Ministerio de Salud
Dirección de Redes Integradas de Salud
Lima Centro
Hospital Nacional Dos de Mayo

N° 134 -2025/D/HNDM

Resolución Directoral

Lima, 21 de Julio de 2025

VISTO: El Expediente Administrativo Registro N° 17918-2025, que contiene, entre otros documentos, el formato denominado: "Formato de Seguimiento Posoperatorio Acromegalia" y el proyecto de documento normativo Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Manejo Clínico de Acromegalia y Gigantismo, del Servicio de Endocrinología del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

CONSIDERANDO:

Que, los artículos 7° y 9° de la Constitución Política del Perú, señalan que todos tienen derecho a la protección de su salud, la del medio familiar y la de la comunidad, y que el Estado determina la política nacional de salud, correspondiendo al Poder Ejecutivo normar y supervisar su aplicación, siendo responsable de diseñarla y conducirla en forma plural y descentralizadora para facilitar a todo el acceso equitativo a los servicios;

Que, la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establece que la protección de la salud es de interés Público; y, por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla; señalando en el primer párrafo del artículo VI, del Título Preliminar que es de interés público la provisión de servicios de salud, cualquiera sea la persona o institución que los provea. Es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, mediante Decreto Supremo N° 013-2006-SA, se aprueba el Reglamento de Establecimiento de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, el cual tiene por objetivo establecer los requisitos y condiciones para la operación y funcionamiento de los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo, orientados a garantizar la calidad de sus prestaciones, así como los mecanismos para la verificación, control y evaluación de su cumplimiento;

Que, el artículo 9° del precitado Reglamento, y modificatorias, refiere que los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo están obligados a garantizar la calidad y seguridad de la atención que ofrecen a sus pacientes, a proporcionarles los mayores beneficios posibles en su salud, a protegerlos integralmente contra riesgos innecesarios y satisfacer sus necesidades y expectativas en lo que corresponda;

Que, la NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN: "Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica", aprobada mediante Resolución Ministerial N° 214-2018/MINSA, en los numerales 4.2.6., 4.2.8., 4.2.12., 4.2.19. y 5.2.2., establecen que, los formatos de atención que forman parte de la historia clínica deben consignar los nombres y apellidos completos del paciente o usuario de salud y el número de historia clínica, ubicados en un lugar uniforme y de fácil visibilidad, en el caso de hospitalización debe registrarse también el servicio, el número de cama y el episodio de hospitalización, en cumplimiento a lo establecido en la normatividad vigente. El personal de la salud es responsable de la veracidad y legibilidad de los datos e información que se registren en los diferentes formatos que integran la historia clínica, así como de la custodia y conservación de estas, cuando les sean entregadas para las actividades de atención, docencia e investigación. Son funciones del Comité Institucional de Historias Clínicas, entre otras, emitir opinión técnica a la Dirección o Jefatura de la IPRESS sobre cualquier cambio propuesto en los formatos de registro de las prestaciones que integran. En el caso de prestaciones especializadas o altamente especializadas que requieran del diseño de formatos adicionales a los establecidos previamente o incorporar una o más variables adicionales a los formatos básicos previamente establecidos, deberán formalizarse a través de un acto resolutivo para formar parte de la historia clínica, considerando los aspectos señalados en la presente norma;

Que, mediante Informe N° 122-2025-HNDM/DEM, de fecha 21 de abril de 2025, suscrito por el Jefe del Servicio de Endocrinología y la Jefa del Departamento de Especialidades Médicas, a través del cual sustentan y justifican la elaboración del proyecto de Guía Técnica: Guía Práctica Clínica de Diagnóstico y Manejo Clínico de Acromegalia y Gigantismo, del Servicio de Endocrinología, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo", señalando que, constituye una herramienta normativa esencial para estandarizar la atención de esta compleja patología, mejorar el acceso a diagnóstico y tratamientos oportunos y reducir la variabilidad en la práctica clínica, razón por el cual solicitan su aprobación mediante el presente acto resolutivo;

Que, sin perjuicio de lo antes señalado, la Jefatura de la Oficina de Gestión de la Calidad, expide la Nota Informativa N° 97-2025-HNDM/OGC, de fecha 13 de mayo de 2025, mediante el cual emite su opinión favorable para la aprobación del documento propuesto Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Manejo Clínico de Acromegalia y Gigantismo y el formato para ser incluido en la historia clínica, e indica que adjunta el Informe N° 122-2025-HNDM/DEM, para que continúe su trámite de aprobación mediante acto Resolutivo;

Que, mediante Informe N° 05-2025-P-CIHC-HNDM, de fecha 24 de junio de 2025, la Presidenta del Comité Institucional de Historias Clínicas, emite su opinión favorable para la aprobación el formato denominado: "Formato de Seguimiento Posoperatorio Acromegalia"; para lo cual adjunta el Acta N° 016-2025-CIHC-HNDM, de fecha 03 de junio de 2025, expedida por el Comité Institucional de Historias Clínicas, Del Hospital Nacional "Dos de Mayo", del que se desprende que por unanimidad, han brindado opinión favorable para que se apruebe e incorpore en la historia clínica el citado formato, el mismo que debe aprobarse a través del presente acto resolutivo;

Que, con Resolución Ministerial Nº 826-2021/MINSA, se aprueban las *"Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud"*, cuyo objetivo general es establecer las disposiciones relacionadas con los procesos de formulación, aprobación, modificación y difusión de los documentos normativos que expide el MINSA, siendo de observancia obligatoria por los órganos, unidades orgánicas y órganos desconcentrados del Ministerio de Salud;

Que, el numeral 6.1.3 de la precitada norma, define a la Guía Técnica como: *"El documento normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objetivo de un proceso, procedimientos o actividades, y a desarrollo de una buena práctica."*;

Que, el artículo 31° del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional "Dos de Mayo", aprobado con Resolución Ministerial Nº 696-2008/MINSA, señala que el Servicio de Endocrinología es una unidad orgánica encargada de brindar atención médica especializada a los daños que afecten el sistema endocrino del paciente; depende del Departamento de Especialidades Médicas y tiene asignada entre sus funciones: "*e) Ejecutar y proponer protocolos y procedimientos de atención médica orientados a proporcionar un servicio eficiente y eficaz.*";

Que, el proyecto de documento normativo Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Manejo Clínico de Acromegalia y Gigantismo del Servicio de Endocrinología, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo", tiene por finalidad, contribuir a establecer un manejo clínico homogéneo y basado en procesos estandarizados y en la mejor evidencia científica de la Acromegalia en el Hospital Nacional "Dos de Mayo" de manera que se puede optimizar el tratamiento en el marco de la atención integral de los pacientes con dicho padecimiento, tratando de optimizar la sobrevida y calidad de vida;

Que, la precitada Guía Técnica, define a la acromegalia como una enfermedad rara, crónica, caracterizada por desproporción esquelética tisular y orgánica la cual se debe a la producción excesiva de hormona de crecimiento GH); asimismo, define el gigantismo de la siguiente manera: *"sigue la misma fisiopatología que la acromegalia, pero ocurre cuando el exceso de GH tiene efecto en el crecimiento lineal antes del término de la pubertad y el cierre de la epífisis, mientras que la acromegalia ocurre posterior al mismo"*;

Con las visaciones, del Director Adjunto de la Dirección General, de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, de la Jefa del Departamento de Especialidades Médicas; y, del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica;

De conformidad con lo establecido en la Resolución Ministerial N° 696-2008/MINSA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional "Dos de Mayo" y la Resolución Ministerial N° 0886-2023/MINSA, de fecha 15 de setiembre de 2023, que designa temporalmente al Director de Hospital III (CAP-P N° 001), de la Dirección General del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Aprobar el formato denominado: "Formato de Seguimiento Posoperatorio Acromegalia".

El mismo que en un total de una (1) foja, forma parte integrante de la presente resolución y de la historia clínica.

Artículo 2°.- Disponer que, la Jefatura de la Oficina de Estadística e Informática, realice la impresión y distribución, del formato aprobado a través del artículo primero de la presente resolución.

Artículo 3°.- Disponer que, la Jefatura de la Oficina de Estadística e Informática, convierta el formato aprobado, en el artículo primero de la presente resolución, en formato digital, para su implementación en la historia clínica electrónica del Hospital.

Ministerio de Salud
Dirección de Redes Integradas de Salud
Lima Centro
Hospital Nacional Dos de Mayo

N° 134 -2025/D/HNDM

Resolución Directoral

Lima, 21 de Julio de 2025

Artículo 4°.- Aprobar la **Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Manejo Clínico de Acromegalia y Gigantismo,** del Servicio de Endocrinología, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo", el que en treinta y seis (36) fojas, forma parte integrante de la presente resolución.

Artículo 5.- Disponer que, la Jefatura del Departamento de Especialidades Medicas, haga el seguimiento para el uso adecuado, de los formatos aprobados en el artículo primero, así como la difusión, supervisión y cumplimiento de la Guía aprobada en el artículo cuarto de la presente resolución.

Artículo 6°.- Disponer que, la Jefatura de la Oficina de Estadística e Informática de la Institución publique la presente resolución directoral en el portal institucional del Hospital http://www.hdosdemayo.gob.pe.

Regístrese, comuníquese y publíquese;

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
M.C. VICTOR RAFAEL GONZALES PEREZ
DIRECTOR GENERAL - DIRECCIÓN GENERAL
C.M.P. 27450 - R.N.E. 13977

VRGP/JEVT/amdcyd

C.c.:
- Dirección General.
- Dirección Adjunta.
- Ofic. de Control Institucional
- Ofic. Gestión de la Calidad
- Dpto. de Especialidades Médicas.
- Ofic. Asesoría Jurídica.
- Ofic. Estadística e Informática.
- Servicio de Endocrinología.
- Archivo.

PERÚ	Ministerio de Salud	Hospital Nacional Dos de Mayo	Departamento de Especialidades Medicas

Servicio de Endocrinología

HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

FORMATO DE SEGUIMIENTO POSOPERATORIO ACROMEGALIA

Nombre y Apellidos de Paciente:			N° Historia Clínica
Edad	Sexo M ( ) F ( )	Tipo de seguro: SIS ( ) PAG (= OTRO:	Nº DNI

Fecha de evaluación	PO inmediato	1er control	2do control

A. Seguimiento por Imagen. Registrar los datos según corresponda

• **Fecha de examen de RNM**			
• **Tamaño del macroadenoma (t x c-c x a-p) mm**			
• **Invasión de paraselar y supraselar**			
• **Ifg-1**			
• **Gh random**			

B. Síntomas y Signos de la Actividad de acromegalia: *Registrar los signos y síntomas presentes.*

• Hiperhidrosis			
• Artralgias			
• Disnea			
• Aumento de TCSC >2,5 cm a nivel de talón			
• Relación Diámetro AP/T de Muñeca			
• Cefalea			
• Hiperfosforemia (> 4,5 mg/dl)			
• Glicemia no controlada			
• IGF-1 Elevada (para sexo y edad)			
• GH aleatoria >1			

Observaciones y/o comentarios:

Firma y sello del Medico responsable del seguimiento			

HOSPITAL NACIONAL
"DOS DE MAYO"

GUIA TECNICA:
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO DE ACROMEGALIA Y GIGANTISMO.

