



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

“RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA Y CARACTERÍSTICAS DEL PERFIL  
DE LÍPIDOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON  
ACROMEGALIA ATENDIDOS POR EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”,  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL  
SEGURO SOCIAL”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. LAURA CRISTINA HERNÁNDEZ RAMÍREZ

TUTORA PRINCIPAL:  
DRA. ANA LAURA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ

ASESORES:  
DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA  
DR. MOISÉS MERCADO ATRI



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO:

**“RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA Y CARACTERÍSTICAS DEL PERFIL DE LÍPIDOS AL MOMENTO  
DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA ATENDIDOS POR EL SERVICIO DE  
ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”,  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”**

**Folio: F-2010-3601-101**

TESIS QUE PRESENTA:

**DRA. LAURA CRISTINA HERNÁNDEZ RAMÍREZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:

**ENDOCRINOLOGÍA**

**TUTORA PRINCIPAL: DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ**

**ASESORES: DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA, DR. MOISÉS MERCADO ATRI**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

**“RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA Y CARACTERÍSTICAS DEL PERFIL DE LÍPIDOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA ATENDIDOS POR EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”**

ALUMNA:

**Dra. Laura Cristina Hernández Ramírez,**

Médica Residente de segundo año de la especialidad en Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTORA PRINCIPAL:

**Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez,**

Médica especialista en Endocrinología

Médica Adscrita al Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESORES:

**Dra. Guadalupe Vargas Ortega,**

Médica especialista en Endocrinología y en Biología de la Reproducción, Doctora en Ciencias.

Médica Adscrita al Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Dr. Moisés Mercado Atri,**

Médico especialista en Endocrinología, Doctor en Ciencias.

Profesor titular del curso de Endocrinología, Jefe del servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

**Delegación:** 3 Suroeste.

**Unidad de adscripción:** HE UMAE CMN SXXI

**Asesor:** Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez

**Matrícula:** 10242945

**Autor:** Apellido Paterno: Hernández

Apellido Materno: Ramírez

Nombres: Laura Cristina

Matrícula: 99206615

Especialidad: Endocrinología

Graduación: 28/02/2011

**Número de registro:** F-2010-3601-101.

**Título de la tesis:** “RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA Y CARACTERÍSTICAS DEL PERFIL DE LÍPIDOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA ATENDIDOS POR EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”

### Resumen:

INTRODUCCIÓN. Los pacientes con acromegalia presentan una mortalidad aproximadamente 1.5 a 3 veces la de la población general. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa de muerte en 60% de estos pacientes. Éstas consisten en la asociación de hipertensión arterial, aterogénesis, arritmias cardíacas y disfunción ventricular. La relación entre GH, IGF-1 y la aterosclerosis es controversial: aunque la acromegalia se encuentra asociada con alteraciones metabólicas que favorecen la aterogénesis, la prevalencia real de enfermedad coronaria en estos pacientes parece no ser tan elevada. Aunque el exceso de GH e IGF-1 incide en el metabolismo de los lípidos, no se ha descrito un patrón de alteración del perfil de lípidos consistente en los pacientes con acromegalia. Pocas veces se ha utilizado una escala de predicción de enfermedad coronaria en el contexto de acromegalia.

OBJETIVOS. Describir el patrón de las alteraciones en el perfil de lípidos que se presentaron al momento del diagnóstico en los pacientes con acromegalia atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, entre 1995 y junio de 2010, así como calcular el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años e investigar la prevalencia de enfermedad coronaria en este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA. Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo en el que participaron 150 pacientes con acromegalia, con las siguientes características: mayores de 16 años de edad, sin antecedente de tratamiento para acromegalia, historia clínica completa, perfil de lípidos completo y diagnóstico de acromegalia establecido por los parámetros del Consenso de Cortina. La información se obtuvo a partir de los expedientes clínicos. Se analizaron las alteraciones en los diferentes componentes del perfil de lípidos. Utilizando la escala de

Framingham/ATP III, se calculó el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años al momento del diagnóstico de acromegalia. Se calculó la prevalencia de enfermedad coronaria.

RESULTADOS. La dislipidemia más frecuente fue la hipertrigliceridemia, en 84 pacientes (56%). Se identificó hipoalfalipoproteinemia en 54 pacientes (36%), hipercolesterolemia en 45 pacientes (30%) y elevación de colesterol LDL en 33 pacientes (22%). El riesgo de enfermedad coronaria a 10 años calculado con la escala de Framingham/ATPIII tuvo un valor medio de 3.74%. Ciento treinta pacientes (86.7%) obtuvieron riesgo bajo, 16 (10.7%) riesgo intermedio y 4 (2.7%) riesgo alto. Sólo 3 (2%) de los 150 pacientes presentaron enfermedad coronaria.

CONCLUSIONES. Las alteraciones más frecuentes en el perfil de lípidos de nuestros pacientes fueron hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia. La prevalencia de enfermedad coronaria fue de 2%. En la mayor parte de los pacientes estudiados se calculó un riesgo bajo de enfermedad coronaria al aplicar la escala de Framingham/ATPIII, lo cual coincide con lo reportado por otros. La escala de Framingham/ATPIII parece ser útil para estimar el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia. Este es el primer trabajo que reporta el patrón de alteraciones en el perfil de lípidos y el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes mexicanos con acromegalia.

**Palabras Clave:** 1) acromegalia, 2) perfil de lípidos, 3) riesgo de enfermedad coronaria, 4) hipercolesterolemia, 5) elevación de LDL, 6) hipoalfalipoproteinemia, 7) hipertrigliceridemia.

**Páginas:** 42.

**Ilustraciones:** 14.

**Tipo de Investigación:** \_\_\_\_\_

**Tipo de Diseño:** \_\_\_\_\_

**Tipo de Estudio:** \_\_\_\_\_

---

**DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

**DR. MOISÉS MERCADO ATRI**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

**DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ**

MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

## **DEDICATORIA**

Todo mi esfuerzo, dedicado a las personas más importantes de mi vida, mis padres Paty y Toño, mi hermana, Paty y mi novio, Christian. Gracias por creer en mí, por apoyarme, darme lo mejor de ustedes y enseñarme a dar lo mejor de mí.

A Dios, de cuya existencia no tengo la menor duda, si no, ¿de qué otra manera explicar que lo increíble que es vivir cada día el mejor día de mi vida, con la emocionante incertidumbre de qué pasará mañana?

A amigas de toda la vida, a mis compañeros de la residencia y mis profesores: ha sido difícil esto, pero, precisamente por ello, ¡vaya que vale la pena! Me he pasado unos excelentes cuatro años.

## ÍNDICE

1	Resumen
2	Datos de la tesis
3	Antecedentes
9	Planteamiento del problema
10	Justificación
11	Objetivos
12	Material, pacientes y métodos
	Diseño del estudio
	Universo de trabajo
	Descripción de las variables
	Selección de la muestra
	Procedimientos
	Análisis estadístico
25	Consideraciones éticas
25	Recursos para el estudio
26	Cronograma de actividades
27	Resultados
34	Discusión
37	Conclusiones
38	Anexo 1
	Hoja de recolección de datos
39	Bibliografía

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** Los pacientes con acromegalia presentan una mortalidad aproximadamente 1.5 a 3 veces la de la población general. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa de muerte en 60% de estos pacientes. Éstas consisten en la asociación de hipertensión arterial, aterogénesis, arritmias cardíacas y disfunción ventricular. La relación entre GH, IGF-1 y la aterosclerosis es controversial: aunque la acromegalia se encuentra asociada con alteraciones metabólicas que favorecen la aterogénesis, la prevalencia real de enfermedad coronaria en estos pacientes parece no ser tan elevada. Aunque el exceso de GH e IGF-1 incide en el metabolismo de los lípidos, no se ha descrito un patrón de alteración del perfil de lípidos consistente en los pacientes con acromegalia. Pocas veces se ha utilizado una escala de predicción de enfermedad coronaria en el contexto de acromegalia.

**OBJETIVOS.** Describir el patrón de las alteraciones en el perfil de lípidos que se presentaron al momento del diagnóstico en los pacientes con acromegalia atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, entre 1995 y junio de 2010, así como calcular el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años e investigar la prevalencia de enfermedad coronaria en este grupo de pacientes.

**METODOLOGÍA.** Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo en el que participaron 150 pacientes con acromegalia, con las siguientes características: mayores de 16 años de edad, sin antecedente de tratamiento para acromegalia, historia clínica completa, perfil de lípidos completo y diagnóstico de acromegalia establecido por los parámetros del Consenso de Cortina. La información se obtuvo a partir de los expedientes clínicos. Se analizaron las alteraciones en los diferentes componentes del perfil de lípidos. Utilizando la escala de Framingham/ATP III, se calculó el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años al momento del diagnóstico de acromegalia. Se calculó la prevalencia de enfermedad coronaria.

**RESULTADOS.** La dislipidemia más frecuente fue la hipertrigliceridemia, en 84 pacientes (56%). Se identificó hipoalfalipoproteinemia en 54 pacientes (36%), hipercolesterolemia en 45 pacientes (30%) y elevación de colesterol LDL en 33 pacientes (22%). El riesgo de enfermedad coronaria a 10 años calculado con la escala de Framingham/ATPIII tuvo un valor medio de 3.74%. Ciento treinta pacientes (86.7%) obtuvieron riesgo bajo, 16 (10.7%) riesgo intermedio y 4 (2.7%) riesgo alto. Sólo 3 (2%) de los 150 pacientes presentaron enfermedad coronaria.

**CONCLUSIONES.** Las alteraciones más frecuentes en el perfil de lípidos de nuestros pacientes fueron hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia. La prevalencia de enfermedad coronaria fue de 2%. En la mayor parte de los pacientes estudiados se calculó un riesgo bajo de enfermedad coronaria al aplicar la escala de Framingham/ATPIII, lo cual coincide con lo reportado por otros. La escala de Framingham/ATPIII parece ser útil para estimar el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia. Este es el primer trabajo que reporta el patrón de alteraciones en el perfil de lípidos y el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes mexicanos con acromegalia.

