 es 3,5 N sobre lo normal, comparado con México donde es de 11,8 ng/ml y 2,4 N respectivamente (Portocarrero-Ortiz et al., 2016).

Esto último influyó en el STC, donde la media de GH fue mayor en los que tenían afectación del nervio dando una asociación positiva, al igual que con el nivel de daño donde el grado severo tuvo una media de esta hormona significativamente mayor que en el grado leve o moderado. La misma comparación no resultó significativa con los valores de IGF-1.

Con respecto a esto, un reporte demuestra que en la acromegalia es común la disfunción generalizada de los nervios periféricos, sin hallar correlación con otras

comorbilidades, ni los niveles de hormona de crecimiento (Pickettiii, Levin, Schneider, Campbell, & Sumner, 1975). Pero en Alemania comprobaron que luego de la cirugía del adenoma hipofisario que secreta exceso de GH, hubo cierta mejoría a la primera semana de los síntomas neuropáticos, aunque también reconocen las limitaciones en el seguimiento posterior de esos pacientes (Baum et al., 1986).

Hay también evidencia de que una parte de las personas con acromegalia tiene STC subclínico, es decir, sin síntomas, pero con electroconducción positiva (Kameyama, Tanaka, Hasegawa, Tamura, & Kuroki, 1993). Mencionan que la relación entre la intensidad de la neuropatía y los niveles de GH no se ha establecido, pero coinciden con el estudio de la Clínica Mayo en donde, sumados otros síntomas, la presencia de neuropatía del mediano es signo de acromegalia activa (O'Duffy, Randall, & MacCarty, 1973).

Se ha comparado la influencia del nivel de GH e IGF-1 en las comorbilidades de la acromegalia principalmente diabetes e hipertensión. Portocarrero-Ortiz et al., demostraron que la GH e IGF-1 son iguales en los pacientes con acromegalia normotensos e hipertensos pero que en las personas con diabetes, la media de las dos hormonas era mayor que en los euglucémicos (Portocarrero-Ortiz et al., 2016). Esto también lo demuestra un estudio de acromegalia en Londres, donde la GH se relaciona con alteración de la glucosa e isquemia cardíaca, mientras que la IGF-1 con enfermedad cerebrovascular y cardiomiopatía (Jayasena et al., 2011).

Una reciente revisión sobre los mecanismos de resistencia del receptor de IGF-1 puede esclarecer algunas de las peculiaridades respecto a la fisiopatología de las complicaciones inducidas por exceso hormonal en personas con acromegalia. Se menciona que, en la acromegalia activa, los altos niveles de IGF-1 circulantes pueden saturar sus receptores e internalizarlos en las células causando resistencia. Además, la GH per se produce hiperglucemia y ésta a su vez provoca resistencia a la IGF-1 disminuyendo también la sensibilidad a insulina perpetuando la diabetes. Entonces, este desarrollo de resistencia en el receptor de IGF-1 puede ayudar a explicar la relación directa solo de la GH con las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (Janssen, 2020).

Comparando con nuestro estudio, se puede plantear la hipótesis de que los niveles de GH también pueden estar más asociados con las comorbilidades neuronales y osteomusculares, en este caso el STC. Esto se comprueba por la asociación existente luego de análisis uni, bi y multivariado entre niveles de GH y severidad del STC. En contraste (contemplando la resistencia a IGF-1 postulada por Janssen) los niveles de IGF1 en nuestro estudio no demostraron relación con el STC y su severidad.

Así mismo en nuestro estudio se plantearon enfermedades asociadas a STC, como diabetes mellitus, hipotiroidismo central y primario sin encontrar una asociación estadísticamente significativa con la presencia o la severidad de esta neuropatía, ya que se detectó en todos los grupos. Esto se corrobora en un estudio donde analizaron la prevalencia de STC en personas con diabetes, hipotiroidismo y acromegalia, sin encontrar diferencias entre ellos (Oktayoglu et al., 2015). Entonces en nuestra serie, que un paciente tenga concomitantemente acromegalia y diabetes o hipotiroidismo, no hace la diferencia en cuanto a STC que si solo tuviera acromegalia.