Departamento de Especialidades Medicas

Servicio de Endocrinología

2025

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M.P 59471 R.N.E. 29623

DIRECTIVO

Dr. Victor Rafael Gonzales Perez
Director General del Hospital Nacional Dos de Mayo

Ing. LUIS CERRO OLIVARES
Director Administrativo del Hospital Nacional Dos de Mayo

Dra. Gliceria LAVADO DE LA FLOR
Jefe de la Oficina de Gestión de Calidad

Dra. Lucia BOBBIO FUJISHIMA
Jefa del Departamento de Especialidades Medicas

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Dr. GONZALO E. MIRANDA MANRIQUE
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M.P. 59471 R.N.E. 28623

EQUIPO ELABORADOR

Dr. Gonzalo Miranda Manrique
Médico Especialista de Endocrinología

Dr. Dr. Dante Gamarra Gonzales
Médico Especialista Endocrinología

Dr. Darío Ugarte Mercado
Médico Especialista Endocrinología

DEPARTAMENTOS EN CONSENSO CLINICO

Dr. Gonzalo Miranda Manrique
Jefe de servicio de Endocrinología

Pedro Soto
Jefe de Servicio de Neurocirugía

INTEGRANTES DEL SERVICIO

Dr. Hugo Arbañil Huamán
Médico Especialista de Endocrinología

Dra. Margarita Bocanegra Moreno
Médico Especialista de Endocrinología

Dr. Dante Gamarra González
Médico Especialista de Endocrinología

Dr. Sorel Gonzales Cruz
Médico Especialista de Endocrinología

Dr. Darío Ugarte Mercado
Médico Especialista de Endocrinología

Dr. Gonzalo Miranda Manrique
Médico Especialista de Endocrinología

Dra. Rosa Pando Álvarez
Médico Especialista de Endocrinología

Dra. Luciana Rafael Robles
Médico Especialista de Endocrinología

Dra. Magaly Sanabria Bustamante
Médico Especialista de Endocrinología

MINISTERIO DE SALUD – HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 59471 R.N.E. 21523

ÍNDICE

Pág.

I. Finalidad 1

II. Objetivo 1

III. Ámbito de aplicación 1

IV. Proceso o procedimiento para estandarizar, diagnóstico y tratamiento de patología ... 1

V. Consideraciones generales 2

5.1. Definiciones: 2

5.2. Etiología 2

5.3. Fisiopatología: 4

5.4. Aspectos epidemiológicos: 5

5.5. Factores de riesgo asociados 6

VI. Consideraciones específicas. 6

6.1. Cuadro clínico 6

6.2. Diagnóstico 8

6.3. Exámenes auxiliares 10

6.4. Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutiva. 14

6.5. Complicaciones: 19

6.6. Criterios de referencia y contra referencia 21

6.7. Flujograma 22

VII. Anexos: 26

VIII. Referencias bibliográficas o bibliografía 31

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" DPTO. ESPECIALIDADES MÉDICAS

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P 59471 R.N.E 28623

GUÍA TÉCNICA:
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO DE ACROMEGALIA-GIGANTISMO.

I. FINALIDAD

La presente guía tiene como finalidad contribuir a establecer un manejo clínico homogéneo y basado en procesos estandarizados y en la mejor evidencia científica de la Acromegalia en el Hospital Nacional Dos de Mayo de manera que se pueda optimizar el tratamiento en el marco de la atención integral de los pacientes con dicho padecimiento, tratando de optimizar la sobrevida y calidad de vida.

II. OBJETIVO

Estandarizar los criterios, procedimientos y manejo en general de Acromegalia en el Hospital Nacional dos de Mayo en el marco de la atención integral de salud.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El ámbito es de aplicación obligatoria por. el servicio de Endocrinología del Hospital Nacional dos de Mayo y de referencia para los servicios que intervienen de manera indirecta en el manejo de los pacientes con diagnóstico de Acromegalia de manera que se garantice la atención integral de los pacientes con dicho padecimiento.

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes mayores de 15 años de ambos sexos, gestantes con características clínicas sugerentes de acromegalia o referidos para estudio por probabilidad de dicha enfermedad.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO PARA ESTANDARIZAR, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PATOLOGÍA

4.1. NOMBRE

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Clínico de acromegalia y gigantismo.

4.2. CÓDIGO CE 10:

CODIGO CIE 10	NOMBRE
E220	Acromegalia y gigantismo hipofisario
D352	Tumor benigno de la hipófisis

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P 59471 R.N.E. 28823

V. CONSIDERACIONES GENERALES:

5.1. DEFINICIONES:

Los tumores hipofisiarios, aunque en su mayoría son adenomas sin características histológicas de carcinoma, se puede hallar invasión, recidiva y proliferación con persistencia de hipersecreción hormonal (GH con o sin prolactina) causando morbilidad significativa y mortalidad. Por lo que en el 14vo encuentro internacional del Club de Patología Pituitaria (2017) se propone cambiar la nomenclatura a: "tumor neuroendocrino pituitario productor de hormona de crecimiento" o PitNET productor de GH (1); dicha nomenclatura fue aceptada y adoptada por la OMS en el 2022 (2).

Acromegalia: es una enfermedad rara crónica caracterizada por desproporción esquelética tisular y orgánica la cual se debe a la producción excesiva de Hormona de Crecimiento (GH), y consecuentemente por la producción hepática de Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Por lo general se diagnostica debido a signos típicos como macroglosia, agrandamiento acral, prognatismo de la mandíbula y maloclusión. Las complicaciones sistémicas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la acromegalia, y muchos pacientes permanecen sin diagnosticar durante varios años. Las mejoras en el abordaje quirúrgico, nuevos fármacos y avances en la radioterapia han resultado en un considerable cambio tratamiento y pronóstico de los pacientes tratados por Acromegalia (3,4)

Gigantismo: sigue la misma fisiopatología que la acromegalia, pero ocurre cuando el exceso de GH tiene efecto en el crecimiento lineal antes del término de la pubertad y el cierre de la epífisis mientras que la acromegalia ocurre posterior al mismo. (4)

GH La hormona del crecimiento (**GH**, del inglés: growth hormone) es una hormona proteica secretada por la adenohipófisis. Regula el crecimiento postnatal, el metabolismo y el balance electrolítico; aumenta la lipolisis y disminuye los depósitos de grasa; aumenta la captación de proteínas y mantiene la masa y fuerza muscular. Los efectos de la hormona del crecimiento pueden ser descritos de forma general como anabólicos. Como la mayoría de las otras hormonas proteicas, la GH actúa interactuando con un receptor específico en la superficie de las células. (4)

IGF-1 El factor de crecimiento insulínico tipo 1, también conocido como somatomedina C, o IGF-1 (del inglés: insulin-like growth factor-1) es una proteína que en humanos es codificada por el gen IGF1. Su acción principal es mediada por la unión a su receptor específico, el receptor de factor de crecimiento insulínico tipo 1, abreviado como IGF1R, presente en muchos tipos de tejidos. En la unión al IGF1R, un receptor tirosina quinasa, inicia la señalización intracelular; el IGF-1 es uno de los activadores naturales más potentes de la transducción de señal Protein kinasa B (PKB), un estimulador del crecimiento y proliferación celular, y un potente inhibidor de la muerte celular programada. Los principales órganos sintetizadores del IGF-1 es el hígado, aunque también se produce a nivel local en la placenta, el corazón, el pulmón, el riñón, el páncreas, el bazo, el intestino delgado, los testículos, los ovarios, el intestino grueso, el cerebro, la médula ósea y la hipófisis. La producción es estimulada por la hormona del crecimiento (GH) y puede ser retardada por la desnutrición, la falta de sensibilidad a la hormona del crecimiento, la falta de receptores de hormona del crecimiento, o fallas en la ruta de señalización post-receptores (segundo mensajero) de GH. (4)

5.2. ETIOLOGÍA.

El exceso de GH se puede atribuir a las siguientes 3 fuentes (4):

- Primario
  - Adenoma pituitario
  - Carcinoma Pituitario
  - Tumor Extra pituitario
  - Síndromes Familiares

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 59471 R.N.E. 28623

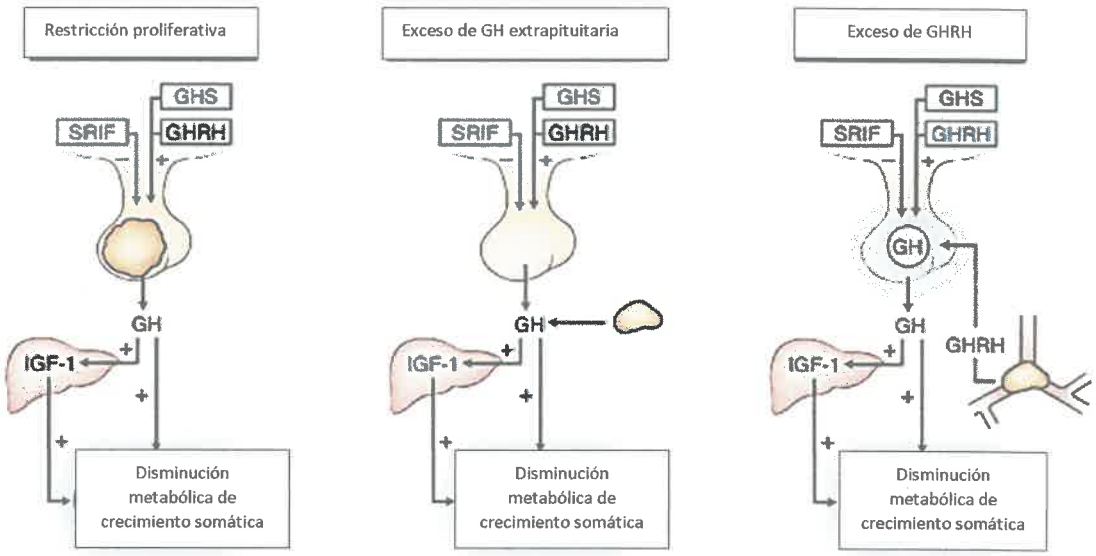
- Extra pituitario
  - Tumor de islote de células pancreáticas
  - Linfoma
  - Iatrogénico

- Exceso de GH- RH.
  - Central (tumor hipotalámico)
  - Periférico (tumor carcinoide pancreático)

En el 98% de los casos es causado por un adenoma hipofisario productor de GH. (3)

Raramente tumores secretores de GH-RH en otras partes del cuerpo causan la hipersecreción pituitaria de GH ocasionan clínica de acromegalia. Mutaciones de oncogenes o genes supresores rara vez pueden provocar acromegalia familiar, de manera similar mutaciones esporádicas pueden también causar acromegalia en pacientes con síndrome de McCune-Albright.

Figura N°01: Patogénesis de Acromegalia. (5)



Excesos de GH Primario:	Exceso de GH Extrapituitario:	Exceso de GHRH:
Adenoma pituitario: Célula Mixta GH y Prolactina. Plurihormonal. Somatotropo silente. Stem cell acidófilo. Células densamente granuladas GH. Escasamente granulado. Carcinoma pituitario. Ectópico.	Tumor de las células de islote pancreático. Linfoma. Iatrogénico.	**Central:** Tumor Hipotalámico. **Periférico:** Carcinoide bronquial. Cáncer de pulmón de células pequeñas.

FUENTE: Adaptado de "Williams Textbook of Endocrinology - 14 edition

5.3. FISIOPATOLOGÍA:

En el entorno normal, la producción y la secreción de hormona de crecimiento por la hipófisis están reguladas por 3 controles primarios, 1 estimulante y 2 inhibidores (6)

El hipotálamo proporciona estímulo de GH a través de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GH-RH) e inhibición a través de la somatostatina. IGF-1, que es sintetizado por el hígado, también proporciona feedback negativo sobre la hipófisis, disminuyendo la secreción de GH. Además, la ghrelina, derivada del tracto gastrointestinal, estimula la GH.