## DATOS DE LA TESIS

1. Datos del alumno.	
Apellido paterno:	Hernández
Apellido materno:	Ramírez
Nombre:	Laura Cristina
Teléfono:	(55) 55843679
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Especialidad en Endocrinología
No. de cuenta:	509215554
2. Datos de los asesores:	
Apellido paterno:	Espinosa de los Monteros
Apellido materno:	Sánchez
Nombre:	Ana Laura
Apellido paterno:	Vargas
Apellido materno:	Ortega
Nombre:	Guadalupe
Apellido paterno:	Mercado
Apellido materno:	Atri
Nombre:	Moisés
3. Datos de la tesis:	
Título:	"RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA Y CARACTERÍSTICAS DEL PERFIL DE LÍPIDOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA ATENDIDOS POR EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL"
Número de páginas:	42
Año:	2011

## ANTECEDENTES

La acromegalia es un trastorno causado por la producción excesiva de hormona del crecimiento (GH), que en la mayor parte de los casos se debe a la presencia de una tumoración benigna a nivel de la hipófisis (1). La exposición crónica a una concentración elevada de GH produce efectos sistémicos manifestados por crecimiento desproporcionado de órganos y tejidos así como por alteraciones bioquímicas debidas a los efectos metabólicos de dicha hormona (2).

A nivel mundial, la acromegalia presenta una prevalencia estimada entre 40 y 90 casos por millón de habitantes y una incidencia anual de 3 a 4 casos por millón de habitantes (3). Los pacientes con acromegalia presentan una mortalidad de aproximadamente 1.5 a 3 veces la de la población general, que significa una reducción en la esperanza de vida de por lo menos 10 años, siendo el nivel de GH el principal predictor de mortalidad (3, 4). Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa de muerte en 60% de estos pacientes (3).

Las anomalías cardiovasculares en los pacientes con acromegalia consisten en la asociación de hipertensión arterial, aterogénesis, arritmias cardíacas y disfunción ventricular diastólica y sistólica (2, 5). La hipertrofia cardíaca biventricular se manifiesta en forma temprana en respuesta al exceso de GH y se encuentra presente en 20% de los pacientes jóvenes con acromegalia y en más de 90% de los pacientes con enfermedad de larga duración, independientemente de la existencia de hipertensión arterial (2). La serie de cambios en la estructura del miocardio producidos por el exceso de GH y del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) se conocen como miocardiopatía acromegálica. El efecto de dichas hormonas sobre el corazón produce inicialmente hipertrofia cardíaca, con áreas de fibrosis intersticial, que con el tiempo evoluciona hasta causar insuficiencia cardíaca diastólica y, por último, insuficiencia cardíaca sistólica, con datos de miocardiopatía dilatada (6). Las arritmias son frecuentes en estos pacientes: se reportan alteraciones de la conducción en 41% de los pacientes con acromegalia, siendo las principales las arritmias ventriculares complejas (6). La hipertensión arterial se asocia con aumento del gasto cardíaco y expansión del volumen plasmático, aunque probablemente también contribuya la presencia de resistencia a la insulina, ya que la hipertensión arterial es más frecuente en pacientes con acromegalia y diabetes, que en aquellos sin diabetes (2, 6). La hipertensión arterial sistémica puede agravar la progresión de la miocardiopatía acromegálica y el 100% de los pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus presenta alteraciones cardíacas (6). Por otro lado, se ha descrito incremento en el grosor de la íntima-media en pacientes con acromegalia, aunque esta alteración parece depender de factores de riesgo

concomitantes e incluso se ha propuesto que IGF-1 puede ser un factor protector que disminuye este parámetro (6, 7). La prevalencia de insuficiencia valvular cardiaca está incrementada en pacientes con acromegalia y se debe a degeneración mixomatosa de las válvulas mediada por GH e IGF-1, que puede ser irreversible (8).

Se han descrito además alteraciones en parámetros bioquímicos indicativos de aumento del riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia, como elevación del fibrinógeno, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y la interleucina-1 y disminución de la endotelina-1 (9).

La relación entre GH, IGF-1 y la aterosclerosis es controversial, sin embargo, la acromegalia se encuentra asociada con alteraciones metabólicas que favorecen la aterogénesis. Los efectos de GH en el metabolismo de sustratos incluyen resistencia a las acciones de la insulina a nivel hepático y en tejidos periféricos, estimulación de la lipólisis y la oxidación de lípidos así como preservación de las proteínas (10, 11). Los ácidos grasos libres liberados por el tejido adiposo por efecto de GH pueden interferir con la vía de señalización del receptor de insulina, mediante la inhibición de la actividad de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) mediada por el sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1), lo que resulta en disminución de la translocación de glucosa hacia las células por medio del glucotransportador-4 (GLUT-4) (12). Otro mecanismo por el que GH puede inducir resistencia a la insulina es el aumento de la expresión de la subunidad reguladora p85 $\alpha$  de PI3K. PI3K es un dímero compuesto por la subunidad reguladora p85 $\alpha$  y la subunidad catalítica p110. Cuando existe un exceso de monómeros de p85 $\alpha$ , esta subunidad puede unirse en forma competitiva a IRS-1, inhibiendo la señalización del receptor de insulina (13).

En condiciones fisiológicas, en la fase postabsortiva y en el ayuno GH actúa como una hormona contrarreguladora de la insulina que promueve la lipólisis y la oxidación de lípidos, lo que constituye una adaptación importante para reducir la oxidación de la glucosa y la gluconeogénesis a partir de aminoácidos; esto crea un estado de resistencia a la insulina, que revierte en la fase posprandial (10, 11, 12). Si estos efectos se llevan a cabo en la fase posprandial, como sucede en los pacientes con acromegalia, producen resistencia a la insulina en forma persistente, lo que puede causar intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus (11).

La prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con acromegalia es muy variable (19 a 56%) y se relaciona con mayor nivel de GH, historia familiar de diabetes, mayor edad y mayor duración de la enfermedad, así como con factores poblacionales (3). La presencia de otros trastornos del metabolismo de la glucosa (glucemia en ayuno

alterada e intolerancia a la glucosa) es aparentemente mucho mayor. En la población de pacientes con acromegalia atendida por nuestro servicio la prevalencia de diabetes mellitus es de 32% (14).

Los efectos de GH en el metabolismo de los lípidos dependen en parte de la disponibilidad de sustratos (12). GH aumenta la lipólisis predominantemente a nivel del tejido adiposo visceral y en menor medida a nivel del tejido adiposo subcutáneo; este efecto lo ejerce mediante aumento en la actividad de la lipasa sensible a hormonas (HSL) en el tejido adiposo (11, 13). Esta última enzima es la responsable de la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo, los cuales son captados por el hígado para ser utilizados en las síntesis de triglicéridos (13). A nivel del tejido adiposo, GH aparentemente inhibe la actividad la lipasa de lipoproteínas (LPL) (9).

En forma contraria a sus efectos en el tejido adiposo, GH induce la captación de triglicéridos por el hígado mediante incremento en la expresión de LPL y/o lipasa hepática (HL) y promueve el almacenamiento de triglicéridos en este órgano mediante disminución de la lipólisis o de la oxidación de lípidos, o bien, mediante aumento de la lipogénesis; también aumenta la producción hepática de glucosa mediante glucogénesis, lo que resulta en un efecto contrario al de la insulina (13). A nivel del hígado, GH induce aumento en el número y en la actividad de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, en condiciones fisiológicas, la inducción de receptores de LDL por estrógenos depende en parte de GH (15).

En el músculo estriado, GH estimula la captación de triglicéridos a través de aumento en la expresión de LPL. Los triglicéridos internalizados en el tejido muscular esquelético pueden ser almacenados como triglicéridos intramiocelulares o utilizados para generar energía por medio de la lipólisis o la oxidación de lípidos (13). GH puede inducir adipogénesis mediante la estimulación del segundo mensajero transductor de señal y activador de la transcripción 5 (STAT5) y su asociación posterior con el receptor- $\gamma$  activado por el proliferador de los peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), un factor adipogénico conocido (13).

Aunque una gran cantidad de estudios han reportado anomalías en el perfil de lípidos y lipoproteínas en pacientes con acromegalia, no se ha logrado identificar en forma consistente un patrón específico de dislipidemia. Las características del perfil de lípidos en los pacientes con acromegalia son similares a las de los pacientes con síndrome metabólico (16). Sin embargo, aún cuando la resistencia a la insulina por sí misma puede ser crucial en la modificación del perfil de lípidos en estos pacientes, GH también ejerce efectos directos sobre el metabolismo de los lípidos, como ya se ha comentado (9).

La mayor parte de los estudios ha mostrado elevación de la lipoproteína (Lp) (a), de las lipoproteínas remanentes (RLP) y de las LDL pequeñas y densas, así como elevación del nivel de triglicéridos (9, 16, 17). Sin embargo, la acromegalia no se ha asociado en forma consistente con elevación de las LDL totales, probablemente por el efecto que GH ejerce sobre el receptor de LDL en el hígado.

Maffei y colaboradores encontraron un nivel de Lp(a) cinco veces mayor en pacientes con acromegalia sin tratamiento en comparación con individuos sanos, y dos veces mayor en comparación con pacientes con acromegalia tratados. Aunque 57% de los pacientes con acromegalia estudiados presentaron alteraciones en los lípidos plasmáticos, Lp(a) fue la única fracción que se encontró alterada en forma significativa (17).