Finalmente, en relación al tamaño del tumor, el macroadenoma también predominó casi con un 90%, este porcentaje es mayor que en otros reportes como el de España, donde el macroadenoma llega al 73% con 27% de microadenomas (Mestrón et al., 2004). Y con relación al STC, resultó que a mayor tamaño del tumor mayor prevalencia y nivel de severidad. Dato que podría verse influenciado precisamente porque los pacientes que no tenían STC o lo tenían de forma leve, presentaron microadenomas.

Estos resultados entonces, van a favor de que tanto los años de retraso en el diagnóstico, como el nivel de GH y el tamaño del adenoma hipofisario, tienen asociación con la presencia y severidad del STC.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- La prevalencia de STC en la cohorte analizada de pacientes con acromegalia es alta, llegando al 97,1% demostrado por estudio de electroconducción realizado por el mismo operador y en el mismo equipo de diagnóstico. Este porcentaje es significativamente mayor que en cohortes internacionales.
- En cuanto a la sintomatología de STC, un 50% lo refirió como uno de los síntomas principales al inicio de la enfermedad y dentro de los que resultaron positivos en el estudio de electroconducción el principal síntoma fue parestesias (77,9%).
- El nivel de severidad, según la escala de Padua, que predominó en los estudios de electroconducción fue moderado con 63,7%, seguido por el severo (25%) y leve (8,8%).
- La severidad del STC no se asoció estadísticamente con la edad, el sexo o la ocupación de los pacientes. La distribución fue uniforme en cada una de las variables y no hay predisposición por ninguna de ellas.
- Los años de retraso en el diagnóstico se asociaron de forma significativa con el nivel de severidad de STC, la media fue mayor en el grado severo con un valor de p menor a 0,05 en comparación con el grado leve o moderado, demostrado también en el análisis multivariado. Esto concluye, que la evolución de la acromegalia sin tratamiento puede empeorar las comorbilidades.
- El tamaño del adenoma hipofisario se relacionó con la presencia y la severidad del STC. Con respecto a esta última se demostró por medio de la relación directa con la D de Somers que, a mayor tamaño del adenoma mayor severidad del STC. Así mismo, el grado severo se asoció con el macroadenoma en el análisis multivariado.
- El nivel de GH como variable bioquímica tiene asociación significativa con la severidad del STC. La media fue mayor en el grado severo con un valor de p

menor a 0,05 en comparación a los grados leves y moderados. Por el contrario, la IGF-1 no tuvo asociación porque las medias fueron homogéneas en todos los niveles de severidad. Esto se puede explicar por el postulado de la resistencia del receptor de IGF-1, mencionado actualmente.

- Otras endocrinopatías como la diabetes mellitus, hipotiroidismo primario y central no tuvieron relación con la presencia ni con la severidad del STC, ya que todos quienes padecen estas comorbilidades no presentan un grado específico de severidad sino más bien una distribución homogénea. Además, cabe recalcar que la diabetes mellitus está controlada en el 96% de los casos.