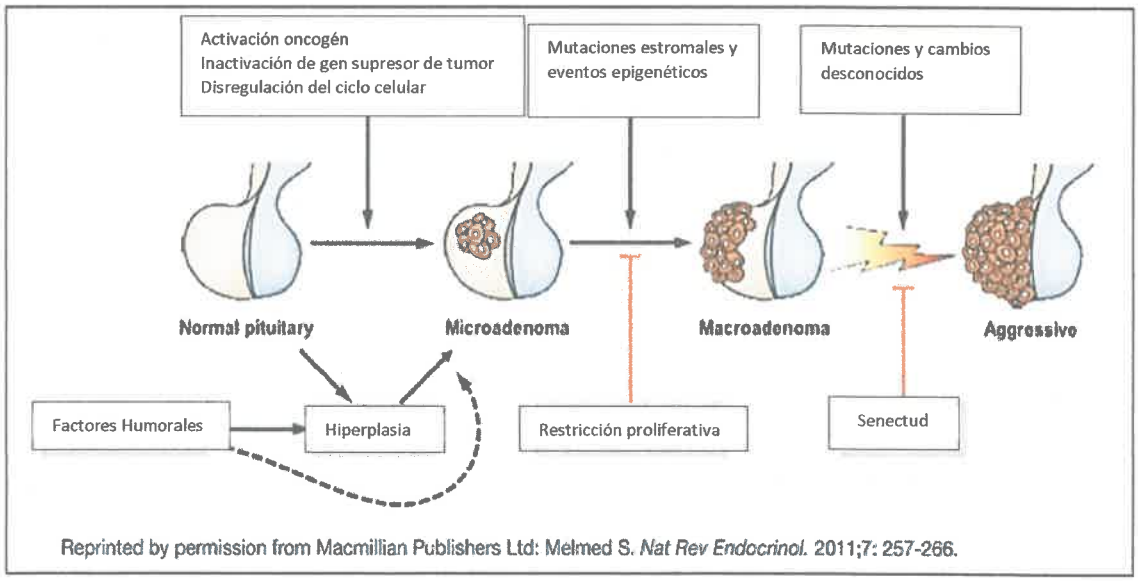
La tumorogénesis pituitaria ocurre cuando células pituitarias sufren proliferación anormal bajo la influencia de la activación del oncogén, inactivación del supresor tumoral, o desregulación del ciclo celular (figura N° 02)

La hiperplasia resultante contribuye al desarrollo de un microadenoma monoclonal que puede progresar a un macroadenoma en respuesta a mutaciones adicionales y estromales y eventos epigenéticos. Otras mutaciones no identificadas activan cambios y puede entonces muy rara vez facilitar la transformación maligna. Más de 95% de los pacientes con acromegalia se deben a un tumor secretor de GH. (7)

Los adenomas hipofisiarios, sobre todo los productores de GH, presentan alteraciones en el gen PTTG (pituitary tumor transforming gene), en forma de deleciones o sobreexpresión, las que llevan a inestabilidad de cromosomas, aneuploidía y daño del ADN. Además, PTTG facilita la expresión de una proteína que promueve el envejecimiento de células tumorales y mutaciones en la quinasa dependiente de ciclina (CDK) e inhibición del p21 (8).

Los mecanismos de protección incluyen contención en la etapa del microadenoma y senescencia después del desarrollo del macroadenoma, que puede impedir la transformación de hiperplasia al carcinoma, ayudando a mantener un fenotipo benigno. Las células senescentes han entrado detención prematura de la proliferación celular, mientras se mantiene la viabilidad con las funciones celulares (6).

Figura N°02 Tumorogénesis Pituitaria



Reprinted by permission from Macmillian Publishers Ltd: Melmed S. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7: 257-266.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

La acromegalia es sospechada visualmente por un médico debido a las características típicas causadas por el exceso de GH/IGF1, sin embargo, muchos pacientes tienen el diagnóstico precedido de forma invariable por unos 10 años de enfermedad desconocida. (9,7)

Típicamente los adenomas se encuentran en pacientes sobre los 50 años con niveles elevados de GH.

La incidencia de la acromegalia es de aproximadamente 5 casos por millón por año, y la prevalencia, de 60 casos por millón.

Más del 95% de los pacientes con acromegalia presentan un adenoma hipofisario benigno monoclonal, rodeado de tejido hipofisario no hiperplásico. Los adenomas densamente granulados crecen lentamente y se presentan en pacientes mayores de 50 años. Los adenomas escasamente granulados crecen más rápidamente y se presentan en pacientes más jóvenes. Menos de 5% de casos son producidos por uno tumor secretor de GHRH o un tumor neuroendocrino (usualmente pancreático o pulmonar) (7)

Alrededor del 25% de los adenomas secretores de GH cosecretan prolactina; estos incluyen adenomas dimorfos con células de GH y prolactina, adenomas monomorfos mamosomatotropos y adenomas de células acidófilas más primitivas. La inmunorreactividad mixta multicelular o unicelular es frecuente, especialmente para la subunidad alfa de las hormonas glucoprotéicas. Raramente existe secreción de otras hormonas con repercusión clínica. (9)

Hay pocos estudios epidemiológicos en Perú, por lo que la incidencia y prevalencia es desconocida, pero se tienen dos estudios publicados que reúnen las características clínicas de los pacientes al diagnóstico:

En la tesis de Krepostman Unger Abrham, titulado "Acdomegalia, aspectos clínicos y epidemiológicos" sí estudió un grupo de 74 pacientes atendidos en hospitales de Lima entre 1980 y 1986, dónde se halló que la Edad Media de diagnóstico fue de 46 años con un tiempo de enfermedad por medio de 8.9 años; los pacientes eran en su mayoría provenientes de localidades ubicadas en medianas y grandes altitudes. (10)

Otro estudio publicado por Butrón Delgado y equipo, presentan también las características clínicas de pacientes con acromegalia en el hospital nacional del sur en Arequipa, dónde se halló que el tiempo de enfermedad promedio fue de 6.82 años con un rango de 1 a 20 años y la mayoría eran pacientes mujeres entre 21 y 76 años hh con edad promedio de 45 años (11)

La Dra. Silvia Ganoza encontró entre el 2003 al 2005 solo 12 pacientes siendo la mayoría de ellos macro-adenomas (12)

Según la estadística del servicio de Endocrinología del HNDM, entre el año 2001 al 2018 se registraron 60 casos de pacientes con acromegalia. Y según el registro de cirugías programadas del servicio de Anestesiología, se han operado 18 pacientes entre el 2018 hasta 2023.

En otra publicación realizada en HNDM de realizada por el Dr Chipana con respecto a la clasificación de los tumores hipofisarios según sus dimensiones, el 80% (70 casos) correspondió a macroadenomas (mayores a 10 mm de diámetro) y el 20% (18 casos) restante a microadenomas (menores a 10 mm de diámetro). Según la funcionalidad hormonal de éstos, 56% (50 casos) correspondió a adenomas clínicamente funcionantes, siendo los tumores productores de hormona de crecimiento (GH) (25 casos, 29%) los más frecuentes, seguidos por los productores de prolactina (PRL) (15 casos, 17%) y finalmente los productores de corticotropina (ACTH) (10 casos, 11%). Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes representaron el 44% (38 casos) de los pacientes incluidos (13).

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M.P. 59471 R.N.E. 28623

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente.

No aplica.

5.5.2. Estilos de Vida.

No aplica.

5.5.3. Factores Hereditarios.

Casos muy raros, y pueden ser asociados a

- Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1).
- Complejo de Carney
- Síndromes familiares asociados a acromegalia.
- Adenoma Hipófisis familiar aislado.

Otras condiciones genéticas

- Síndrome de McCune-Albritght. (mutación esporádica del gen GNAS)

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. Cuadro Clínico.

6.1.1. Signos y Síntomas

Efecto compresivo del adenoma hipofisiario:

- Cefalea
- Defectos campimétricos
- Hiperprolactinemia
- Compresión del tallo hipofisiario
- Hipopituitarismo
- Hipotiroidismo,hipogonadismo, hipocortisolismo

Efecto sistémico del exceso de GH /IGF-1:

- Visceromegalias
- Engrosamiento de partes acras
- Engrosamiento cutáneo e hipertrofia de tejidos blandos
- Hiperhidrosis
- Papiloma cutáneo y acantosis nigricans

Manifestaciones cardiovasculares:

- Hipertrofia biventricular o septal asimétrica
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Enfermedad coronaria
- Arritmias
- Hipertensión
- Miocardiopatía

Manifestaciones metabólicas:

- Intolerancia a la glucosa
- Diabetes mellitus
- Resistencia a la insulina

Manifestaciones respiratorias:

- Macroglosia
- Maloclusión de la mandíbula
- Obstrucción de la vía aérea superior
- Alteraciones del sueño
- Apnea del sueño (central y obstructiva)
- Alteración en la ventilación

Manifestaciones óseas y articulares:

- Aumento del grosor del cartílago articular
- Artralgias y artritis
- Síndrome del túnel carpiano
- Osteopenia

Otras manifestaciones endocrinológicas

- Bocio
- Hipercalciuria
- Galactorrea
- Disminución de la libido, disfunción eréctil
- Irregularidades menstruales (14)

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P 39471 R.N.E. 28623

Asimismo, existe un sistema de puntuación llamado **ACROSCORE** (15), centrado en los síntomas y signos cardinales de acromegalia. Se ha desarrollado como parte de la estrategia para aumentar el reconocimiento clínico de esta rara enfermedad. Los síntomas del paciente son puntuados por el médico, y, dependiendo de la puntuación final, el paciente puede ser referido para investigación más detallada por un endocrinólogo (Anexo N° 01)

6.1.2. Interacción Cronológica

Si bien la acromegalia es una condición rara, su naturaleza multisistémica y sus bases etiopatogénicas y fisiopatológicas han permitido importantes avances en la comprensión de la interacción del eje somatotrópico y el metabolismo intermedio, el daño endotelial vascular y los mecanismos de génesis tumoral. En la actualidad, el tratamiento de la acromegalia debe contemplar no solamente los aspectos quirúrgicos, farmacológicos y radioterapéuticos del manejo del adenoma productor de GH; también se debe tomar en cuenta el tratamiento cuidadoso de las comorbilidades asociadas.

La acromegalia se asocia con un incremento de la mortalidad de 2 a 2,5 veces. La normalización de GH o IGF-I puede mejorar el riesgo de mortalidad. Los niveles de GH (medidos por métodos sensibles) inferiores a 1 tienen una mortalidad similar a la esperada (9)

Cuando la enfermedad no está controlada, los pacientes con acromegalia tienen casi 3 veces mayor mortalidad. (6)

6.1.3. Gráficos Diagramas, Fotografías:

Fotografía N°01 y 2: Características clínicas de Acromegalia. (4)

Fuente: Melmed S. The Pituitary, modificado; elaboración propia

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M.P. 19471 R.N.E. 28623

6.2. DIAGNÓSTICO:

Se recomienda dosaje de IGF-1 en los siguientes pacientes (16):

- Pacientes con típicas manifestaciones clínicas de acromegalia, especialmente aquellos con cambios acrales y características faciales.
- Pacientes sin características típicas de acromegalia, pero con presencia de condiciones asociadas como síndrome de apnea del sueño, diabetes mellitus tipo 2, artritis debilitante, síndrome del túnel del carpo, hiperhidrosis e hipertensión arterial.
- Paciente con presencia de masa pituitaria.

6.2.1. Criterios de Diagnóstico:

- **Dosaje de IGF-1.** Elevado para los rangos según edad y sexo.

  IGF-I elevado 1.3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) para la edad asociado a signos clínicos característicos de la enfermedad.

  En caso de resultados con niveles equívocos o sospecha clínica realizar GH tras TTOG se considera no supresión de GH si es > 1 µg/L tras TTOG (17).

  - Para la interpretación de las concentraciones séricas de IGF-I es preciso disponer de los valores de referencia ajustados a la edad y el sexo propios de cada laboratorio, ya que los valores pueden diferir de forma muy importante de un laboratorio a otro.
  - En individuos normales, las concentraciones séricas de IGF-I son máximas durante la pubertad y descienden de forma paulatina con la edad
  - Los rangos de referencia estratificados por sexo generalmente no son necesarios más allá de la pubertad.
  - Actualmente no hay evidencia de que la medición de IGF-I por espectrometría de masas sea superior a la medición por inmunoensayo que es el método accesible en nuestro medio.

- **GH** luego de Sobrecarga oral a la Glucosa (SOG)

  Es útil para confirmar el diagnóstico demostrando:

  - Falla en supresión de GH < 1 ng/mL luego de Sobrecarga oral a la glucosa (SOG).