Twickler y colaboradores observaron elevación significativa de RLP en ayuno y posprandial, con elevación no significativa en los triglicéridos totales. La fracción posprandial de RLP consistió en remanentes de quilomicrones que contenían apo B-48 y remanentes ricos en triglicéridos que contenían apo B-100. Tanto apo B-48 como apo B-100 son susceptibles a lipólisis mediada por LPL, aunque apo B-48 presenta mayor afinidad por dicha enzima. En estos pacientes se encontró disminución de la actividad de LPL, la cual se asoció con el incremento posprandial de RLP (18).

Boero y colaboradores describieron un patrón aterogénico en el perfil de lípidos de un grupo 18 pacientes con acromegalia, consistente en elevación de triglicéridos y apo B, así como elevación de la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) (19% mayor a la de individuos sanos). También describieron mayor frecuencia de elevación de la relación triglicéridos: HDL, indicativa de resistencia a la insulina, así como colesterol total: HDL, LDL: HDL y apoB: apoA-1, indicativas de riesgo aterogénico, en pacientes con acromegalia en comparación con individuos sanos (9).

Las manifestaciones metabólicas no siempre revierten con el tratamiento de la acromegalia, incluso en pacientes que cumplen con criterios bioquímicos de curación de la enfermedad (3). En cuanto a la dislipidemia, se ha reportado disminución del nivel de triglicéridos y tanto disminución como aumento del nivel de Lp (a) después del tratamiento con cirugía transesfenoidal o con octreótide (16). Tan y colaboradores reportaron reducción significativa de los triglicéridos plasmáticos y elevación significativa de los niveles de HDL y apo A-1, así como reducción no significativa de los niveles de LDL pequeñas y densas y de RLP después del tratamiento con octreótide de larga acción en pacientes con acromegalia, sin encontrar diferencias importantes en estos

resultados entre pacientes con y sin diabetes mellitus. También describieron aumento de la actividad de LPL como efecto del tratamiento, la cual presentó una correlación significativa con el incremento de HDL. La disminución del nivel de RLP puede explicarse por aumento en la actividad de LPL y del receptor de LDL como consecuencia de la disminución del nivel de GH. El tratamiento con octreótide de larga acción también se asoció con mejoría en el índice de modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) (16).

A pesar de su elevada asociación con enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, la acromegalia, a diferencia de la diabetes mellitus, no es considerada un equivalente de enfermedad cardiovascular por el tercer reporte del panel de expertos (panel de tratamiento en adultos III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol de los Estados Unidos (NCEP-ATP III) (19). Aunque se sugiere que estos pacientes requieren un tratamiento agresivo de la dislipidemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (20) hasta el momento no se han establecido metas de tratamiento específicas para estas comorbilidades en pacientes con acromegalia, ya que se desconoce la repercusión real de dichas alteraciones sobre el riesgo de enfermedad coronaria en estos pacientes. A pesar de las múltiples alteraciones metabólicas que favorecen el desarrollo de enfermedad coronaria en los pacientes con acromegalia, la prevalencia de eventos coronarios agudos en estos pacientes no se encuentra sustancialmente aumentada con respecto a la de la población general. En 20% de estos pacientes se reporta enfermedad coronaria, pero esta alteración depende principalmente de alteraciones en los vasos pequeños transmurales originadas por la miocardiopatía acromegálica y en menor medida de afección de las arterias coronarias principales, lo que puede dar lugar a isquemia crónica (6).

La escala de Framingham para predicción de riesgo de enfermedad coronaria a diez años se publicó en 1998. Para su desarrollo se diseñaron ecuaciones específicas para cada género a fin de predecir el riesgo de enfermedad coronaria de acuerdo con los siguientes parámetros: edad, diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Esta escala fue validada en un grupo de pacientes perteneciente a la población del estudio de Framingham, compuesta por individuos de raza blanca y edad entre 30 y 74 años (21). En 2002 el NCEP-ATP III modificó esta escala, al eliminar a la diabetes de entre los parámetros considerados para su determinación, dado que este consenso consideró a la diabetes mellitus como un equivalente de riesgo cardiovascular. Además, el NCEP-ATP III agrupó los resultados obtenidos por esta escala en tres categorías: riesgo bajo (menor de 10%), intermedio (entre 10 y 20%) y elevado (mayor de 20%) (19). Dicha escala está diseñada para su aplicación en la población general y sólo en raras ocasiones ha sido utilizada en pacientes con acromegalia.

Cannavo y colaboradores evaluaron la presencia de aterosclerosis coronaria en 39 pacientes con acromegalia (25 con enfermedad controlada y 14 con actividad bioquímica) mediante tomografía computarizada, utilizando el algoritmo de Agatston, encontrando depósitos de calcio en 23% de los pacientes estudiados. Además, evaluaron el riesgo de enfermedad coronaria a diez años mediante la escala de Framingham, encontrando riesgo intermedio en 31% y alto en 5% de los pacientes. Al combinar los resultados, estos autores concluyeron que 41% de estos pacientes se encontraban en riesgo de aterosclerosis coronaria. La presencia de áreas de depósitos de calcio en las arterias coronarias no se vio influida por el control de la acromegalia y, aunque el riesgo de enfermedad coronaria de acuerdo con la escala de Framingham fue mayor en los pacientes con actividad bioquímica que en los pacientes con enfermedad controlada, esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, estos autores consideraron 6% de riesgo de enfermedad coronaria como punto de corte para diferenciar entre los pacientes con riesgo bajo e intermedio, a diferencia de lo establecido por el NCEP-ATPIII (5). Posteriormente, Bogazzi y colaboradores, empleando también el algoritmo de Agatston y la escala de Framingham, no encontraron diferencias entre la presencia de áreas de calcificación coronaria y el riesgo de enfermedad coronaria a diez años al comparar pacientes con acromegalia controlada y activa. El riesgo de enfermedad coronaria calculado fue en promedio menor de 1% para todo el grupo en estudio y en el seguimiento a cinco años ningún paciente desarrolló eventos cardiovasculares mayores. Así mismo, no se encontró una relación entre el puntaje obtenido por el algoritmo de Agatston y el riesgo de enfermedad coronaria (22).

En la población mexicana, las alteraciones en el perfil de lípidos son los el factor de riesgo cardiovascular más comúnmente encontrado (23). Recientemente se publicó el análisis de la prevalencia de dislipidemias en la población mexicana de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT 2006). Los resultados mostraron que la anomalía más frecuente es la hipoalfalipoproteinemia (colesterol HDL <40mg/dl), la cual se encuentra en 60.5% de la población, seguida por la hipercolesterolemia (colesterol total  $\geq$ 200mg/dl) y la hipertrigliceridemia (triglicéridos  $\geq$ 150mg/dl), 43.6% y 31.5% respectivamente (23). Hasta donde nosotros sabemos, no existen en nuestro país descripciones previas acerca de la frecuencia en que se presentan las alteraciones en el perfil de lípidos en pacientes con acromegalia; por otro lado, ningún estudio realizado en este tipo de pacientes ha utilizado la escala de Framingham/ATPIII para predecir la prevalencia de enfermedad coronaria a 10 años.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares son una causa frecuente de mortalidad en los pacientes con acromegalia, en los que enfermedades asociadas, como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y dislipidemia pudieran contribuir a un riesgo coronario elevado. Sin embargo, estudios recientes han reportado que la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia no es tan elevada como cabría esperar, siendo que aunque en muchos de ellos coexisten múltiples factores de riesgo, la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardíacas es debida a alteraciones diferentes de la aterosclerosis. Incluso es posible que la acción de IGF-1 sobre los vasos sanguíneos modifique el desarrollo de aterosclerosis y probablemente en estos pacientes el riesgo de infarto agudo de miocardio depende de la masa del ventrículo izquierdo y no de la presencia de aterosclerosis. Por tanto, en la actualidad no es clara la trascendencia de las alteraciones en el perfil de lípidos para la predicción del riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia.

La descripción de las alteraciones en el perfil de lípidos encontradas al momento del diagnóstico en pacientes con acromegalia y la evidencia de su implicación en el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años (calculado por medio de la escala de Framingham/ATPIII) podrían ser útiles para planear en forma más eficiente las intervenciones terapéuticas.

## **JUSTIFICACIÓN**

Actualmente se conoce la propensión de los pacientes con acromegalia a desarrollar las manifestaciones clínicas del síndrome metabólico, aunque no se sabe con certeza el patrón de alteraciones en el perfil de lípidos, ni su repercusión sobre el riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, en estudios realizados en población europea, no se ha demostrado que los pacientes con acromegalia tengan un riesgo especialmente elevado de enfermedad coronaria.

En la población general de México son frecuentes las alteraciones en el perfil de lípidos, por otro lado, estudios llevados a cabo en nuestro hospital han mostrado una gran propensión al desarrollo de diabetes en sujetos con acromegalia. Por ello, es importante determinar si estos factores se traducen en un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria, diferente al reportado en otras poblaciones con acromegalia.

## **OBJETIVOS**

1. Describir el patrón de las alteraciones en el perfil de lípidos al momento del diagnóstico en pacientes con acromegalia atendidos en nuestro servicio.
2. Calcular el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años por medio de la escala de Framingham/ATPIII al momento del diagnóstico de acromegalia.
3. Establecer la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia atendidos en nuestro servicio.

## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS**

### DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional, transversal y descriptivo.

### UNIVERSO DE TRABAJO.

El estudio evaluó a pacientes de la Clínica de Acromegalia no tratados del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

#### **Edad:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: años.
- Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- Definición operacional: número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del diagnóstico de acromegalia.

#### **Género:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: masculino o femenino.
- Definición conceptual y operacional: el asignado desde el nacimiento del paciente.

#### **Metabolismo de la glucosa**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de medición: diabetes mellitus, glucemia en ayuno alterada, intolerancia a la glucosa, normal.
- Definición conceptual: estado del metabolismo de la glucosa, definido por la presencia o ausencia de diabetes mellitus o de estados con incremento del riesgo para diabetes mellitus.
- Definición operacional: se utilizaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicados en el 2003 para la clasificación de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa (tabla 1)(24).