6.2 RECOMENDACIONES

- Los pacientes que son diagnosticados en nuestro medio de acromegalia, deben ser entrevistados sobre sintomatología de STC y se les debe solicitar de forma protocolizada estudio de electroconducción. Así mismo, deben tener una historia clínica completa que incluya todos los datos respecto a la anamnesis de la enfermedad para tener en cuenta la evolución de la misma.
- Los estudios hormonales iniciales deben incluir tanto la GH como la IGF1, ya que las dos hormonas tienen potencial relación con la fisiopatología y las comorbilidades de los pacientes con acromegalia. También, el estudio de resonancia magnética debe ser registrado de manera adecuada, con el diámetro mayor del tumor hipofisario.
- Este estudio abre el campo para el análisis más a fondo de las comorbilidades de los pacientes con acromegalia. En el caso del STC al ser una de las comorbilidades osteomusculares que puede causar deterioro de la calidad de vida, se debe dar un seguimiento con estudio de electroconducción periódico o cuando el paciente refiera cambio en la sintomatología. Estos estudios deben ser realizados por personal calificado y con el equipo adecuado, siguiendo la estandarización.
- El seguimiento de los pacientes con STC tiene que evaluar el impacto del tratamiento farmacológico y/o quirúrgico de la acromegalia en la severidad y sintomatología de dicha neuropatía, para definir conductas terapéuticas que incluyan valoración de neurología o traumatología.
- El reconocimiento temprano de la enfermedad puede ayudar a la detección oportuna de comorbilidades, como se ha demostrado en este estudio el paso de los años sin tratamiento puede influir en la gravedad de alguna complicación. Por ello, es importante la educación al personal sanitario de primer nivel de atención, para la captación oportuna de casos.
- En próximos estudios, se debe complementar el impacto de la sintomatología del STC en la calidad de vida de los pacientes con acromegalia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abreu, A., Tovar, A. P., Castellanos, R., Valenzuela, A., Giraldo, C. M. G., Pinedo, A. C., ... Bronstein, M. D. (2016). Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*, *19*(4), 448–457. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>
- Arosio, M., Reimondo, G., Malchiodi, E., Berchiolla, P., Borraccino, A., De Marinis, L., ... Terzolo, M. (2012). Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: An Italian survey. *European Journal of Endocrinology*, *167*(2), 189–198. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0084>
- Atroshi, I., Gummesson, C., Johnsson, R., Ornstein, E., Ranstam, J., & Rosén, I. (1999). Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *Journal of the American Medical Association*, *282*(2), 153–158. <https://doi.org/10.1001/jama.282.2.153>
- Barcenilla, A., March, L. M., Chen, J. S., & Sambrook, P. N. (2012). Carpal tunnel syndrome and its relationship to occupation: A meta-analysis. *Rheumatology*, *51*(2), 250–261. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker108>
- Baum, H., Lüdecke, D. K., & Herrmann, H. D. (1986). Carpal tunnel syndrome and acromegaly. *Acta Neurochirurgica*, *83*(1–2), 54–55. <https://doi.org/10.1007/BF01420508>
- Ben-Shlomo, A., & Melmed, S. (2008). Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *37*(1), 101–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.002>
- Bex, M., Abs, R., T'Sjoen, G., Mockel, J., Velkeniers, B., Muermans, K., & Maiter, D. (2007). AcroBel - The Belgian registry on acromegaly: A survey of the “real-life” outcome in 418 acromegalic subjects. *European Journal of Endocrinology*, *157*(4), 399–409. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0358>
- Borson-Chazot, F., Garby, L., Raverot, G., Claustrat, F., Raverot, V., & Sassolas, G. (2012). Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: A review 30 years

after GHRH discovery. *Annales d'Endocrinologie*, 73(6), 497–502.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.09.004>

Brüske, J., Bednarski, M., Grzelec, H., & Zyluk, A. (2002). The usefulness of the phalen test and the hoffmann-tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Orthopaedica Belgica*, 68(2), 141–145.

Capatina, C., & Wass, J. A. H. (2015a). Acromegaly. *Journal of Endocrinology*, 226(2), T141–T160. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0109>

Capatina, C., & Wass, J. A. H. (2015b). Acromegaly. *Journal of Endocrinology*, 226(2), T141–T160. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0109>

Caron, P., Brue, T., Raverot, G., Tabarin, A., Cailleux, A., Delemer, B., ... Chanson, P. (2019). Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine*, 63(1), 120–129. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1764-4>

Chanson, P., Salenave, S., Kamenicky, P., Cazabat, L., & Young, J. (2009). Acromegaly. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 23(5), 555–574. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.010>

Chesnokova, V., Zonis, S., Barrett, R., Kameda, H., Wawrowsky, K., Ben-Shlomo, A., ... Melmed, S. (2019). Excess growth hormone suppresses DNA damage repair in epithelial cells. *JCI Insight*, 4(3). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125762>

Chesnokova, V., Zonis, S., Zhou, C., Recouvreux, M. V., Ben-Shlomo, A., Araki, T., ... Melmed, S. (2016). Growth hormone is permissive for neoplastic colon growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(23), E3250–E3259. <https://doi.org/10.1073/pnas.1600561113>