  El dosaje de GH al azar no es un indicador exacto de elevación debido a que su secreción es pulsátil por lo que no se debe depender del uso de niveles aleatorios de GH para diagnosticar la acromegalia.

  Para realización de la TTOG y medición de GH se deben administrar 75 g de glucosa después del ayuno y evaluar el nivel de GH después de 30, 60, 90 y 120 min.

  - Usando métodos tipo RIA o IRMA, la respuesta normal de GH a la glucosa oral es <1 µg/L. Usando un método más sensible (QML), el nadir de GH fue 0.029 ± 0.014 µg/L en hombres y 0.25 ± 0.23 µg/L en mujeres
  - La calibración según el estándar internacional actual para la GH debería ser estándar con inmunoensayos (de preferencia inmunoquimioluminiscencia) . No se ha validado este examen mediante espectrometría de masas.

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 19471 R.N.E. 28623

Condiciones para toma de muestra de GH

Para realizar la prueba se obtiene una muestra de sangre después de 10-12 horas de ayuno.

Consideraciones específicas:

- Indice de masa corporal: Se pueden considerar puntos de corte del nivel de GH basados en el IMC de < 0,4 µg/L para el IMC < 25 kg/m2 y < 0,2 µg/L para el IMC ≥ 25 kg/m2.
- Usuario de estrogenos: El cese de la terapia oral con estrógenos 4 semanas antes de la TTOG puede evitar sus efectos sobre el eje de GH (18).
- Intolerancia a la glucosa y diabetes: La TTOG se puede realizar de forma segura en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, en pacientes con diabetes no controlada, tanto los niveles de GH aleatorios y posteriores a la TTOG deben interpretarse con precaución.
- En caso de obtener resultados equívocos, se pueden repetir las mediciones de IGF-I usando el mismo ensayo validado , y la TTOG podría ser adicionalmente considerado .

Tabla N° 01 Criterios diagnósticos

	Endocrine Society (Katznelson et al.1, 2014) (16) Grupo de Consenso sobre Acromegalia 2023 (17)
Criterios Diagnósticos:	**Clínico** **Bioquímico:** • Elevación de IGF-1 >1.3 × LSN para la edad (17) • En caso de resultados niveles equívocos o sospecha clínica realizar GH tras TTOG: no supresión de GH a < 1 µg/L tras TTOG.(1) *Se pueden considerar puntos de corte del nadir de GH basados en el IMC de < 0,4 µg/L para el IMC < 25 kg/m2 y < 0,2 µg/L para el IMC ≥ 25 kg/m2 (2)* **Imágenes:** Se recomienda que en los pacientes con confirmación bioquímica de acromegalia se realice una resonancia magnética (RM) de al menos 1,5 teslas simple y contrastada de hipófisis (estudio dinàmico de hipófisis). En pacientes en quienes esté contraindicada la resonancia magnética, se deberá realizar una tomografía axial computarizada (TAC) de hipófisis.

Fuente : Katznelson, L., et al. (2014). *Guía de Práctica Clínica de la Endocrine Society* (1). Grupo de Consenso sobre Acromegalia (2023) (2).

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 59471 R.N.E. 26623

- **Situaciones fisiopatológicas que pueden afectar los niveles de GH y de IGF-1**

Tabla N° 02 Entidades clínicas que alteran valores de IGF-1 y GH.

	Valor elevado	Valor bajo	Falso negativo o valores bajos
IGF1	Gestación adolescencia tardía pubertad y pospubertad IMC alto	Insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotiroidismo, desnutrición, infección grave y DM2 mal controlada. estados de inflamación, enfermedad hepática crónica, cirrosis y anorexia nerviosa	Estrógenos orales
Supresión de GH con sobrecarga oral de glucosa	Pubertad y pospubertad Edad avanzada, sexo femenino, obesidad, IMC elevado. insuficiencia renal, Diabetes mellitus tipo 2, insulinorresistencia, estados de inflamación, enfermedad hepática crónica, cirrosis y anorexia nerviosa Estrógenos orales	Diabetes mal controlada	-

Fuente: *Adaptado de Giustina, Andrea et al. "Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission." Pituitary vol. 27,1 (2024): 7-22. doi:10.1007/s11102-023-01360-1.*

6.2.2. Diagnóstico Diferencial:

- Prognatismo aislado.
- Acromegalia inactiva (adenoma hipofisiario que se infarto).
- Paquidermoperiostosis (trastorno genético que conduce a un aumento de prostaglandina E2)
- Lipodistrofia generalizada congénita.
- Lepra lepromatosa.
- Síndrome de Sotos.
- Resistencia a insulina

6.3. EXÁMENES AUXILIARES:

6.3.1. De Patología Clínica

- IGF-1
- Hormona de crecimiento (GH)

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 54471 R.N.E. 28523

- Glucosa
- Perfil lipídico
- TGO, TGP.
- Valoración de función hipofisiaria: Se debe valorar el resto de hormonas de la adenohipófisis y corregir los déficits que necesitan tratamiento sustitutivo inmediato.
- Determinación de la prolactina: Hasta un 30 % de los pacientes con acromegalia pueden presentar hiperprolactinemia secundaria a la secreción de prolactina y GH. Más raramente la hiperprolactinemia puede ser secundaria a la compresión hipofisaria (9).

6.3.2. De Imágenes:

Luego del estudio bioquímico se recomienda estudio de imágenes para visualizar tumor.

- **Resonancia magnética (RM)** hipofisaria: Es la imagen de elección para estudio. Se realiza después del diagnóstico bioquímico bajo un protocolo radiológico de hipófisis. (16)(**Calidad de evidencia: Alta**).

  La RM permite evaluar el tamaño tumoral. Los macroadenomas presentan imágenes homogéneas, bien delimitadas, y en general hipointensas en T1 y después de la administración de gadolinio; mientras que los macroadenomas, que son más frecuentes, son isointensos en T1 e hiperintensos después de la administración de gadolinio. Los tumores hipointensos en T2, generalmente de un menor tamaño y con menor invasión periselar, se han asociado con niveles más altos de secreción de GH pero con mejor respuesta al tratamiento farmacológico pre y posoperatorio a nivel de secreción y tamaño tumoral.

  Se debe valorar la extensión extraselar y especialmente el contacto con el quiasma óptico y la extensión a los senos cavernosos. En las RM hipofisarias sin adenoma, una hipófisis con aspecto asimétrico o hiperplásico debe hacer sospechar una acromegalia por secreción ectópica de GHRH.

- **Tomografía computarizada**: cuando no esté disponible o este contraindicada la resonancia magnética. (18) (**Calidad de evidencia: Baja**).
- **Estudio de campimetría,** cuando el tumor esté ubicado sobre el quiasma óptico. Debe realizarse en casos de macroadenomas con extensión suprasellar (19). (**Calidad de evidencia: Baja**).

6.3.3. De Exámenes Especializados Complementarios:

- **Examen anatomopatológico:**
  Los adenomas hipofisarios productores de GH presentan varios subtipos histológicos con morfología, comportamiento clínico y biológico distintos:
  - Adenomas productores de GH
    - Adenomas somatotropos densamente granulados (ASDG)
    - Adenomas somatotropos escasamente granulados (ASEG)
  - Adenomas mixtos productores de GH y prolactina (mamosomatotropos)
  - Adenomas de célula acidófila madre
  - Adenomas plurihormonales
  - Adenomas somatotropos silentes.

- **Inmunohistoquímica:**
  Los adenomas productores de hormona del crecimiento (GH), con frecuencia expresan varias hormonas. Esta condición podría conferirles una mayor capacidad

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 59471 R.N.E. 28623

proliferativa. Ki-67 es un antígeno proteico nuclear que es un marcador de actividad proliferativa. (20) (21)

Tabla N° 03: Clasificación de la OMS de adenomas de la glándula hipofisaria

Tipo de adenoma o TNEH	Variante morfológica	Hormonas hipofisarias y otros inmunomarcadores	FTH y otros cofactores
Adenoma somatotropo	Densamente granulado	GH ± PRL± subunidad αPatrón perinuclear o difuso de citoqueratinas	PIT-1
	Escasamente granulado	GH±PRL, patrón en gota de citoqueratinas	PIT-1
	Mamosomatotropo	GH+PRL (en mismas células)±subunidad α	PIT-1, ERα
	Mixto somatotropo-lactotropo	GH+PRL (en células diferentes)±subunidad α	PIT-1, ERα

FUENTE: Modificado de la clasificación de la OMS de adenomas de la glándula hipofisaria. FTH: Factores de transcripción hipofisarios (22)

- **Análisis genético:**
  En pacientes jóvenes menores de 30 años con acromegalia (o gigantismo) se debe proponer análisis genético del gen AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein).
  Si la acromegalia está asociada con características de MEN tipo 1, tales como hiperparatiroidismo primario, tumores neuroendocrinos pancreáticos y tumores suprarrenales, en el paciente o la familia del paciente, análisis genético del MEN1 debe proponerse el gen. En el caso de una genética positiva prueba en un paciente, para mutaciones en AIP o MEN1, Se recomiendan las pruebas genéticas de los miembros de la familia.

6.3.4. Estudio de comorbilidades

Se recomienda determinar la glucemia, la HbA1C y el perfil lipídico.
Para el cribado de la neoplasia de colon se recomienda realizar una colonoscopia y si en la palpación tiroidea hay sospecha de nódulos ecografía tiroidea.
Se recomienda realizar una evaluación cardiovascular con medición de la presión arterial, electrocardiograma y ecocardiograma, si es posible.
Si el paciente presenta síntomas secundarios a artrosis o clínica de fracturas vertebrales se recomienda realizar un estudio de radiología de columna/torácica/ lumbar al diagnóstico y en segunda línea una densitometría (con TBS).
Se recomienda utilizar la escala de Epworth y/o realizar un estudio del sueño para valorar la presencia de apnea del sueño. El diagnóstico y el tratamiento de la apnea del sueño son obligatorios antes de la realización del tratamiento quirúrgico para reducir las complicaciones operatorias secundarias.

La necesidad de evaluar otras comorbilidades comunes, como el hipopituitarismo depende de los síntomas clínicos y del comportamiento del adenoma, y se recomienda el seguimiento de acuerdo con las guías aceptadas (Tabla N°03).

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 19471 R.N.E. 28623

Tabla N°04. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las comorbilidades de la acromegalia (17)

COMORBILIDADES DE LA ACROMEGALIA	RECOMENDACIÓN
Medición de la presión arterial	Al inicio y cada 6 meses o tras el cambio de tratamiento antihipertensivo Electrocardiograma anualmente, si es anormal
Trastornos cardiovasculares: hipertrofia biventricular, disfunción diastólica, regurgitación mitral/aórtica.	Ecocardiograma al momento de diagnóstico y anual.
Hipertrofia prostática.	Screening como a la población general.
Vascular: anormalidad preclínica de marcadores de arterioesclerosis.	Ecografía Doppler de arterias y venas periféricas anual.
Renal: litiasis, micro nefrolitiasis.	
Vía biliar: litiasis, especialmente durante terapia con octreotide.	Ecografía abdominal si presenta síntomas.
Hígado: hepatomegalia, posibilidad de depósito graso.	
Tiroides: bocio, nódulos.	Ecografía tiroidea.
Articulaciones:	
Ovarios: poliquistosis ovárica.	
Trastornos neuro-musculoesqueléticos • Artropatía • Síndrome del túnel del carpo (generalmente bilateral). • Enlongamiento de nervios periféricos • Dedo en gatillo. • Hipertrofia de cartílago, • Osteofitos • Adelgazamiento de ligamentos.	• Morfometría vertebral en radiografía torácica • Radiografía de columna torácica y lumbar. • Densitometría ósea: Cada 2 años, especialmente si hay: osteopenia/osteoporosis Anualmente, especialmente si hay antecedentes de fractura vertebral, disminución de la DMO, cifosis, síntomas de fractura vertebral, hipogonadismo no tratado y ausencia de control de la acromegalia.
Endocrinopatías:	Testosterona total, SHBG y PRL (hombres) anualmente. Considerar la posibilidad de realizar pruebas de testosterona libre si hay dudas en la interpretación de testosterona total. LH, FSH, 17β-estradiol y PRL (mujeres) Anualmente, en mujeres premenopáusicas con disfunción menstrual y cuando se desea un embarazo. T4 libre de suero anualmente Cortisol sérico 8-9 am Si se sospecha insuficiencia suprarrenal central; prueba de estimulación de la cosintropina si el cortisol en suero es bajo
Síndrome de apnea del sueño	Escala de Epworth o estudio del sueño: al inicio o antes de la cirugía si se sospecha síndrome de apnea del sueño.
Metabolismo de carbohidratos	Glucosa en sangre en ayunas o TGOG : Cada 6 meses, especialmente en enfermedades no controladas y durante la terapia ligandos de receptores de somatostatina; HbA1c cada 6 meses si hay diabetes o prediabetes.
Cáncer de colon	Colonoscopia cada 10 años; con mayor frecuencia si el IGF-I permanece persistentemente elevado o si es anormal una colonoscopia o antecedentes familiares de cáncer de colon.