Tabla 1. Criterios de la ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus, glucemia en ayuno alterada e intolerancia a la glucosa (24).

	Glucemia en ayuno	Glucemia 2 horas CTOG*	Glucemia al azar
Diabetes mellitus	≥126mg/dl	≥200mg/dl	≥200mg/dl**
Categorías de incremento del riesgo para diabetes			
Glucemia en ayuno alterada	100-125mg/dl		
Intolerancia a la glucosa		140-199mg/dl	

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación aguda, el diagnóstico de diabetes mellitus debe confirmarse repitiendo la prueba en un día diferente.

\* CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa

\*\*En presencia de síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

Los pacientes que no cumplieron con los criterios de diagnóstico para alguna de estas categorías se consideraron con metabolismo de la glucosa normal.

#### **Tabaquismo:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: consumo de tabaco.
- Definición operacional: consumo de al menos un cigarrillo en el último mes, determinado al momento del diagnóstico de acromegalia (19).

#### **Presión arterial sistólica:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: milímetros de mercurio (mmHg).
- Definición conceptual: presión arterial sistémica máxima medida durante la sístole cardiaca. En clínica se mide habitualmente en una arteria periférica. Se define como hipertensión arterial el antecedente de más de una determinación de presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg acompañada por presión arterial diastólica mayor o igual a 90mmHg (19).
- Definición operacional: valor de presión arterial sistólica al momento del diagnóstico de acromegalia, medida con un esfigmomanómetro por método auscultatorio en cualquiera de las dos arterias braquiales.

**Uso de antihipertensivos:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí o no.
- Definición conceptual: consumo de medicamentos para el control de la presión arterial.
- Definición operacional: uso al momento del diagnóstico de acromegalia de uno o más fármacos antihipertensivos.

**Colesterol total:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: el colesterol es un hidrocarburo formado por cuatro anillos y una cadena lateral de ocho carbonos. Es uno de los componentes más importantes de las membranas celulares y un precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares. Se obtiene a partir de la dieta y de la síntesis dentro del organismo (hígado, piel, glándulas suprarrenales, gónadas, cerebro, intestino). En la circulación, dos terceras partes del colesterol total se encuentran en forma esterificada y se une a apolipoproteínas para formar partículas lipoproteicas, que facilitan su difusión a través del torrente circulatorio. Los trastornos del metabolismo del colesterol se asocian generalmente con aumento del riesgo cardiovascular (25).
- Definición operacional: concentración de colesterol en suero al momento del diagnóstico de acromegalia. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas Cholesterol CHOD-PAP* de *Roche Diagnostics®* en un analizador *Roche/Hitachi®*. Se trata de un ensayo enzimático colorimétrico: se adicionan colesterol esterasa y después colesterol oxidasa a la muestra; el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminofenazona y fenol para formar un colorante rojo. La intensidad cromática se mide por fotometría y es directamente proporcional a la concentración de colesterol. El intervalo de medición de este método es de 3 a 800mg/dl (0.08 a 20.7mmol/l) y el coeficiente de variación intraensayo es de 0.8% e interensayo de 1.7% .

**Colesterol HDL:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).

- Definición conceptual: las HDL son partículas de pequeño tamaño que flotan a densidades entre 1.063 y 1.21g/ml. Contienen aproximadamente 50% de lípidos (25% de fosfolípidos, 15% de ésteres de colesterol, 5% de colesterol libre y 5% de triglicéridos) y 50% de proteínas. Sus apolipoproteínas principales son apo-AI (65%), apo-AII (25%) y cantidades menores de apo-CI, apo-CII, apo-CIII y apo-E. Presentan movilidad electroforética  $\alpha$ . Son las principales partículas implicadas en el transporte reverso del colesterol, por lo que se les considera antiaterogénicas (25).
- Definición operacional: concentración de colesterol HDL en suero al momento del diagnóstico de acromegalia. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas HDL-C plus 3rd generation* de *Roche Diagnostics*® en un analizador *Roche/Hitachi*®. Se trata de un ensayo enzimático colorimétrico: en presencia de sulfato de magnesio, el sulfato de dextrán forma complejos solubles en agua con LDL, VLDL y quilomicrones en la muestra; posteriormente se agregan las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa acopladas a polietilenglicol, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminofenazona y fenol para formar un colorante rojo. La intensidad cromática se mide por fotometría y es directamente proporcional a la concentración de colesterol HDL. El intervalo de medición de este método es de 3 a 120mg/dl (0.08 a 3.10mmol/l) y el coeficiente de variación intraensayo es de 0.95% e interensayo de 1.3%.

#### **Colesterol LDL:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: las LDL son las principales lipoproteínas transportadoras de colesterol: alrededor del 70% del colesterol plasmático se encuentra en las LDL. Están compuestas por aproximadamente 75% de lípidos (35% de ésteres de colesterol, 10% de colesterol libre, 10% de triglicéridos y 20% de fosfolípidos) y 25% de proteínas. Apo-B100 es su apolipoproteína principal, con pequeñas cantidades de Apo-E. Presentan movilidad electroforética  $\beta$ . Son partículas de colesterol importantes para la producción de aterosclerosis. (25).
- Definición operacional: concentración de colesterol LDL en suero al momento del diagnóstico de acromegalia. Esta concentración se calcula en el laboratorio de nuestro hospital utilizando la fórmula de Friedewald:  $\text{colesterol LDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} - \text{colesterol VLDL} - (\text{triglicéridos}/5)$ . Esta fórmula se basa en la estimación de que el colesterol LDL corresponde a 20% de la concentración de triglicéridos y es confiable sólo si el nivel de triglicéridos es igual o menor a 400mg/dl. (25)

**Triglicéridos:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: los triglicéridos están formados por tres moléculas de ácidos grasos esterificadas en una molécula de glicerol. Funcionan como un almacén de ácidos grasos, formando grandes depósitos de lípidos en el tejido adiposo. Cuando son hidrolizados en los tejidos, se liberan moléculas de ácidos grasos libres que se utilizan como fuente de energía. (25).
- Definición operacional: concentración de triglicéridos en suero al momento del diagnóstico de acromegalia. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas Triglycerides GPO-PAP®* de *Roche Diagnostics®* en un analizador *Roche/Hitachi®*. Se trata de un ensayo enzimático colorimétrico: se adiciona a la muestra la enzima glicerol-3 fosfato oxidasa, la cual reacciona con los ácidos grasos libres producidos por la acción de LPL sobre los triglicéridos. El peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminofenazona y fenol para formar un colorante rojo. La intensidad cromática se mide por fotometría y es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos. El intervalo de medición de este método es de 4 a 1000mg/dl.

**Hipercolesterolemia:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de colesterol total.
- Definición operacional: colesterol total  $\geq 200$ mg/dl (23) al momento del diagnóstico de acromegalia.

**Colesterol LDL elevado:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de colesterol LDL.
- Definición operacional: colesterol LDL  $> 130$ mg/dl (23) al momento del diagnóstico de acromegalia.

**Hipoalfalipoproteinemia:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.

- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: disminución concentración sérica de colesterol HDL.
- Definición operacional: colesterol HDL <40mg/dl (23) al momento del diagnóstico de acromegalia.

#### **Hipertrigliceridemia:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de triglicéridos.
- Definición operacional: triglicéridos  $\geq$ 150mg/dl (23) al momento del diagnóstico de acromegalia.

#### **IGF-1:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: nanogramos por mililitro (ng/ml).
- Definición conceptual: IGF-1 es un factor de crecimiento crítico inducido por GH y es responsable de la mayor parte de las acciones mitógenas de GH. Es una hormona polipeptídica de 70 aminoácidos, secretada en forma endocrina en el hígado y en forma paracrina en múltiples tejidos. Su concentración sérica es estable a lo largo del día (a diferencia de GH, que se secreta en forma pulsátil), por lo que su medición es útil en la evaluación de trastornos relacionados con GH (26).
- Definición operacional: concentración de IGF-1 en suero con la cual se estableció el diagnóstico de acromegalia. En nuestro hospital, la determinación de IGF-1 se ha realizado por diferentes métodos a lo largo de los años, previo establecimiento de valores normales por grupos de edad y género en población sana para cada ensayo. Hasta marzo de 2007 se utilizó un ensayo inmunorradiométrico de dos sitios (*Diagnostic Systems Laboratory*®, Webster, TX, USA), con coeficientes de variación intraensayo de 2.6% e interensayo de 4.4%. Entre abril de 2007 y junio de 2008 se empleó un segundo ensayo inmunorradiométrico. Desde julio de 2008 esta medición hormonal se realiza mediante el ensayo *Liaison IGF-1*® de *DiaSorin*® (Saluggia, Vercelli, Italia), en un analizador *Liaison*®. Se trata de un ensayo inmunológico de tipo *sandwich* basado en quimioluminiscencia. Tiene un intervalo de medición de 0 a 1500ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo es de  $\leq$ 4.6% y el interensayo es de  $\leq$ 7.5%. Se presenta efecto *hook* con concentraciones desde 11000ng/ml. Los rangos normales de IGF-1 de acuerdo con edad y género en nuestro hospital para los ensayos descritos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Rangos normales de IGF-1 para edad y género, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DE ENERO DE 1995 A MARZO DE 2007		
Edad (años)	Hombres (ng/ml)	Mujeres (ng/ml)
20-30	119-452	96-502
31-40	100-402	130-354
41-50	100-303	100-303
51-70	78-258	78-258
DE ABRIL DE 2007 A JUNIO DE 2008		
Edad (años)	Hombres (ng/ml)	Mujeres (ng/ml)
18 – 25	200 – 350	180 – 380
26 – 35	150 – 250	140 – 250
36 – 45	120 – 180	120 – 180
46 – 50	100 – 150	110 – 160
51 - 60	90 - 130	90 - 120
DE JULIO DE 2008 A LA FECHA		
Edad (años)	Hombres (ng/ml)	Mujeres (ng/ml)
18-30	172-432	151-353
31-40	122-304	116-249
41-50	87-190	84-191
51-60	54-177	54-177
>60	56-140	56-140

**GH basal:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: nanogramos por mililitro (ng/ml).
- Definición conceptual: es una hormona polipeptídica sintetizada por los somatotropos en la hipófisis anterior. Consiste en una cadena sencilla de 191 aminoácidos. La GH circulante corresponde a diversas formas moleculares: los monómeros de 20 y 22kd, la forma acetilada de 22kd y dos formas desamidadas. La GH de 22kd es la más abundante y corresponde a 75% de la secreción de GH por la hipófisis. La forma de 20kd se forma por empalme alternativo y corresponde a 10% de la GH secretada por la hipófisis. Sin embargo, en plasma la depuración de la forma de 20kd es más lenta, por lo que la relación 20kd:22kd es mayor en la circulación periférica que en la hipófisis. GH controla el crecimiento tisular y tiene múltiples efectos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos (26).