Claessen, K. M. J. A., Kroon, H. M., Pereira, A. M., Appelman-Dijkstra, N. M., Versteegen, M. J., Kloppenburg, M., ... Biermasz, N. R. (2013). Progression of vertebral fractures despite long-Term biochemical control of acromegaly: A prospective follow-up study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(12), 4808–4815. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2695>

- Claessen, K. M. J. A., Ramautar, S. R., Pereira, A. M., Romijn, J. A., Kroon, H. M., Kloppenburg, M., & Biermasz, N. R. (2014). Increased clinical symptoms of acromegalic arthropathy in patients with long-term disease control: A prospective follow-up study. *Pituitary*, *17*(1), 44–52. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0464-6>
- Colao, A., Grasso, L. F. S., Giustina, A., Melmed, S., Chanson, P., Pereira, A. M., & Pivonello, R. (2019). Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers*, *5*(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
- Cuevas-Ramos, D., Carmichael, J. D., Cooper, O., Bonert, V. S., Gertych, A., Mamelak, A. N., & Melmed, S. (2015). A structural and functional acromegaly classification. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *100*(1), 122–131. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2468>
- Dal, J., Leisner, M. Z., Hermansen, K., Farkas, D. K., Bengtsen, M., Kistorp, C., ... Jørgensen, J. O. L. (2018). Cancer Incidence in Patients with Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *103*(6), 2182–2188. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457>
- De Herder, W. W. (2016). The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology*, *103*(1), 7–17. <https://doi.org/10.1159/000371808>
- Dimaraki, E. V., Chandler, W. F., Brown, M. B., Jaffe, C. A., Kim, S. Y., Taussig, R., ... Barkan, A. L. (2006). The role of endogenous growth hormone-releasing hormone in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(6), 2185–2190. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2398>
- Dimaraki, E. V., Jaffe, C. A., Demott-Friberg, R., Chandler, W. F., & Barkan, A. L. (2002). Acromegaly with apparently normal GH secretion: Implications for diagnosis and follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *87*(8), 3537–3542. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8658>
- Fajardo-montañana, C., Daly, A. F., Riesgo-suárez, P., Gómez-vela, J., Tichomirowa, M. A., Camara-gómez, R., & Beckers, A. (2009). Mutaciones de AIP en

adenomas hipofisarios familiares y esporádicos: experiencia local y revisión de la literatura. *Endocrinología y Nutrición*, 56(7), 369–377. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)72456-8](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)72456-8)

Faje, A. T., & Barkan, A. L. (2010). Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(5), 2486–2491. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2634>

Famini, P., Maya, M. M., & Melmed, S. (2011). Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: Ten-year experience in 2598 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(6), 1633–1641. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0168>

Gadelha, M. R., Kasuki, L., Lim, D. S. T., & Fleseriu, M. (2018). Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: An update. *Endocrine Reviews*, 40(1), 268–332. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00115>

Giustina, A., Barkan, A., Beckers, A., Biermasz, N., Biller, B. M. K., Boguszewski, C., ... Melmed, S. (2020). A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: An update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(4), E937–E946. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>

Grynberg, M., Salenave, S., Young, J., & Chanson, P. (2010). Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(10), 4518–4525. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2815>

Hannon, A. M., Thompson, C. J., & Sherlock, M. (2017). Diabetes in Patients With Acromegaly. *Current Diabetes Reports*, 17(2). <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0838-7>

Herder, W. W. (2009). Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary*, 12(3), 236–244. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0138-y>