Fuente: Adaptado de Giustina, Andrea et al. "Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission." Pituitary vol. 27,1 (2024): 7-22. doi:10.1007/s11102-023-01360-1.

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P 59471 R.N.E 28623

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.

6.4.1. Medidas General y Preventivas

- Se sugiere evaluar a los pacientes a fin de identificar comorbilidades asociadas como: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, osteoartritis, síndrome de apnea del sueño.
- Se sugiere screening de neoplasia de colon mediante una colonoscopía
- Se sugiere ecografía tiroidea si es que se palpa nódulo tiroideo.
- Valorar presencia de hipopituitarismo y reemplazo de las hormonas deficientes. (23)

(**Calidad de evidencia: Baja**).

6.4.2. Terapéutica:

A. Objetivo:

- Normalizar los valores de IGF-1 a las 12 semanas posterior a cirugía lo cual indica control de la Acromegalia. (6,7,16)
- Preservar función hipofisiaria y prevenir la secuela clínica crónica de la hipersecreción de la hormona de crecimiento.
- Estabilizar y reducir el tumor. (16)

(**Calidad de evidencia: Alta**).

B. Las modalidades de tratamiento:

a) Cirugía:

- La primera elección es quirúrgica siendo la cirugía trans esfenoidal, la técnica quirúrgica en la mayoría de los pacientes (16)
- Se utiliza la técnica de microscopio o laparoscopio.
- Una segunda intervención quirúrgica se considerará en paciente con enfermedad intraselar residual.
- Predictores significativos para remisión bioquímica postoperatoria (23)
  Factores pronósticos:
  - ✓ › Tamaño del tumor
  - ✓ › Niveles de GH e IGF-1 antes de la cirugía
  - ✓ › Invasión del seno cavernoso: el único determinante según algunos
  - ✓ estudios
  - ✓ › Experiencia del neurocirujano

(**Calidad de evidencia: Alta**).

b) Tratamiento Médico:

- Se recomienda tratamiento médico para los pacientes que cursan persistencia de enfermedad post cirugía.
- Los fármacos que se utilizan para controlar la enfermedad son:

De primera línea:

Hay 5 subtipos conocidos de receptores de somatostatina, que, cuando se activan, inhiben la GH secreción. Los Subtipos de receptor de somatostatina 2 y 5 (SSTR-2 y SSTR-5) se expresan por más del 90% de los adenomas secretores de GH. SRL sintéticos con mayor especificidad para SSTR-2 y SSTR-5 y una vida media más larga que los 2 a 3 minutos de la somatostatina natural se desarrollaron para el tratamiento de Hipersecreción de GH. (24).

Análogos de Somatostatina de primera generación:

- Octreotida LAR (OCT) (SANDOSTATIN LAR®)
- Lanreotida (LAN) (SOMATULINA AUTOGEL®)

Análogos de Somatostatina de segunda generación:

- Pasireotida (SIGNIFOR LAR®) (24).
- Aprobado por la FDA para el tratamiento de la Acromegalia con el objetivo de normalizar los niveles de IGF-1. Pegvisomant es utilizado como tratamiento médico en pacientes con una respuesta inadecuada o no tolerantes a los análogos de somatostatina. En personas con respuesta parcial a los mismos, se puede considerar Pegvisomant en terapia combinada en régimen diario, semanal o dos veces a la semana. Se debe administrar una dosis inicial de 80 mg de pegvisomant por vía subcutánea bajo supervisión médica. A continuación, se administrarán por vía subcutánea una vez al día 10 mg. Los niveles séricos de IGF-I deberán monitorearse cada 4-6 semanas y si permanecen elevados se podrá aumentar 5mg más. La dosis máxima no deberá superar 30mg.

De segunda línea

- Antagonista del receptor de GH: Pegvisomant (somavert®)

Otras opciones:

Se encuentran disponibles dos agonistas de receptor dopaminérgico D2: cabergolina y bromocriptina, sin embargo, la cabergolina es más efectiva y mejor tolerada.

Se puede considerar para su uso particularmente en pacientes con actividad bioquímica leve, como niveles de IGF-1 séricos moderadamente elevados en ausencia o presencia de análogos de somatostatina.

- Asociaciones: Para tratamiento de tumores mixtos PROL- GH: Agonistas dopaminérgicos: cabergolina (DOSTINEX®, SOGILEN®)
    - **Cabergolina**: Dosis desde 1mg hasta 7 mg a la semana. Se debe monitorizar IGF-1 y PRL cada 4 a 6 semanas luego del cambio de dosis.
    - **Bromocriptina**: Iniciar con 2.5mg y aumentar de manera progresiva hasta 20 mg/día.

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P 59471 R.N.E. 28523

Tabla N° 05: Análogos de Somatostatina para Tratamiento de Acromegalia. (6)

	Octreotide LAR	Lanreotide Depot	Octreotide Acetato
Formas de dosificación	10, 20, 30 mg.	60, 90,120 mg.	Por vial de 6ml.: 10, 20, 30
Descripción	Vial requiere reconstitución	Listo para usar, jeringa precargada	Listo para usar suspensión en inyectable
Administración	IM cada 4 semanas	SC profundo cada 4 sem, puede ser extendido a cada 6 u 8 sem	50 a 300 ug. 3 veces al día en inyección subcutánea de octreotide acetato
Administrado por	Profesional salud	Autoadministración ó administración por un par.	Autoadministración o administración por un par.

Abreviaturas: **IM**: intramuscular, **SC**: Subcutáneo

Fuente: *Consenso de expertos de la Sociedad Española de Endocrinologia y Nutrición y de la Sociedad Española de Anatomía Patológica 2020.* (23)

C. Radioterapia /Radioterapia estereotáctica

Indicado en pacientes con tumoración residual luego de la cirugía. De preferencia se aconseja la radioterapia estereotáctica sobre la convencional, a menos que no esté disponible la técnica.

Tabla N° 06: Opciones de Tratamiento en Acromegalia (9)

Tratamiento	Porcentaje de control bioquímico
Cirugía transesfenoidal	50%
Análogos de Somatostatina	Mas de 60% en algunos pacientes
Antagonistas del receptor de Hormona de crecimiento	60 %
Agonistas dopaminérgicos	< 15%
Radioterapia	22% luego de 2 años. 60% luego de 10 años. 77% luego de 20 años.

Fuente: Adaptado de Cordido F, García Arnés JA, Marazuela M, Torres Vela E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. Elsevier. 2013 Enero.

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P 59471 R.N.E. 38623

6.4.3. Criterios de remisión y seguimiento.

- **Objetivo de eficacia terapéutica**
  - IGF-I normalizado para la edad
  - Dosaje de GH tras TTOG

- **Remisión postoperatoria:**

  No existen estudios definitivos sobre la valoración óptima de la remisión postoperatoria, ni sobre el momento de su evaluación. El IGF-I debe medirse a las 12 semanas después de la cirugía para determinar la remisión bioquímica postoperatoria (17).

  - Si existiera sospecha clínica considerar evaluación temprana aleatoria de GH en los días 1-14 y la comparación con la GH preoperatoria pueden informar el grado de extirpación del adenoma y la posterior remisión a largo plazo.
  - La evaluación de la TTOG puede aportar un valor predictivo adicional.

En el seguimiento se deben utilizar los mismos estándares para la obtención de imágenes y la notificación de resultados que en el diagnóstico. La resonancia magnética debe realizarse entre los 3 y 6 meses después de la operación y utilizarse como referencia para evaluaciones posteriores.

La resonancia magnética debe realizarse ante los signos de progresión bioquímica o clínica de la enfermedad, y cuando se considera un cambio en la modalidad terapéutica, como antes de una segunda cirugía o radioterapia

En los pacientes tratados con SRL preoperatoria, la evaluación debe repetirse a los 3-6 meses para confirmar la remisión. (22)

(**Calidad de evidencia: Baja**).

Tabla N° 07 Criterios control de enfermedad

	Endocrine Society (Katznelson et al.1, 2014) (16) Grupo de Consenso sobre Acromegalia 2023 (17)
Evaluación postquirúrgica:	IGF-1 y GH aleatoria ≥12 semanas post Qx. Meta: GH <1.0 µg/L al azar.(1) Meta: GH < 0.4 µg/L. tras TTOG. (GH ultrasensible) (16)
Criterios de control de la enfermedad	Remisión quirúrgica (16) IGF-1 normal para la edad. **Enfermedad controlada** (16) IGF-1 normal para edad (17) GH azar <1.0 µg/L (16) **No control** • IGF-1 elevado para edad • Si IGF-1 normal y GH azar >1 o IGF-1 elevado y GH azar <1.0 hacer GH tras SOG: Si GH> 0.4 µg/L= No control. Los hallazgos bioquímicos deben interpretarse dentro del contexto clínico de la acromegalia. (17)
RMN postquirúrgica	12 semanas posterior a cirugía.

Fuente: Adaptado de "Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Endocrine Society. 2014 October; 99" y "Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. Pituitary. 2024 Feb; 27(1): p. 7-22".

6.4.4. Efectos Adverso o Colaterales con el Tratamiento:

A. Efectos adversos postoperatorios:
- Reciente diagnóstico de Hipopituitarismo post quirúrgico en 20% de los pacientes.
- Diabetes insípida, hemorragia postoperatoria y meningitis (en menos del 10% de los pacientes).
- Insuficiencia adrenal (infrecuente).

B. Efectos adversos de los Análogos de Somatostatina:
- Nauseas, flatulencia, diarrea, colelitiasis, hiperglicemia (especialmente Pasireotide).

C. Efectos adversos de Antagonistas de Receptor de Hormona de crecimiento: Pegvisomant:
- Cambios en el tamaño del tumor (existe la preocupación de que la pérdida de IGF-1 y el control negativo de la proliferación tumoral puede teóricamente conducir a la expansión de la masa de rebote), aumento de enzimas hepáticas, riesgo de hipoglicemias y reacciones en el sitio de inyección.

D. Efectos adversos de agonistas dopaminérgicos:
- A mayor dosis más frecuente son
- Bromocriptina: Náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión postural, mareos, raramente vasoespasmo periférico.
- Cabergolina: mareos, cefalea, desordenes del estado de ánimo, gastrointestinales.

E. Efectos adversos post Radioterapia:
- Luego de 10 años de terapia puede presentar síntomas de hipopituitarismo. Por ello evaluación funcional debe ser anual.
- Parálisis de pares craneales, necrosis tumoral con hemorragia, caída de cabello, apoplejía pituitaria y pérdida de la visión (menos del 2% de los pacientes)
- Letargia, cambios en la personalidad y déficit de memoria.