- Definición operacional: concentración sérica de GH en un paciente en ayuno, previa a la administración de una carga de 75g de glucosa por vía oral, obtenida antes de la prueba de supresión con la cual se estableció el diagnóstico de acromegalia. En nuestro hospital, la determinación de GH se realiza mediante el ensayo *Liaison hGH*® de *DiaSorin*®, en un analizador *Liaison*®. Se trata de un ensayo inmunológico de tipo *sandwich* basado en quimioluminiscencia. El ensayo está calibrado según el Segundo Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud 98/574 para la somatotropina y tiene un intervalo de medición de 0.1 a 80ng/ml (0.3 a 240μUI/ml). El coeficiente de variación intraensayo es de ≤4.5% y el interensayo es de ≤14%. Se presenta efecto *hook* con concentraciones desde 7000ng/ml.

#### **GH nadir:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: nanogramos por mililitro (ng/ml).
- Definición conceptual: en condiciones normales, el aumento de la glucemia produce supresión de la concentración sérica de GH. Durante una curva de tolerancia oral a la glucosa la concentración sérica de GH debe disminuir a menos de 1ng/ml (medida por ensayos inmunométricos). La ausencia de este nivel de supresión, apoya el diagnóstico de acromegalia (4, 20, 27). El valor mínimo de GH alcanzado durante esta prueba de supresión se denomina GH nadir.
- Definición operacional: valor de GH nadir con el cual se estableció el diagnóstico de acromegalia. La determinación de GH en el laboratorio se realiza con el método descrito previamente.

#### **Riesgo de enfermedad coronaria a diez años:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: porcentaje (%).
- Definición conceptual: probabilidad de que un paciente presente enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, angina estable, angina inestable) a diez años, medida a través de un algoritmo de predicción que toma en cuenta múltiples factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria, manejándolos como variables categóricas. El resultado permite predecir el riesgo multivariado de desarrollar enfermedad coronaria en pacientes que aún no presentan enfermedad coronaria abierta, lo cual es útil para diseñar estrategias de prevención (21).

- Definición operacional: puntaje obtenido por la escala de Framingham/ATP III al momento del diagnóstico de acromegalia (21).

**Enfermedad coronaria:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: enfermedad caracterizada por disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias en forma aguda o crónica, que se manifiesta por datos clínicos derivados de la isquemia del miocardio.
- Definición operacional: antecedente documentado en el expediente clínico del paciente de haber presentado infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, angina estable o angina inestable (21). Estos diagnósticos deberán haber sido establecidos con base en datos clínicos de isquemia miocárdica, electrocardiograma y enzimas cardíacas, o bien, por prueba de esfuerzo y/o ecocardiograma.

**Categoría de riesgo de enfermedad coronaria:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de medición: bajo, intermedio o alto.
- Definición conceptual: estratificación de los pacientes que cuentan con riesgo de enfermedad coronaria similar entre ellos, agrupados de acuerdo con la magnitud de dicho riesgo en las categorías definidas por el NCEP-ATPIII (19).
- Definición operacional: de acuerdo con el puntaje obtenido en la escala de riesgo de enfermedad coronaria de Framingham/ATPIII, se consideran con riesgo bajo los pacientes con menos de 10 puntos, con riesgo intermedio los pacientes con 10 a 20 puntos y con riesgo alto los pacientes con más de 20 puntos (19).

**SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos que fueron evaluados en la de Clínica de Acromegalia del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social a partir del año 1995 y hasta junio de 2010.

### **Criterios de selección.**

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros.
- Mayores de 16 años de edad.
- Sin antecedente de tratamiento médico o quirúrgico para la acromegalia.
- Pacientes con una historia clínica completa en quienes se conozca el antecedente de tabaquismo (positivo o negativo) y la presencia o ausencia de hipertensión arterial sistémica (con o sin tratamiento).
- Pacientes que cuenten con perfil de lípidos realizado al momento del diagnóstico de acromegalia.
- Diagnóstico de acromegalia establecido por medio de evaluación clínica y bioquímica, de acuerdo con los parámetros sugeridos en el Consenso de Cortina (IGF-1 mayor al rango normal para edad y género y GH mayor de 1ng/ml posterior a la administración de 75g de glucosa oral) (20).

#### Criterios de no inclusión:

- Pacientes que no cuenten con perfil de lípidos realizado antes del tratamiento médico o quirúrgico para acromegalia.
- Pacientes en quienes se desconozca la información sobre tabaquismo e hipertensión arterial sistémica al momento del diagnóstico.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento médico o quirúrgico para acromegalia antes de su evaluación inicial en la Clínica de Acromegalia.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes que se hayan encontrado recibiendo tratamiento farmacológico para el control de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia al momento de la determinación del perfil de lípidos realizado al momento del diagnóstico de acromegalia.

### **PROCEDIMIENTOS**

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes evaluados en la Clínica de Acromegalia desde 1995 hasta junio de 2010 tomando en cuenta la información referida en la nota médica (edad, género, antecedente de tabaquismo y antecedente de hipertensión arterial sistémica) y los exámenes de laboratorio iniciales (perfil de lípidos, GH, IGF-1).

El perfil de lípidos realizado por el laboratorio de nuestro hospital incluye los siguientes componentes: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos. Los resultados de esta prueba de laboratorio se clasificaron de acuerdo con las categorías establecidos por el NCEP-ATP III (19) (tabla 3), determinando la prevalencia de cada una de éstas.

Tabla 3. Clasificación del NCEP-ATP III de los valores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos séricos (19).

Colesterol total:	Deseable: <200mg/dl.
	Elevación marginal: 200-239mg/dl.
	Elevado: ≥240mg/dl.
Colesterol LDL:	Óptimo: <100mg/dl.
	Cerca del óptimo/ sobre el óptimo: 100-129mg/dl.
	Elevación marginal: 130-159mg/dl.
	Elevado: 160-189mg/dl.
	Muy elevado: ≥190mg/dl.
Colesterol HDL:	Bajo: <40mg/dl.
	Elevado: ≥60mg/dl.
Triglicéridos:	Normales: <150mg/dl.
	Elevación marginal: 150-199mg/dl.
	Elevados: 200-499mg/dl.
	Muy elevados: ≥500mg/dl.

Se calculó el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años, de acuerdo con la escala de Framingham/ATP III (19) (tablas 4 y 5). Los porcentajes de riesgo obtenidos se agruparon en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto, de acuerdo con lo establecido por el NCEP-ATPIII (19). Además, la distribución de las categorías de riesgo se dividió en pacientes con y sin enfermedad coronaria. Dado que la diabetes mellitus es considerada un equivalente de enfermedad coronaria por el NCEP-ATPIII, se obtuvieron antecedentes acerca del estado del metabolismo de la glucosa en los pacientes al momento del diagnóstico de acromegalia, aunque estos datos no se utilizaron en el cálculo del riesgo de enfermedad coronaria. Además, se determinó la prevalencia de enfermedad coronaria en los pacientes que contaron con seguimiento en la Clínica de Acromegalia por lo menos durante 10 años.

Tabla 4. Estimación del riesgo de enfermedad coronaria a 10 años en hombres.

Edad	Puntos
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

HDL (mg/dl)	Puntos
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Colesterol total (mg/dl)	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
No fumador	0	0	0	0	0
Fumador	8	5	3	1	1

Presión arterial sistólica	Sin tratamiento	Con tratamiento
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

Puntuación total	Riesgo a 10 años (%)
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥30

Tabla 5. Estimación del riesgo de enfermedad coronaria a 10 años en mujeres.

Edad	Puntos
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

HDL (mg/dl)	Puntos
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Colesterol total (mg/dl)	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	5	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
No fumador	0	0	0	0	0
Fumador	9	7	4	2	1

Presión arterial sistólica (mmHg)	Sin tratamiento	Con tratamiento
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

Puntuación total	Riesgo a 10 años (%)
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión, acordes con la distribución de las variables, utilizando la prueba de Shapiro-Wilk para normalidad. En caso de distribución paramétrica se utilizó media  $\pm$  desviación estándar y en caso de distribución no paramétrica, mediana y rangos intercuartílicos. Para las variables cualitativas se utilizaron proporciones. Se determinó la prevalencia en la población en estudio de cada una de las categorías de alteraciones en el perfil de lípidos establecidas por el NCEP-ATP III. Se determinó el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años por medio de la escala de Framingham/ATP III en hombres y mujeres y se estableció el valor promedio de riesgo para esta población.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos necesarios para la realización del estudio se obtuvieron a partir de los expedientes clínicos de los pacientes. Los exámenes de laboratorio requeridos para la inclusión de los pacientes en este protocolo de investigación son parte del protocolo de estudio de rutina realizado en todos los pacientes de la Clínica de Acromegalia, por lo que no se requirió autorización de los participantes para la realización de otros estudios. Se consideró un protocolo sin riesgo según el Reglamento de la Ley General de Salud. La información obtenida se manejó en forma confidencial.