- Hoskuldsdottir, G. T., Fjalldal, S. B., & Sigurjonsdottir, H. A. (2015). The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary*, *18*(6), 803–807. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0655-4>
- Hui, A. C. F., Wong, S. M., Leung, H. W., Man, B. L., Yu, E., & Wong, L. K. S. (2011). Gabapentin for the treatment of carpal tunnel syndrome: A randomized controlled trial. *European Journal of Neurology*, *18*(5), 726–730. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03261.x>
- Huisstede, B. M., Fridén, J., Coert, J. H., & Hoogvliet, P. (2014). Carpal tunnel syndrome: Hand surgeons, hand therapists, and physical medicine and rehabilitation physicians agree on a multidisciplinary treatment guideline—results from the European HANDGUIDE study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *95*(12), 2253–2263. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.06.022>
- Jamal, G. A., Kerr, D. J., McLellan, A. R., Weir, A. I., & Davies, D. L. (1987). Generalised peripheral nerve dysfunction in acromegaly: A study by conventional and novel neurophysiological techniques. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *50*(7), 886–894. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.7.886>
- Janssen, J. A. M. J. L. (2020). Mechanisms of putative IGF-I receptor resistance in active acromegaly. *Growth Hormone and IGF Research*, *52*(March), 101319. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101319>
- Jayasena, C. N., Comminos, A. N., Clarke, H., Donaldson, M., Meeran, K., & Dhillon, W. S. (2011). The effects of long-term growth hormone and insulin-like growth factor-1 exposure on the development of cardiovascular, cerebrovascular and metabolic co-morbidities in treated patients with acromegaly. *Clinical Endocrinology*, *75*(2), 220–225. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04019.x>
- Kameyama, S., Tanaka, R., Hasegawa, A., Tamura, T., & Kuroki, M. (1993). Subclinical Carpal Tunnel Syndrome in Acromegaly. *Neurologia Medico-Chirurgica*, *33*(8), 547–551. <https://doi.org/10.2176/nmc.33.547>
- Katznelson, L., Laws, E. R., Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., &

- Wass, J. A. H. (2014). Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(11), 3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- Landis, C. A., Harsh, G., Lyons, J., Davis, R. L., Mc cormick, F., & Bourne, H. R. (1990). Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71(6), 1416–1420. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-6-1416>
- Lazovic, M., Ilic-Stojanovic, O., Kocic, M., Zivkovic, V., Hrkovic, M., & Radosavljevic, N. (2014). Placebo-controlled investigation of low-level laser therapy to treat carpal tunnel syndrome. *Photomedicine and Laser Surgery*, 32(6), 336–344. <https://doi.org/10.1089/pho.2013.3563>
- Lombardi, G., Galdiero, M., Auriemma, R. S., Pivonello, R., & Colao, A. (2006). Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology*, 83(3–4), 211–217. <https://doi.org/10.1159/000095530>
- Maione, L., & Chanson, P. (2019). National acromegaly registries. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33(2), 101264. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>
- Melmed, S., & Kleinberg, D. (2017). Masas y tumores hipofisarios. In *Williams. Tratado de endocrinología + ExpertConsult* (13th Editi). <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-101-4/00009-1>
- Mercado, M., Gonzalez, B., Vargas, G., Ramirez, C., Espinosa De Los Monteros, A. L., Sosa, E., ... Guinto, G. (2014). Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(12), 4438–4446. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2670>
- Mestrón, A., Webb, S. M., Astorga, R., Benito, P., Catalá, M., Gaztambide, S., ... Ruano Vieitez, B. (2004). 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(4), 439–446. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510439>
- Miller, A., Doll, H., David, J., & Wass, J. (2008). Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 158(5), 587–593. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0838>
- O’Duffy, J. D., Randall, R. V., & MacCarty, C. S. (1973). Median neuropathy (carpal-tunnel syndrome) in acromegaly. A sign of endocrine overactivity. *Annals of Internal Medicine*, 78(3), 379–383. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-78-3-379>
- Oktayoglu, P., Nas, K., Kılınç, F., Tasdemir, N., Bozkurt, M., & Yıldız, I. (2015). Assessment of the presence of carpal tunnel syndrome in patients with diabetes mellitus, hypothyroidism and acromegaly. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(6), OC14–OC18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13149.6101>
- Padua, L., Lo Monaco, M., Padua, R., Gregori, B., & Tonali, P. (1997). Neurophysiological classification of carpal tunnel syndrome: Assessment of 600 symptomatic hands. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 18(3), 145–150. <https://doi.org/10.1007/BF02048482>
- Padua, Luca, Coraci, D., Erra, C., Pazzaglia, C., Paolasso, I., Loreti, C., ... Hobson-Webb, L. D. (2016). Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1273–1284. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30231-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30231-9)
- Padua, Luca, Padua, R., Lo Monaco, M., Aprile, I., & Tonali, P. (1999). Multiperspective assessment of carpal tunnel syndrome: A multicenter study. *Neurology*, 53(8), 1654–1659. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.8.1654>
- Pickettiii, J. B. E., Levin, S. R., Schneider, V., Campbell, M. J., & Sumner, A. J. (1975). *Ne u rom uscu lar com pl icat ions of acromegaly*. (April 1973), 638–645.
- Portocarrero-Ortiz, L. A., Vergara-Lopez, A., Vidrio-Velazquez, M., Uribe-Diaz, A. M., García-Dominguez, A., Reza-Albarrán, A. A., ... Pacheco, P. E. A. (2016). The Mexican acromegaly registry: Clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(11), 3997–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937>