6.4.5. Signos de Alarma

Descompensación aguda de enfermedades de fondo, tales como hiperglicemia, hipertensión arterial. Así mismo los macroadenomas pueden terminar en apoplejía hipofisiaria presentando de manera abrupta cefalea brusca e intensa, deterioro de la agudeza visual y defectos campimétricos, como la hemianopsia bitemporal en cerca del 75 % de los pacientes, todo esto conlleva a síntomas de irritación meníngea con fotofobia, náuseas, vómitos, meningismo, en ocasiones fiebre, que puede ser engañosa. Este episodio es una urgencia neuroendocrina que debe ser evaluada por neurocirugía.

6.4.6. Criterios de Alta

No se considera alta sino criterios de remisión.

Los pacientes tendrán manejo por su médico tratante de endocrinología y seguimiento por su médico de cabecera y los controles completos para monitoreo enfermedad se deberán realizar cada 3 a 6 meses según cada paciente.

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P 59471 R.N.E. 28523

Para seguimiento se debe realizar campimetría, valorar función hipofisiaria cada 6 meses y realizar RMN cada año.

La mamografía y colonoscopia como de manera habitual se deben realizar de manera preventiva en pacientes mayores de 50 años o en aquellos que ya presentan pólipos.

6.4.7. Pronóstico

La acromegalia sin ningún tipo de tratamiento aumenta la morbimortalidad sobretodo cardiovascular en comparación a población general. A mayores niveles de IGF-1 mayor probabilidad de presentar Diabetes mellitus, Hipertensión, enfermedad cardiovascular lo cual se asocia con menor tiempo de sobrevida.

Al evaluar el éxito quirúrgico en la acromegalia es importante para diferenciar entre recurrencias reales después de la cura bioquímica y la enfermedad persistente después de una cirugía fallida. Aunque recurrencia después de una resección quirúrgica verdaderamente exitosa en la acromegalia es poco frecuente (2-3%), persistencia de algún grado de hipersecreción de GH es común (43%). Las tasas de curación reportadas son de aproximadamente 70% a 80% para microadenomas, y del 40% al 50% para los macroadenomas, o el 57%en general. (25)

6.5. COMPLICACIONES:

La acromegalia presenta comorbilidades asociadas tales como (4): Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus (20 – 56%), Intolerancia a la glucosa (16 a 46%) enfermedad cardiovascular, dislipidemia, osteoartritis, Síndrome de apnea del Sueño (60 – 80%), Pólipos colónicos (45%). Estas comorbilidades deben ser monitorizadas y manejadas rigurosamente.

Tras el diagnóstico y durante el seguimiento de la enfermedad debe hacerse a la valoración de complicaciones asociadas como se ha mencionado anteriormente (23) (Tabla 3)

(Calidad de evidencia Baja)

6.5.1. Situaciones especiales:

Tumores mixto cosecretores

Son tumores bimorfos compuestos por dos células diferentes: lactotropas y somatotropas. Las células densamente granuladas son las productoras de GH y las escasamente granuladas las productoras de PRL. En general, presentan un crecimiento lento y sólo en un 30% de los casos son invasivos.

El tratamiento inicial es la resección transesfenoidal y se reporta una mayor respuesta al uso de agonistas dopaminérgicos.

Gestación:

- Durante el embarazo, recomendamos que terapia médica ser retenida y administrada sólo para control del tumor y el dolor de cabeza.
- Asimismo, en el embarazo se sugiere el estudio de campos visuales en serie de pruebas en pacientes con macroadenomas.

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M. [illegible] R.N.E. [illegible]

- Se sugiere que no se controle con dosajes de GH y/o IGF-1 durante el embarazo la evolución de la enfermedad.

Gigantismo

- El gigantismo hipofisario es extremadamente raro y deben excluirse otras causas de crecimiento lineal rápido como la pubertad precoz o el hipertiroidismo.
- Asimismo, el gigantismo es una característica bien reconocida de los siguientes síndromes:
  - Síndrome de McCune-Albright (SAM) : se cree que aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes con SAM tienen hipersecreción de hormona de crecimiento (GH)
  - Neoplasia endocrina múltiple tipos 1 (MEN1) y 4 (MEN4)
  - Complejo de Carney
  - Neurofibromatosis : el gigatismo se informa en hasta el 10 por ciento de los pacientes con neurofibromatosis y tumores del nervio óptico y a menudo se asocia con tumores que afectan el quiasma óptico
  - Asociación de paraganglioma, feocromocitoma y adenoma hipofisario (3PA)
  - Adenomas hipofisarios familiares aislados .

- Las pruebas iniciales en un niño con sospecha de exceso de GH incluyen concentraciones séricas de IGF-1, proteína transportadora de factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP-3) y prolactina. Se deben utilizar normas basadas en la edad para la correcta interpretación de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3. Dependiendo de los hallazgos clínicos, los estudios iniciales pueden incluir una radiografía de edad ósea, pruebas de función tiroidea, concentraciones de hormonas sexuales esteroides y un cariotipo. Si los resultados sugieren un exceso de GH, se utiliza una prueba de supresión de GH para hacer el diagnóstico definitivo de gigantismo hipofisario.

- Si una prueba de supresión de GH confirma la hipersecreción de GH, se debe realizar una RMN (con contraste) del hipotálamo y la hipófisis para buscar un adenoma hipofisario o una hiperplasia hipofisaria.

Acromegalia ectópica

El término «ectópico» en acromegalia se refiere a un síndrome causado por la secreción de crecimiento hormona liberadora de hormonas (GHRH), u ocasionalmente, por una fuente extrahipofisaria de GH y representa menos del 1% de todos los casos de acromegalia.

La GHRH ectópica es la que se deriva con mayor frecuencia tumores neuroendocrinos funcionales (TNE) que se originan en el pulmón o el páncreas y produce hiperplasia hipofisaria y secreción excesiva de GH.

La sospecha de acromegalia ectópica se detecta con mayor frecuencia cuando no se muestra un adenoma discreto en las imágenes de resonancia magnética (RM) de la glándula pituitaria. Las manifestaciones adicionales de un tumor extracraneal así como la falta de remisión de la enfermedad después de la adenomectomía transesfenoidal también pueden ser sugestivas de la enfermedad (26).

Acromegalia Frustra

Puede ocurrir una remisión completa o parcial tras un episodio de apoplejía hipofisiaria (AH) en un paciente con acromegalia en forma excepcional. La AH ocurre

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 59471 R.N.E. 28623

en el 0,6-10% de los adenomas hipofisarios siendo la acromegalia un factor predisponente reconocido.

La presentación clínica varía desde formas asintomáticas hasta emergencias vitales y sus manifestaciones más frecuentes son cefalea, vómitos, afectación de campo visual y de pares craneales. La AH puede provocar cualquier déficit hormonal hipofisario transitorio o permanente.

El seguimiento de los pacientes con acromegalia que han presentado una AH es importante para detectar nuevos déficits hormonales o recurrencia de la enfermedad, que puede ocurrir incluso varios años después del episodio.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

a) Referencia:

Criterios de recepción:

Todo paciente con sospecha clínica de Acromegalia y a todo paciente que presente patologías asociadas correspondientes a la elevación de GH e IGF-1, (Ver Anexo N° 01: ACROSCORE).

Criterios de referencia:

A neurocirugía para manejo quirúrgico del adenoma en caso de falta de disponibilidad en nuestro nivel de atención.

A radioterapia en caso de adenoma refractarios o con recidiva para tratamiento complementario con radioterapia.

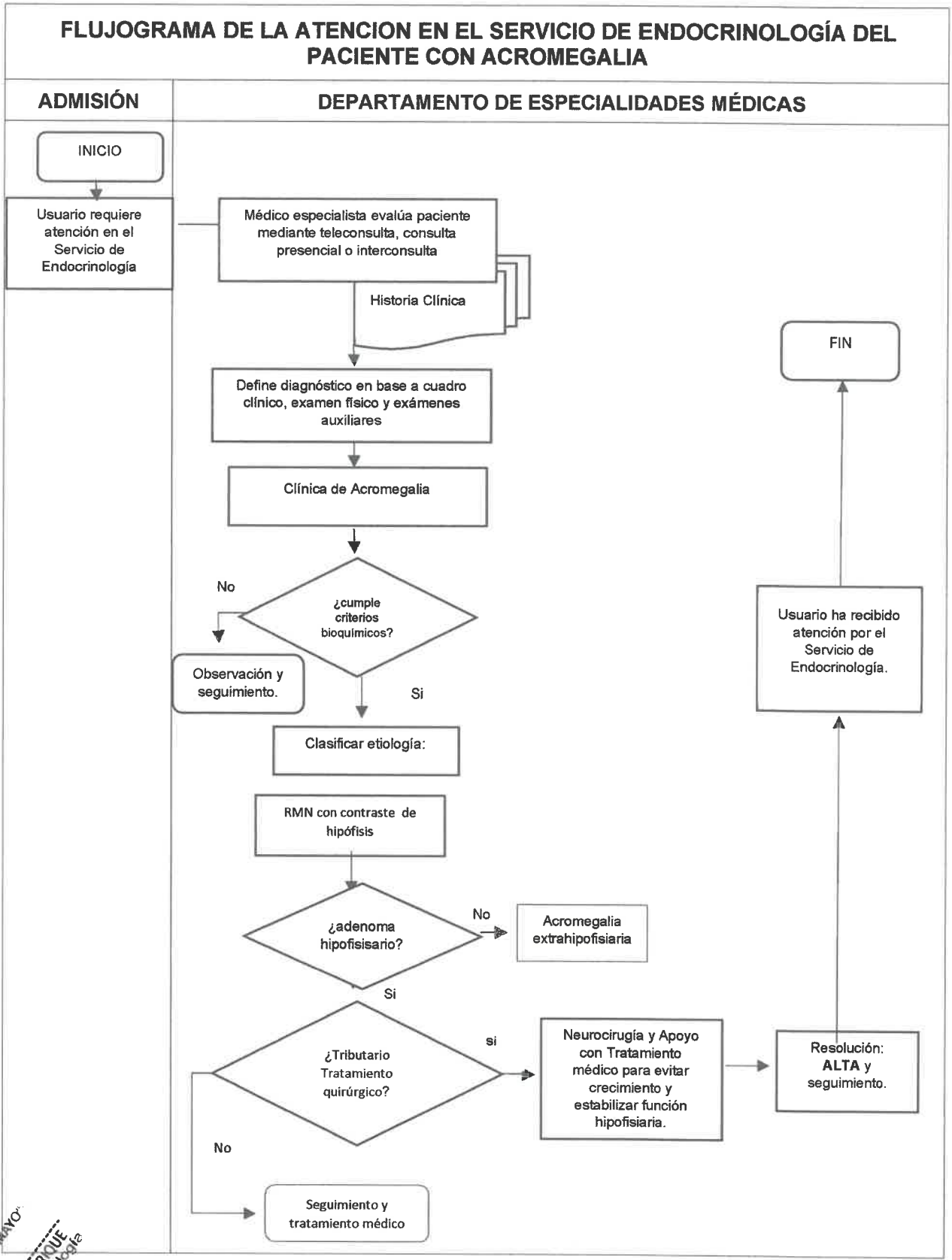
b) Contrarreferencia:

Paciente con enfermedad controlada podría llevar seguimiento por su médico de cabecera, con evaluaciones trimestrales o semestrales por la especialidad en consulta externa.