## RECURSOS PARA EL ESTUDIO

### **Recursos humanos.**

La revisión de los expedientes, la recolección de los datos y el análisis de los resultados fueron realizados en su totalidad por los autores del presente protocolo de estudio.

### **Recursos materiales.**

El estudio se realizó dentro de las instalaciones del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes elaborados por el personal médico del mismo servicio. El registro de los datos y el análisis de los resultados se realizaron en equipo de cómputo propiedad de los investigadores.

### Recursos financieros.

La realización de este protocolo de investigación no requirió recursos financieros extraordinarios, ya que se incluyeron sólo pacientes con atención médica y exámenes de laboratorio realizados dentro de las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Figura 1. Cronograma de actividades

2009	2010						
Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Revisión de la literatura							
Redacción del protocolo							
				Revisión del protocolo			
Inclusión de pacientes y recolección de datos							
						Análisis de resultados	
							Redacción de tesis
							Revisión final

## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 467 pacientes, de los cuales 150 cumplieron los criterios de selección. El rango de edad de los pacientes fue amplio, encontrándose entre los 18 y los 78 años. Predominaron las pacientes de género femenino (64.7%) sobre los de género masculino (35.3%). El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 42 meses (3.5 años) y sólo seis de ellos tuvieron seguimiento a 10 años o más (tabla 6).

Tabla 6. Características demográficas.

EDAD (años)	
Mínima	18
Máxima	78
Media $\pm$ DE*	44.81 $\pm$ 12.44
Total de pacientes	150
GÉNERO N (%)	
Femenino	97 (64.7%)
Masculino	53 (35.3%)
Total	150 (100%)
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (meses)	
Mínimo	1
Máximo	178
Media $\pm$ DE	42.07 $\pm$ 34.40
Total de pacientes	150
SEGUIMIENTO A 10 AÑOS N (%)	
SÍ	6 (4%)
NO	144 (96%)
Total	150 (100%)

\* DE: desviación estándar

Al establecer el diagnóstico de acromegalia en nuestros pacientes se obtuvieron valores de GH basal y nadir dentro de rangos muy amplios. Para estas variables, a diferencia de las antes presentadas, se calcularon medianas y rangos intercuartílicos (25-75) ya que no presentaron distribución normal. La mediana de GH basal fue de 13ng/ml y la de GH nadir fue de 7.39ng/ml. Una paciente tuvo GH nadir de 0.99ng/ml, sin embargo, no se excluyó del análisis por cumplir con el criterio de IGF-1 para el diagnóstico de acromegalia y por presentar evolución clínica compatible con este diagnóstico, así como GH nadir mayor de 1ng/ml en mediciones posteriores, con tratamiento. El index de IGF-1 promedio fue de 2.83 (tabla 7).

Tabla 7. Concentraciones de GH basal y nadir e index de IGF-1 con que se estableció el diagnóstico de acromegalia.

GH (ng/ml)		
	GH basal	GH nadir
Mínimo	1.5	0.99
Máximo	398	230
Mediana	13	7.39
Rango intercuartílico (25-75)	5.17-26.72	3.35-20.67
Total de pacientes	150	150
INDEX DE IGF-1		
Mínimo	1.11	
Máximo	7.76	
Media ±DE	2.83 ±1.29	
Total de pacientes	150	

De los factores de riesgo de enfermedad coronaria no incluidos en el perfil de lípidos, el más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica, que fue positivo en 37.3% de los pacientes. El tabaquismo fue el menos frecuente, encontrándose en 24.7% de los pacientes. La prevalencia de diabetes mellitus en el grupo estudiado fue de 36.7%, de este porcentaje, 12% corresponde a pacientes con diabetes mellitus diagnosticada en forma simultánea con la acromegalia y 24.7% a pacientes que ya se conocían con antecedente de esta enfermedad. Además, en 34% de los pacientes se encontró alguna de las dos categorías de riesgo para diabetes mellitus, es decir, glucemia en ayuno alterada e intolerancia a la glucosa (tabla 8).

Tabla 8. Factores de riesgo de enfermedad coronaria independientes del perfil de lípidos.

Factor de riesgo	Pacientes, N (%)
<b>METABOLISMO DE LA GLUCOSA</b>	
Diabetes mellitus	55 (36.7%)
Glucemia en ayuno alterada	10 (6.7%)
Intolerancia a la glucosa	41 (27.3%)
Normal	44 (29.3%)
Total	150 (100%)
<b>TABAQUISMO</b>	
Sí	37 (24.7%)
NO	113 (75.3%)
Total	150 (100%)
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA</b>	
Sí	56 (37.3%)
NO	94 (62.7%)
Total	150 (100%)

Las concentraciones medias para los diferentes componentes del perfil de lípidos fueron: colesterol total 179.37mg/dl, colesterol LDL 100.25mg/dl, colesterol HDL 44.6mg/dl y triglicéridos 180.43mg/dl. La mayor variación en concentración de lípidos se encontró en los triglicéridos, con una mínima de 49 y una máxima de 967mg/dl (tabla 9).

Tabla 9. Concentraciones séricas de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos.

	COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	COLESTEROL LDL (mg/dl)	COLESTEROL HDL (mg/dl)	TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)
Mínimo	93.00	21.00	22.00	49.00
Máximo	321.00	208.00	85.00	967.00
Media ±DE	179.37 ±38.37	100.25 ±33.04	44.60 ±10.72	180.43 ±116.51
Total de pacientes	150	150	150	150

La dislipidemia más frecuente en el grupo estudiado fue la hipertrigliceridemia, que se encontró en 84 pacientes (56%). Se identificó hipoalfalipoproteinemia en 54 pacientes (36%), hipercolesterolemia en 45 pacientes (30%) y elevación de colesterol LDL en 33 pacientes (22%) (tabla 10 y figura 2).

Otras categorías de la clasificación del NCEP-ATPIII que se encontraron en los diferentes componentes del perfil de lípidos de nuestros pacientes fueron las siguientes (tabla 10 y figura 2):

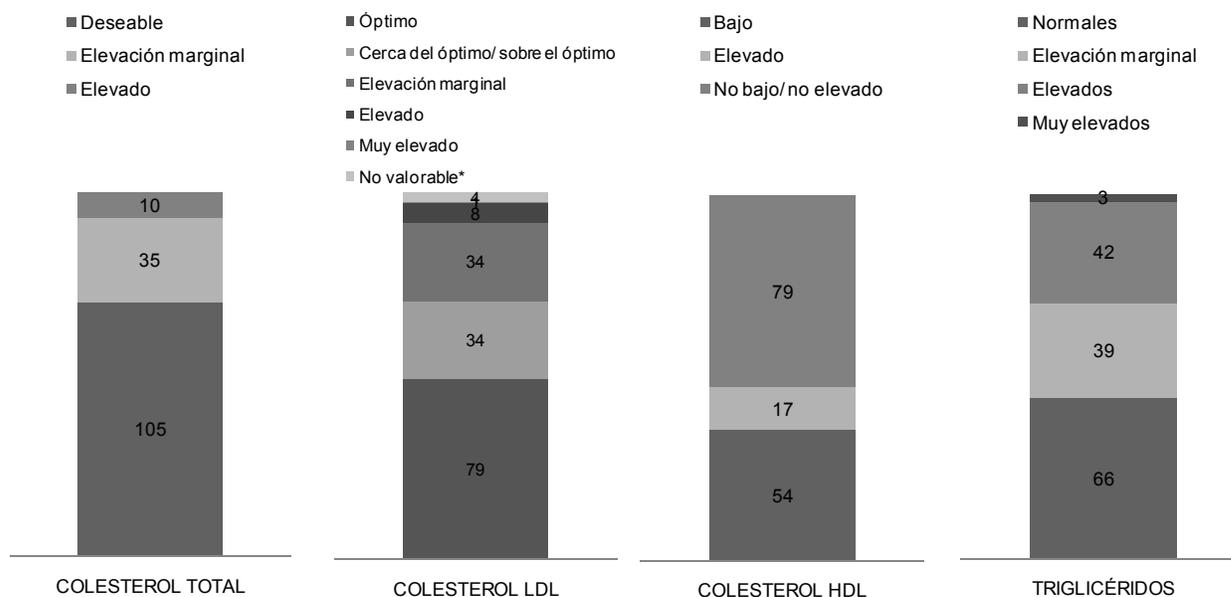
- Colesterol total: deseable, en 70% de los pacientes.
- Colesterol LDL: óptimo, en 52.7% de los pacientes.
- Colesterol HDL: no clasificable como alto ni bajo en 52.7% de los pacientes.
- Triglicéridos: normales, en 44% de los casos.

Tabla 10. Características del perfil de lípidos de acuerdo con las categorías del NCEP-ATPIII.

Categoría	Pacientes, N (%)
<b>COLESTEROL TOTAL</b>	
Deseable	105 (70%)
Elevación marginal	35 (23.3%)
Elevado	10 (6.7%)
Total	150 (100%)
<b>COLESTEROL LDL</b>	
Óptimo	79 (52.7%)
Cerca del óptimo/ sobre el óptimo	34 (22.7%)
Elevación marginal	24 (16%)
Elevado	8 (5.3%)
Muy elevado	1 (0.7%)
No valorable*	4 (2.7%)
Total	150 (100%)
<b>COLESTEROL HDL</b>	
Bajo	54 (36%)
Elevado	17 (11.3%)
No bajo/ no elevado	79 (52.7%)
Total	150 (100%)
<b>TRIGLICÉRIDOS</b>	
Normales	66 (44%)
Elevación marginal	39 (26%)
Elevados	42 (28%)
Muy elevados	3 (2%)
Total	150 (100%)

\* No valorable: LDL calculada por fórmula de Friedewald no fue confiable por presentar triglicéridos >400mg/dl

Figura 2. Distribución de las categorías de ATPIII para cada componente del perfil de lípidos.