- Pourmemari, M. H., & Shiri, R. (2016). Diabetes as a risk factor for carpal tunnel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, *33*(1), 10–16. <https://doi.org/10.1111/dme.12855>
- Prencipe, N., Floriani, I., Guaraldi, F., Di Giacomo, S. V., Cannavo, S., Arnaldi, G., ... Grottoli, S. (2016). ACROSCORE: A new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clinical Endocrinology*, *84*(3), 380–385. <https://doi.org/10.1111/cen.12959>
- Pryse-Phillips, W. E. M. (1984). Validation of a diagnostic sign in carpal tunnel syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *47*(8), 870–872. <https://doi.org/10.1136/jnnp.47.8.870>
- Ramirez-Lafita, F. (2013). Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome. *Annals of Internal Medicine*, *159*(12), 857–858. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00017>
- Reid, T. J., Post, K. D., Bruce, J. N., Nabi Kanibir, M., Reyes-Vidal, C. M., & Freda, P. U. (2010). Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: Acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clinical Endocrinology*, *72*(2), 203–208. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03626.x>
- Ritvonen, E., Löyttyniemi, E., Jaatinen, P., Ebeling, T., Moilanen, L., Nuutila, P., ... Schalin-Jääntti, C. (2016). Mortality in acromegaly: A 20-year follow-up study. *Endocrine-Related Cancer*, *23*(6), 469–480. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0106>
- Sano, T., Asa, S. L., & Kovacs, K. (1988). Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: Clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocrine Reviews*, *9*(3), 357–373. <https://doi.org/10.1210/edrv-9-3-357>
- Sasagawa, Y., Tachibana, O., Doai, M., Tonami, H., & Iizuka, H. (2015). Median nerve conduction studies and wrist magnetic resonance imaging in acromegalic patients with carpal tunnel syndrome. *Pituitary*, *18*(5), 695–700. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0642-9>

- Shiri, R., Pourmemari, M. H., Falah-Hassani, K., & Viikari-Juntura, E. (2015). The effect of excess body mass on the risk of carpal tunnel syndrome: A meta-analysis of 58 studies. *Obesity Reviews*, *16*(12), 1094–1104. <https://doi.org/10.1111/obr.12324>
- Shiri, Rahman. (2014). Hypothyroidism and carpal tunnel syndrome: A meta-analysis. *Muscle and Nerve*, *50*(6), 879–883. <https://doi.org/10.1002/mus.24453>
- Tagliafico, A., Resmini, E., Nizzo, R., Bianchi, F., Minuto, F., Ferone, D., & Martinoli, C. (2008). Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *93*(3), 905–909. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1719>
- Trouillas, J., Labat-Moleur, F., Sturm, N., Kujas, M., Heymann, M. F., Figarella-Branger, D., ... Calender, A. (2008). Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): A case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *American Journal of Surgical Pathology*, *32*(4), 534–543. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31815ade45>
- Verrua, E., Ronchi, C. L., Ferrante, E., Ferrari, D. I., Bergamaschi, S., Ferrero, S., ... Lania, A. G. (2010). Acromegaly secondary to an incidentally discovered growth-hormone-releasing hormone secreting bronchial carcinoid tumour associated to a pituitary incidentaloma. *Pituitary*, *13*(3), 289–292. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0146-y>
- Vouzouneraki, K., Esposito, D., Mukka, S., Granfeldt, D., Ragnarsson, O., Dahlqvist, P., & Olsson, D. S. (2020). Carpal tunnel syndrome in acromegaly: a nationwide study. *European Journal of Endocrinology*, 33136549. <https://doi.org/10.1530/eje-20-0530>
- Wassenaar, M. J. E., Biermasz, N. R., van Duinen, N., van der Klaauw, A. A., Pereira, A. M., Roelfsena, F., ... Romijn, J. A. (2009). High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: A case-control study. *European Journal of Endocrinology*, *160*(3), 357–365. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0845>