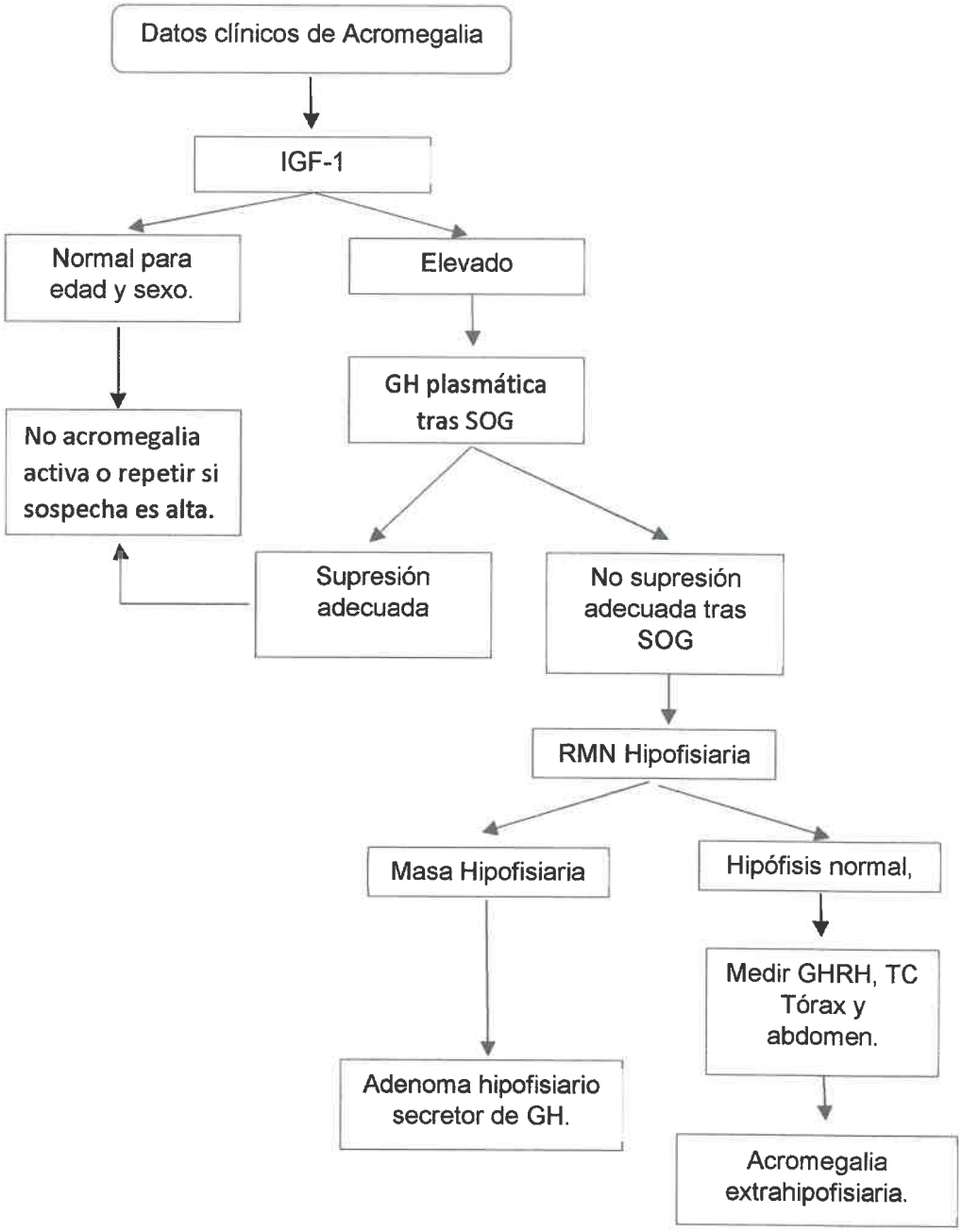
MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M.P. 59471 R.N.E. 28623

6.7. FLUJOGRAMA.

FLUJOGRAMA N°01



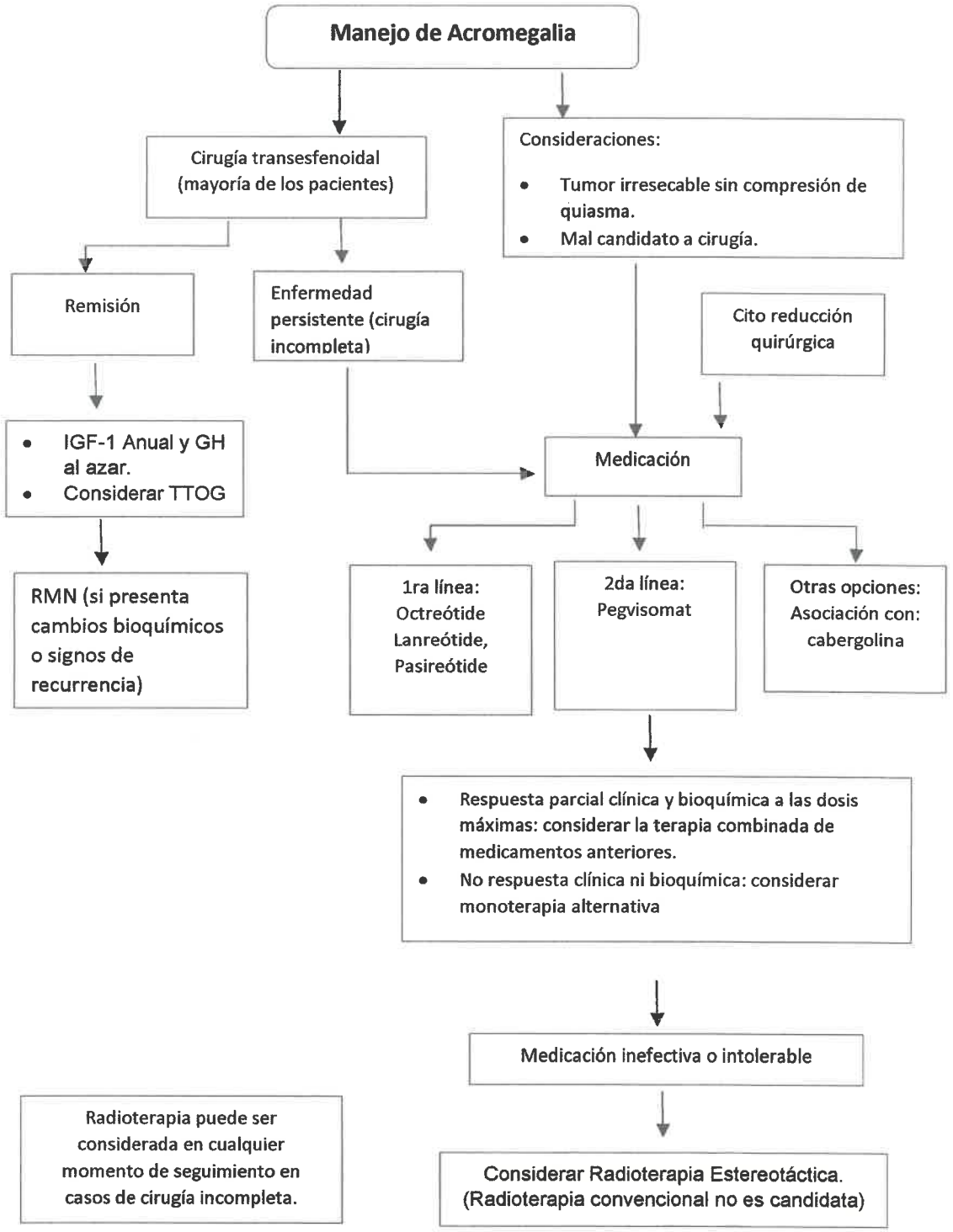
FLUJOGRAMA N° 02 Algoritmo diagnóstico de la Acromegalia. (9)



SOG: sobrecarga oral de glucosa.

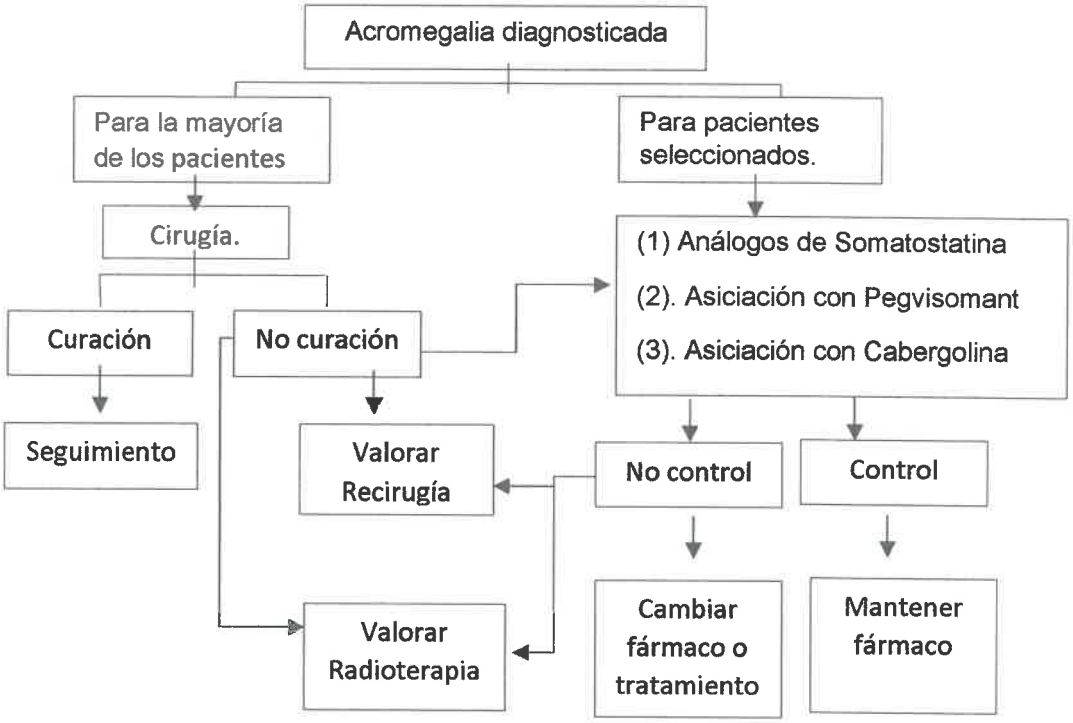
Fuente: Modificado a partir de: Cordero RA, Barkan AL. Diagnosis of acromegaly. Endocr Metab Disord. 2008;9:13-19, y Giustina et al

FLUJOGRAMA N°03 MANEJO DE ACROMEGALIA (27)



MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 59471 R.N.E. 28533

FLUJOGRAMA N° 04 ALGORITMO TERAPÉUTICO DE ACROMEGALIA. (9)



(1) De elección, si no existen contraindicaciones o intolerancia. Tratamiento primario en los que por cualquier razón no se intervengan.

(2) A valorar: muy ancianos, discreta elevación de GH e IGF-I, tumores mixtos productores de GH y prolactina.

(3) No admitido en ficha técnica como primera opción farmacológica. A valorar en sujetos con clínica muy intensa o IGF-I muy elevada.

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 59471 R.N.E. 28523

ANEXO N° 02: Formato de Seguimiento Posoperatorio Acromegalia

PERÚ	Ministerio de Salud	Hospital Nacional Dos de Mayo	Departamento de Especialidades Medicas

Servicio de Endocrinología

FORMATO DE SEGUIMIENTO POSOPERATORIO ACROMEGALIA

Nombre y Apellidos de Paciente:			N° Historia Clínica
Edad	Sexo M ( ) F ( )	Tipo de seguro: SIS ( ) PAG (= OTRO:	N| DNI

Fecha de evaluación	PO inmediato	1er control	2do control
A. Seguimiento por Imagen. Registrar los datos según corresponda			
• Fecha de examen de RNM			
• Tamaño del macroadenoma (t x c-c x a-p) mm			
• Invasión de paraselar y supraselar			
• Ifg-1			
• Gh random			
B. Síntomas y Signos de la Actividad de acromegalia: *Registrar los signos y síntomas presentes.*			
• Hiperhidrosis			
• Artralgias			
• Disnea			
• Aumento de TCSC >2,5 cm a nivel de talón			
• Relación Diámetro AP/T de Muñeca			
• Cefalea			
• Hiperfosforemia (> 4,5 mg/dl)			
• Glicemia no controlada			
• IGF-1 Elevada (para sexo y edad)			
• GH aleatoria >1			
Observaciones y/o comentarios::			
Firma y sello del Medico responsable del seguimiento			

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 59471 R.N.E. 22...