El riesgo de enfermedad coronaria a 10 años calculado mediante la escala de Framingham/ATPIII en este grupo de pacientes cubrió la totalidad del rango de resultados posibles para esta escala: <1 a ≥30%, con un valor medio de 3.74%. La categoría de riesgo bajo fue la que agrupó al mayor número de pacientes (130 pacientes, 86.7%). Sólo 10.7% y 2.7% de los pacientes se clasificaron como de riesgo intermedio y alto, respectivamente (tabla 11).

Tabla 11. Riesgo de enfermedad coronaria calculado con la escala de Framingham/ATPIII y distribución de los pacientes en las categorías de riesgo.

RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA A 10 AÑOS (%)			
Mínimo		<1	
Máximo		≥30	
Media ±DE		3.74 ±6	
Total de pacientes		150	
CATEGORÍAS DE RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA			
Categoría	Total pacientes, N (%)	Con enfermedad coronaria, N (%)	Sin enfermedad coronaria, N (%)
Riesgo bajo (<10%)	130 (86.7%)	1 (0.77%)	129 (99.23%)
Riesgo intermedio (10-20%)	16 (10.7%)	0	16 (100%)
Riesgo alto (>20%)	4 (2.7%)	2 (50%)	2 (50%)
Total	150 (100%)	3 (2%)	147 (98%)

Sólo 3 (2%) de los 150 pacientes incluidos en el estudio presentaron enfermedad coronaria, en los 147 pacientes restantes (98%) no hubo evidencia de ésta durante el seguimiento. Su promedio de edad fue de 67 años e incluyeron a dos pacientes de género masculino y a una de género femenino (tabla 12).

El paciente 1 presentó un cuadro de angina inestable un año después del diagnóstico de acromegalia. En el paciente 2 se identificó el antecedente de infarto agudo de miocardio (no se especificó si presentó o no elevación del segmento ST) un año antes del diagnóstico de acromegalia, sin embargo, el tiempo de evolución del cuadro clínico de acromegalia era de aproximadamente 19 años al momento de presentar la enfermedad coronaria. En la paciente 3 se estableció el diagnóstico de angina estable durante el mismo año en que se diagnosticó la acromegalia en nuestro servicio. Cabe destacar que en esta paciente ya se había establecido el diagnóstico de acromegalia desde 1985 (no contamos con el estudio bioquímico inicial) pero no había aceptado recibir tratamiento, por lo que al momento del diagnóstico de angina estable la paciente tenía el antecedente de acromegalia demostrada de al menos 24 años de evolución sin tratamiento (tabla 12).

El único factor de riesgo común en los tres pacientes con enfermedad coronaria fue la diabetes mellitus previa al diagnóstico de acromegalia. Dos de estos tres pacientes obtuvieron un riesgo alto por la escala de Framingham/ATPIII (pacientes 2 y 3,  $\geq 30$  y 22%, respectivamente). En el paciente 1 se obtuvo riesgo bajo, por lo que en este caso no se cumplió la predicción de la escala de Framingham/ATPIII. Los factores que determinaron que se obtuviera un riesgo calculado mayor en los pacientes 2 y 3 en comparación con el paciente 1 fueron mayor edad, antecedente de hipertensión arterial sistémica y presencia de hipoalfalipoproteinemia. Otros factores comunes en estos dos pacientes, que, si bien no influyeron en el cálculo del riesgo de enfermedad coronaria, fueron diferentes del paciente 1 son el que ambos tuvieron triglicéridos elevados y larga evolución de la acromegalia (tabla 12).

Las alteraciones en el perfil de lípidos encontradas en los pacientes que presentaron enfermedad coronaria fueron: 2 pacientes con colesterol HDL bajo, 2 pacientes con elevación marginal de colesterol total y LDL y 2 pacientes con triglicéridos elevados (tabla 12).

Tabla 12. Características de los pacientes que presentaron enfermedad coronaria.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Valoración inicial	04/12/2007	04/06/2008	19/05/2009
Edad (años)	55	68	78
Género	masculino	Masculino	femenino
Tiempo con síntomas (años)	3 años	20 años	37 años
Diabetes mellitus conocida	Sí	Sí	Sí
Tabaquismo	No	No	No
Hipertensión arterial	No	Sí	Sí
Colesterol total	Elevación marginal	Deseable	Elevación marginal
Colesterol LDL	Elevación marginal	Óptimo	Elevación marginal
Colesterol HDL	No bajo/ no elevado	Bajo	Bajo
Triglicéridos	Normales	Elevados	Elevados
GH basal (ng/ml)	22.6	2	4.2
GH nadir (ng/ml)	20.6	1	1.5
Index IGF-1	5.58	2.64	4.27
Riesgo calculado (%)	8	≥30	22
Relación con fecha de diagnóstico	1 año después	1 año antes	En el mismo año
Enfermedad coronaria (fecha)	Angina inestable (2008)	Infarto agudo de miocardio, tipo no especificado (2007)	Angina estable (2009)

Los resultados de nuestro estudio sobre la relación entre el riesgo de enfermedad coronaria calculado por la escala de Framingham/ATPII y la presentación de enfermedad coronaria pueden resumirse de la siguiente manera:

- En 99.2% de los pacientes con riesgo bajo calculado no se presentó enfermedad coronaria.
- Ningún paciente con riesgo intermedio calculado presentó enfermedad coronaria.
- 50% de los pacientes con riesgo alto calculado presentaron enfermedad coronaria.

## DISCUSIÓN

Si bien las enfermedades cardiovasculares causan una gran mortalidad entre los pacientes con acromegalia, en la mayor parte de los casos no están asociadas con enfermedad coronaria (6). Dados los mecanismos por los que se producen las alteraciones metabólicas asociadas con la acromegalia, se esperaría que éstas derivaran en una mayor propensión a la aterogénesis (9, 10, 11), sin embargo, en los pacientes esto no sucede, al menos en forma consistente (5, 22). Así mismo, a pesar de los efectos de la acromegalia sobre el metabolismo de los lípidos, que parecen favorecer aterogénesis (9, 16, 17), no se ha logrado precisar el efecto que dichas alteraciones tienen sobre el riesgo real de enfermedad coronaria en estos pacientes. Además, aunque el tratamiento efectivo de los pacientes con acromegalia modifica la evolución de la miocardiopatía acromegálica (28), no parece tener efecto sobre el riesgo de enfermedad coronaria (5, 22).

En nuestro grupo de pacientes con acromegalia, la hipertrigliceridemia fue la dislipidemia más frecuente, seguida por la hipoalfalipoproteinemia. Estas dos alteraciones ocupan el primer (hipoalfalipoproteinemia) y tercer lugar (hipertrigliceridemia) en la frecuencia de dislipidemias en la población general mexicana, de acuerdo con lo reportado por la ENSANUT 2006 (23). Sin embargo, en nuestro estudio, los valores de colesterol total y LDL fueron normales en la mayoría de los pacientes, mientras que la ENSANUT reportó la hipercolesterolemia como la segunda dislipidemia más frecuente en la población general mexicana (23).

Los valores promedio de lípidos reportados por la ENSANUT para la población general mexicana fueron: colesterol total 198mg/dl, colesterol LDL 131.5mg/dl, colesterol HDL 38.9mg/dl y triglicéridos 139.6mg/dl (23). Como puede observarse, el promedio de triglicéridos fue notablemente mayor en nuestros pacientes con acromegalia, mientras que los promedios de colesterol total y LDL fueron menores en nuestros pacientes y el de colesterol HDL fue ligeramente mayor (23).

Una limitante del presente estudio fue el no contar con la determinación sérica de Lp(a), una fracción de los lípidos séricos que se encuentra frecuentemente elevada en pacientes con acromegalia.

La prevalencia de diabetes mellitus en el presente estudio fue similar a lo reportado previamente en un estudio realizado en pacientes de nuestra Clínica de Acromegalia (14). En México, de acuerdo con datos de la ENSANUT 2006, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población general es de 14.42% (29). Existe la posibilidad de que la alta prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes con acromegalia esté relacionada con el efecto del exceso de GH sobre una población especialmente susceptible al desarrollo de esta enfermedad.

La prevalencia de enfermedad coronaria en nuestro grupo de pacientes fue del 2%. Recientemente Kuri-Morales *et al* reportaron la prevalencia de enfermedad coronaria en la población general de la Ciudad de México, en un estudio epidemiológico que incluyó a 150 000 pacientes. En hombres, la prevalencia reportada fue del 0.4% en el grupo de 35 a 44 años hasta 5.4% en el grupo de 75 a 84 años y en mujeres fue del 0.4% en el grupo de 35 a 44 años hasta 4.1% en el grupo de 75 a 84 años (30).

Únicamente en dos estudios previos en población europea se ha reportado el empleo de la escala de Framingham para calcular el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia:

- Cannavo *et al* encontraron riesgo bajo en 64%, intermedio en 31% y alto en 5% de los pacientes estudiados, utilizando los siguientes valores de corte para las categorías de riesgo: <6% para riesgo bajo, 6 a 20% para riesgo intermedio y >20% para riesgo alto. Si se cambiara el punto de corte de riesgo bajo a <10%, 40% de los pacientes clasificados en riesgo intermedio tendrían en realidad riesgo bajo. Estos investigadores reportaron una prevalencia de infarto agudo de miocardio de 3% en forma transversal, al momento de la realización del estudio (5).
- Bogazzi *et al* reportaron 71% de pacientes con riesgo bajo, 27% con riesgo intermedio y 2% con riesgo alto, utilizando como referencia: <10% para riesgo bajo, 10 a <20% para riesgo intermedio y ≥20% para riesgo alto. En este grupo, ningún paciente desarrolló enfermedad coronaria luego de 5 años de seguimiento (22).