Wipperman, J., & Goerl, K. (2016). Diagnosis and management of carpal tunnel syndrome. *Journal of Musculoskeletal Medicine*, 94, 47–60.

ANEXOS

ANEXO 1. Formulario de recolección de Datos – Acromegalia

ACROMEGALIA / FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS					
1.-GENERALES					
Código				Género: F () M ()	FN: / /
Etnia:	Occupación:			Edad:	
Lugar nacimiento (ciudad y cantón):			L. de residencia (ciudad y cantón)		
2.-PRESENTACIÓN CLÍNICA					
Notó cambios en su apariencia: SI () NO () Cuáles? () *especificar # de lista sección 3.				Edad diagnóstico bioquímico: _____	
A qué edad noto cambios:				Retraso en el diagnóstico: _____	
3-SINTOMAS Y SIGNOS AL INICIOS DE LA ENFERMEDAD					
	Síntoma inicial principal (x)		Síntoma inicial principal (x)	Otros (x) molestias	
Incidental		Aumento de peso			
Cambios acrales		Ginecomastia			
Cefaleas		Debilidad			
Amenorreas		Mareo			
Cambios dentales		Agnes del sueño			
Síntomas de Sd. de túnel carpo		Bocio			
Cambios visuales		Acrocordones			
Disfunción sexual		Hirsutismo			
Galactorrea		Hiperhidrosis			
Artralgia		Depresión			
Dolor de pecho		Parestesias			
Crisis hipertensiva		Mialgias			
4.- IMC: _____					
5.-LABORATORIO INICIAL					
	Valor	Rango			
GH EN AYUNAS					
IGF 1					
6.-COMORBILIDADES					
Hipotiroidismo primario	SI () NO ()				
Hipotiroidismo central	SI () NO ()				
Diabetes mellitus tipo II	SI () NO ()	Control adecuado de Diabetes	SI () NO ()		
7.-ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS					
Electromiografía:	SI () NO ()				
Neuropatía del Mediano:					
Severidad de neuropatía del Mediano	LEVE () MODERADO () SEVERO ()				
Adenoma Hipofisario por RM					
Macroadenoma					
Microadenoma					
Notas:					

ANEXO 2. Cuestionario de sintomatología de STC

CUESTIONARIO SOBRE SINTOMATOLOGÍA DE SÍNDROME DE TÚNEL CARPIANO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA	
NOMBRE: _____	EDAD: ____
OCUPACIÓN ACTUAL: _____	
SINTOMAS DE TUNEL CARPIANO AL INICIO DE LA ENFERMEDAD: SI	NO
¿Ha presentado sensación de cosquilleo o amortiguamiento o calambres en las manos?	
SI	
NO	
¿Ha presentado pérdida de fuerza en las manos?	
SI	
NO	
¿Ha presentado dolor en manos?	
SI	
NO	
¿Alguno de los anteriores síntomas se presenta en la noche o cuando tiene la mano sin mover y tiene que sacudirla para que mejoren? (Signo de Flick)	
SI	
NO	

ANEXO 3. Fotografías

Hospital de Especialidades Eugenio Espejo 2020



Consulta Externa y Servicio de Endocrinología del Hospital Eugenio Espejo



Revisión de historias clínicas del Sistema Hosvital



Revisión de historias físicas en Estadística



*Estudio de electroconducción realizada a paciente con acromegalia por Dra. Socorro
Gómez Especialista en Electrofisiología*