VII. ANEXOS:

ANEXO N° 01:

ACROSCORE: Valor de cada signo o síntoma contemplado en la escala ACROSCORE (Basado en Príncipe et al. 2015) (15)

Variable	Puntaje (score)
Diabetes Mellitus Tipo 2	1
Síndrome de túnel del carpo	1
Hiperhidrosis	2
Bocio	3
Pólipos colorrectales	3
Diástasis dental	4

Table 3. ACROSCORE distribution in ACRO and CTRL groups

	ACRO		CTRL					
ACROSCORE	*n*	%	*n*	%	LR⁺	PV⁺, %*	LR⁻	PV⁻, %*
	16	8·2	162	66·7	0·1	0·6	0·36	87·3
1–2	14	7·2	38	15·6	0·5	2·4	0·91	94·5
3–5	60	30·9	35	14·4	2·1	10·2	1·24	95·9
>5	104	53·6	8	3·3	16·2	46·1	2·08	97·5

*Based on prevalence = 5%.
ACRO, acromegaly; CTRL, control; LR⁺, positive likelihood ratio; PV⁺, positive predictive value; LR⁻, negative likelihood ratio; PV⁻, negative predictive value.

Score 0 : **Excluye posibilidad diagnóstica.**

Score 1- 5 : **Área gris**

Score del más de 5 : **consideración de Acromegalia**

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO
Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Endocrinologia
Méd. del Servicio de C.M.P. 59471 R.N.E. 28823

ANEXO N° 03: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES GRADE.

GRADE: Acrónimo de "Grading of Recomendations Assessment, Development and Evaluation", grupo de trabajo dedicado a evaluar la calidad de la evidencia y la fortaleza de las recomendaciones en el área de salud.

Graduación de la calidad de la evidencia (GRADE), El sistema GRADE define la calidad de la evidencia como el grado de confianza que tenemos en que la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación. Esta evaluación propone cuatro categorías:

Significado de fuerza y dirección de recomendaciones

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	SIGNIFICADO
Alta ⊕⊕⊕⊕	Confianza alta en que la estimación del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada ⊕⊕⊕◯	Es probable que la estimación del efecto se encuentra cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
Baja ⊕⊕◯◯	La estimación del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
Muy baja ⊕◯◯◯	Es muy probable que la estimación del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

Fuerza de Recomendación (GRADE). La fuerza de recomendación refleja el grado en que podemos confiar que los desenlaces deseados de una intervención sean superiores o inferiores a los desenlaces indeseados. El sistema GRADE divide las recomendaciones en dos categorías según su fuerza: Fuerte y débil

FUERZA DE RECOMENDACIÓN	SIGNIFICADO
Fuerte a Favor	Los efectos deseables superan los efectos indeseables. **Se recomienda hacerlo.**
Débil a favor	Los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables **Se sugiere hacerlo.**
Débil en contra	Efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables **Se sugiere NO hacerlo.**
Fuerte en contra	Los efectos indeseables superan los efectos deseables. **Se recomienda NO hacerlo.**

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE Jefe del Servicio de Endocrinología C.M.P. 39473 R.N.E. 26523

ANEXO N°04: DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES

El Equipo de trabajo desarrollador de la presente Guía de Práctica Clínica DECLARA NO TENER CONFLICTO DE INTERÉS, de lo siguiente:

1. No tener relación como Empleo y/o consultorías con alguna organización con el área objeto del presente grupo de trabajo.

2. No apoyar en investigación, como financiamiento, colaboración, pago de viajes a reuniones de trabajo, adquisición de equipos de trabajo, auspicio y otro tipo de transferencia de fondos valoradas.

3. No tener Interés de inversión. No tener inversiones en una institución comercial con intereses relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.

4. No tener propiedad intelectual, patente, marcas, o derechos de autor (incluyendo solicitudes pendientes), tener derechos sobre propiedad intelectual relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.

5. No haber proveído una opinión o testimonio, posiciones o declaraciones públicas de experto relacionado al área de estudio del presente grupo de trabajo.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO
DR. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE
Médico Endocrinología
C.M.P 59471 R.N.E. 28423

ANEXO N° 05:
GLOSARIO DE SIGLAS Y ACRONIMOS:

- **GH:** Growth Hormone (Hormona de Crecimiento)
- **IGF-1:** Insulin-like Growth Factor 1 (Factor de Crecimiento Insulinoide tipo 1)
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear
- **OGTT:** Oral Glucose Tolerance Test (Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa)
- **SSTR:** Somatostatin Receptor (Receptor de Somatostatina)
- **SRL:** Somatostatin Receptor Ligands (Ligandos del Receptor de Somatostatina)
- **MEN:** Multiple Endocrine Neoplasia (Neoplasia Endocrina Múltiple)
- **PitNET:** Pituitary Neuroendocrine Tumor (Tumor Neuroendocrino Pituitario)
- **TTOG:** Test de Tolerancia Oral a la Glucosa
- **LSN:** Límite Superior de la Normalidad
- **PRL:** Prolactina
- **ACTH:** Adrenocorticotropic Hormone (Hormona Adrenocorticotrópica)
- **T4L:** Tiroxina Libre
- **FSH:** Follicle-Stimulating Hormone (Hormona Folículo Estimulante)
- **LH:** Luteinizing Hormone (Hormona Luteinizante)
- **HbA1c:** Hemoglobina Glicosilada
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **BMI:** Body Mass Index (Índice de Masa Corporal)
- **TAC:** Tomografía Axial Computarizada
- **ECG:** Electrocardiograma
- **ECO:** Ecocardiograma
- **PKB:** Protein Kinase B (Proteína Quinasa B)
- **CDK:** Cyclin-Dependent Kinase (Quinasa Dependiente de Ciclina)
- **GH-RH:** Growth Hormone-Releasing Hormone (Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento)
- **IGFBP-3:** Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 (Proteína de Unión al Factor de Crecimiento Insulinoide tipo 3)
- **MRI:** Magnetic Resonance Imaging (Imagen por Resonancia Magnética)
- **SC:** Subcutáneo
- **IM:** Intramuscular
- **TNE:** Tumor Neuroendocrino
- **GHRH:** Growth Hormone-Releasing Hormone (Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento)
- **DPP-4:** Dipeptidyl Peptidase-4 (Dipeptidil Peptidasa-4)
- **GNAS:** Gén GNAS (Gen Asociado a la Proteína G Estimuladora)
- **MRI-T1/T2:** Resonancia Magnética con Secuencias T1 y T2
- **Qx:** Cirugía
- **SRIF:** Somatotropin Release-Inhibiting Factor (Factor Inhibidor de Liberación de Somatotropina)
- **Hb:** Hemoglobina
- **ALT:** Alanine Aminotransferase (Alanina Aminotransferasa)
- **AST:** Aspartate Aminotransferase (Aspartato Aminotransferasa)
- **HDL:** High-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidad)
- **LDL:** Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baja Densidad)

MINISTERIO DE SALUD - HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO - DPTO. ESPECIALIDADES MÉDICAS

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M.P 59471 R.N.E. 38523

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. Asa S, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. Endocr Relat Cancer. 2017 Abril; 24(4).

2. Asa S, Mete O, Perry A, Osamura R. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. Endocr Pathol. 2022 Marzo; 33(1).

3. Parolin. Acromegaly and ultrasound: how, when and why? Journal of Endocrinological Investigation. 2019 Setiembre; 43: p. 279–287.

4. Colao , Grasso LFS, Giustina , Melmed , Chanson , Pereira M, et al. Acromegaly. Nature Reviews. 2019 March; 5(20).

5. Melmed S, Polonsky MS, Larsen R, Kronenberg HM. Williams textbook of Endocrinology. 13th ed. Shlomo Melmed KSP, editor. Philadelphia; 2016.

6. The American Association of clinical Endocrinologist. Acromegaly: Assessing the Disdorder and Navigatig therapeutic options for treatment. The American Association of clinical Endocrinologist. 2014 October.

7. Vilar L, Freitas C, Lyra R, Lyra R, Navaes LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary. 2016 Febrero; 20(1).

8. Araya V, Eugernin D, Lemp M. Spontaneous remission of acromegaly and Cushing´s disease in older patients. Report of two cases. Revista Médica de Chile. 2018; 146: p. 933 - 937.

9. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela M, Torres Vela E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. Elsevier. 2013 Enero.

10. Krepostman Unger A. Acromegalia: aspectos clínicos y epidemiológicos. Biblioteca Virtual en Salud. 1987.

11. Butrón Delgado CM, Delgado Torres L, Delgado TOrres CM, Bellido Postigo E, Beldtrán Castañeda FM, Medina Rivera G, et al. Tumores pituitarios: adenoma somatotropos (acromegalia). Rev. Soc. Perú. Med. Interna. 2001; 14(2).

12. Ganoza S, Guarnizo M. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes intervenidos quirúrgicamente de tumores hipofisiarios en el Hospital Nacional Dos de Mayo (2003 - 2006). Revista de Resumen - X Congreso Peruano de Endocrinología. 2006 Octubre.

13. Chipana Sotomayor ME, Gonzales-Portillo Showing M. Comparación entre abordaje transesfenoidal sublabial y transesfenoidal endonasal directo en cirugía de tumores hipofisarios. Diagnóstico. 2009 Abril - Junio; 48(2).

14. Cordero R, Barkan A. CUrrent diagnosis of acromegaly. Rev Endocr Metab Discord. 2008 Marzo; 9(1).

15. Prencipe N. ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. Clinical Endocrinology. 2016; 84: p. 380 - 385.

16. Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Endocrine Society. 2014 October; 99(11).

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO
Dr. GONZALO F. MIRANDA MANRIQUE
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M.P. 9471 R.N.E. 28623

17. Giustina Aea. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. Pituitary. 2024 Feb; 27(1): p. 7-22.

18. Fleseriu M, Biller B, Freda U. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. Pituitary. 2021; 24(1).

19. Engelbert K, Knosp E, Steiner E, Klaus Kitz C. Pituitary Adenomas with Invasion of the Cavernous Sinus Space: A Magnetic Resonance Imaging Classification Compared with Surgical Findings. Neurosurgery. 1993 October; 33(4).

20. Brito J, Sáez L, Liberman C. [Immunohistochemistry for pituitary hormones and Ki-67 in growth hormone producing pituitary adenomas]. Revista médica de Chile. 2008; 136(7).

21. López IA. Adenoma hipofisario: estudio de la actividad proliferativa con Ki-67. 2007 October; 40(4).

22. Pico A. Recomendaciones sobre el diagnóstico e informe anatomopatológico de los tumores neuroendocrinos hipofisarios. Consenso de expertos de la Sociedad Española de Endocrinologia y Nutrición y de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Rev Esp Patol. 2021 March; Volume 68(3).

23. Giustina A. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020; 105(4).

24. Wildemberg LE, Gadelha MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2016 February; 17(4).

25. Del Porto L, Liubinas S, Kaye A. Treatment of persistent and recurrent acromegaly. Journal of Clinical Neuroscience. 2011; 18.

26. Zendran I, Gut G, Kaluzny M, Zawadzka K, Bolanowski M. Acromegaly Caused by Ectopic Growth Hormone Releasing Hormone Secretion: A Review. Front Endocrinology. 2022; 13(867965).

27. Katznelson L. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice. The Journal Clinical Endocrinologyand Metabolism. 2014 November; 99(11): p. 3933–3951.

28. Sun H. Factors Associated with Biochemical Remission after Microscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. Journal os Neurological Surgery. 2014 February; 75(1).

29. Enseñat J, Quiesada J, Aparicio J, Pámies C, Barber X, Topczewski T. Comparación del abordaje sublabial transesfenoidal microquirúrgico frente al abordaje endonasal transesfenoidal endoscópico: Estudio prospectivo de 50 pacientes. Neurocirugía.

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Dr. GONZALO E. MIRANDA ENRIQUE
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M. 59471 R.N.E. 28523