Estos estudios combinaron la escala de Framingham con el algoritmo de Agatston. Cannavo *et al* describieron aumento del riesgo predicho al combinar los dos métodos, en comparación con el riesgo obtenido sólo por la escala de Framingham. Bogazzi *et al* no encontraron relación entre el riesgo predicho por ambos métodos (5, 22). Por tanto, el encontrar evidencia de aterosclerosis coronaria en pacientes con acromegalia, no se tradujo necesariamente en un aumento en la incidencia de eventos coronarios. En ninguno de los estudios se encontró relación entre el control de la acromegalia y el riesgo de enfermedad coronaria calculado (5,22).

La distribución de las categorías de riesgo de enfermedad coronaria en nuestros pacientes fue similar a la reportada por estos grupos, aún a pesar de las diferencias étnicas y de que se utilizaron dos versiones diferentes de la escala de Framingham. La mayoría de los pacientes presentó riesgo bajo de enfermedad coronaria de acuerdo con la escala de Framingham/ATPIII. Dado que ambas escalas han arrojado resultados similares en los pacientes con acromegalia, parece ser que el tomar o no en cuenta a la diabetes mellitus como un factor de riesgo dentro de la escala de predicción, no modifica el resultado. A pesar de que en nuestro grupo de pacientes

con acromegalia se demostró una alta prevalencia de diabetes mellitus, un equivalente de evento coronario, al parecer este factor no se tradujo en un aumento del riesgo de enfermedad coronaria (19).

Tomando en cuenta nuestros resultados y los de estudios previos, aparentemente la escala de Framingham/ATPIII es útil para estimar el riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes con acromegalia. Idealmente, para calcular la sensibilidad de esta escala en la predicción del riesgo coronario, se debería comparar el porcentaje de riesgo calculado en la población con acromegalia con el número de casos de enfermedad coronaria registrados en 10 años de seguimiento, ya que esta escala está diseñada para calcular el riesgo de enfermedad coronaria en ese lapso de tiempo. Sin embargo, puesto que sólo 6 pacientes cumplieron con un periodo de seguimiento de 10 años o más y dado que ninguno de ellos presentó enfermedad coronaria, en nuestro estudio no fue posible determinar dicha sensibilidad. Además, con los datos obtenidos, no podemos establecer si existe una relación entre el tiempo de exposición a la acromegalia no tratada y el desarrollo de factores de riesgo coronario que influyan en el riesgo de enfermedad coronaria calculado por la escala de Framingham/ATPIII, dado el bajo número de pacientes que presentaron enfermedad coronaria.

Este es el primer trabajo que reporta las características del perfil de lípidos en pacientes mexicanos con acromegalia al momento del diagnóstico. También es el primer trabajo en el que se aplica la escala de Framingham/ATPIII para predecir el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia en nuestro país. Con respecto a la prevalencia de enfermedad coronaria reportada en el presente estudio, cabe mencionar que estos resultados pudieron ser influenciados por el tratamiento de la acromegalia. Todos los pacientes con acromegalia que se encuentran en seguimiento por nuestro servicio han recibido una o más modalidades de tratamiento (cirugía, fármacos, radioterapia), por lo que no es posible evaluarlos en el contexto de la historia natural de la enfermedad. Es posible que las acciones terapéuticas aplicadas para el tratamiento de la acromegalia tengan un efecto positivo sobre el perfil de riesgo de enfermedad coronaria en nuestros pacientes, el cual puede ser independiente de la efectividad para el control de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

- Las alteraciones más frecuentes en el perfil de lípidos de nuestros pacientes fueron hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia.
- La mayor parte de los pacientes presentó colesterol total y colesterol LDL dentro de rangos normales.
- La prevalencia de enfermedad coronaria en nuestros pacientes fue del 2%.
- En la mayor parte de los pacientes estudiados se obtuvo un riesgo calculado bajo de enfermedad coronaria al aplicar la escala de Framingham/ATPIII, lo que no difiere de lo reportado previamente por otros investigadores.
- La escala de Framingham/ATPIII parece ser útil para estimar el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia, sin embargo, consideramos necesario realizar este estudio en un mayor número de pacientes, con seguimiento durante al menos 10 años, a fin de evaluar con mayor precisión su utilidad en la predicción de enfermedad coronaria.

**ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PERFIL DE LÍPIDOS, IGF-1, GH INICIALES Y RIESGO CORONARIO CLÍNICA DE ACROMEGALIA, HE CMN SXXI, IMSS		
NOMBRE:		
NÚMERO CONSECUTIVO:		
FECHA DE VALORACIÓN INICIAL:		
ANTECEDENTES RELEVANTES		
EDAD (años):		
GÉNERO:	FEMENINO	MASCULINO
TIEMPO EVOLUCIÓN ACROMEGALIA:		
TABAQUISMO:	SÍ	NO
PRESIÓN ARTERIAL :	SISTÓLICA	DIASTÓLICA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA:	SÍ	NO
TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO:	SÍ	NO
PERFIL DE LÍPIDOS INICIAL		
FECHA DE REALIZACIÓN:		
FRACCIONES:	RESULTADO:	CLASIFICACIÓN:
COLESTEROL TOTAL (mg/dl):		
COLESTEROL LDL (mg/dl):		
COLESTEROL HDL (mg/dl):		
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl):		
IGF-1/ GH		
FECHA DE REALIZACIÓN:		
IGF-1 (ng/ml):	RESULTADO:	INDEX:
GH (ng/ml):	BASAL:	NADIR:
ESCALA DE RIESGO CORONARIO A DIEZ AÑOS FRAMINGHAM/ ATPIII		
PUNTUACIÓN:		
RIESGO (%):		
PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA		
SEGUIMIENTO A DIEZ AÑOS:	SÍ	NO
ENFERMEDAD CORONARIA:	SÍ	NO
TIPO:*	IAM C/EST	ANG. ESTABLE
	IAM S/EST	ANG. INESTABLE
FECHA (S):		
COMENTARIOS:		

\* IAM C/EST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, IAM S/EST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, ANG. ESTABLE: angina estable, ANG. INESTABLE: angina inestable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37: 101-122.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009; 119: 3189-3202.
3. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004; 25: 102-152.
4. Arellano S, Aguilar P, Domínguez B, Espinosa de Los Monteros AL, González Virla B, Sosa E, Mercado M, Guinto G, Martínez I, Hernández E, Reza A, Portocarrero L, Vergara A, Velázquez FJ, Ramírez E. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2007; 15: S7-S16.
5. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, Fiumara F, Benvenega S, Trimarchi F. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3766-3772.
6. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology.* 2006; 83: 211-217.
7. Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, Saitoh Y, Ohnishi T, Arita N. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 54: 791-796.
8. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 71-75.

9. Boero L, Manavela M, Gómez Rosso L, Insua C, Berardi V, Fornari MC, Brites F. Alterations in biomarkers of cardiovascular disease (CVD) in active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70: 88-95.
10. Moller L, Dalman L, Norrelund H, Billestrup N, Frystyk J, Moller N, Jorgensen JO. Impact of fasting on growth hormone signaling and action in muscle and fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 965-972.
11. Jørgensen JO, Møller L, Krag M, Billestrup N, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36: 75-87.
12. Nielsen C, Gormsen LC, Jessen N, Pedersen SB, Møller N, Lund S, Jørgensen JO. Growth hormone signaling in vivo in human muscle and adipose tissue: impact of insulin, substrate background, and growth hormone receptor blockade. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2842-2850.
13. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res*. 2010; 20: 1-7.
14. Mercado M, González B, Sandoval C, Esquenazi Y, Mier F, Vargas G, de los Monteros AL, Sosa E. Clinical and biochemical impact of the d3 growth hormone receptor genotype in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3411-3415.
15. Rudling M, Norstedt G, Olivecrona H, Reihner E, Gustafsson JA, Angelin B. Importance of growth hormone for the induction of hepatic low density lipoprotein receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89: 6983-6987.
16. Tan KC, Pang RW, Tiu SC, Lam KS. Effects of treatment with Sandostatin LAR on small dense LDL and remnant-like lipoproteins in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59: 558-564.
17. Maffei P, Siculo N, Plebani M. Lipoprotein(a) in acromegaly. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 537-538.

18. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Zelissen PM, Koppeschaar HP, Erkelens DW. The atherogenic plasma remnant-like particle cholesterol concentration is increased in the fasting and postprandial state in active acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55: 69-75.
19. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
20. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 526-529.
21. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: 1837-1847.
22. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, Cosci C, Sardella C, Volterrani D, Talini E, Pepe P, Falaschi F, Mariani G, Martino E. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4271-4277.
23. Aguilar-Salinas C, Gómez-Pérez FJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S, Rojas R. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex*. 2010; 52 (Suppl 1): S44-S53.
24. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26 (Suppl 1):S5-S20.
25. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology, 11<sup>th</sup> ed*. Saunders, 2008. Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Ch 36: Disorders of lipid metabolism, p. 1589-1653.

26. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11<sup>th</sup> ed. Saunders, 2008. Melmed S, Kleinberg D, *Ch 8: Anterior pituitary*, p. 155-261.
27. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2646-2652.
28. Colao A, Vitale G, Pivonello R, Ciccarelli A, Di Somma C, Lombardi G. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 (Suppl 1):S93-S101.
29. Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R, Shamah-Levy T, Ávila Ma, Gaona B, Rebollar R, Hernández L. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Publica Mex*. 2010; 52 (Suppl 1): S19-S26.
30. Kuri-Morales P, Emberson J, Alegre-Díaz J, Tapia-Conyer R, Collins R, Peto R, Whitlock G. The prevalence of chronic diseases and major disease risk factors at different ages among 150,000 men and women living in Mexico City: cross-sectional analyses of a prospective study. *BMC Public Health*. 2009; 9:9.