

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

**“EVALUACIÓN DE LA MORBILIDAD ASOCIADA A LA DISCORDANCIA EN IGF-1
Y GH EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS POSTERIOR AL TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO”**

TESIS QUE PRESENTA DRA. ANA LILIA MUNGUÍA MORENO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA

ASESOR:

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA

CO ASESOR:

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

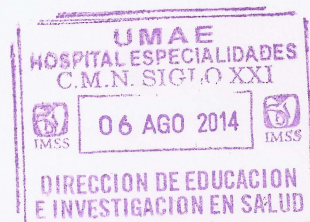
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

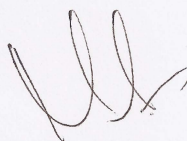
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



DR. MOISES MERCADO ATRI
Profesor titular del curso de Especialización en Endocrinología
Especialista en Medicina Interna y endocrinología
Maestro y Doctor en Ciencias Médicas, UNAM
Jefe de la Unidad de Endocrinología Experimental
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA
Especialista en Endocrinología
Subespecialista en Biología de la Reproducción
Maestro en Ciencias Médicas, UNAM
Médico Adscrito al servicio de Endocrinología
UMAE Hospital de Especialidades CMN siglo XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 09/05/2014

M.C. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**EVALUACIÓN DE LA MORBILIDAD ASOCIADA A LA DISCORDANCIA EN IGF-1 Y GH EN
PACIENTES ACROMEGÁLICOS POSTERIOR AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-57

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS:

A MIS MAESTROS POR LA PACIENCIA Y CARÍÑO BRINDADOS DURANTE MI
FORMACIÓN

A MIS PADRES Y HERMANOS, POR SU APOYO INCONDICIONAL E
INVALUABLE

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE RESIDENCIA POR LAS HORAS
COMPARTIDAS

AL AMOR DE MI VIDA

INDICE

	PÁG.
1 Resumen.....	1
2 Hoja de datos.....	2
3 Introducción.....	3
4 Planteamiento del problema.....	11
5 Justificación.....	12
6 Pregunta de investigación.....	13
7 Hipótesis	14
8 Objetivos.....	15
9 Pacientes y métodos.....	16
10 Definición de variables.....	17
11 Diseño del estudio.....	21
12 Criterios de selección.....	23
13 Análisis estadístico.....	24
14 Consideraciones éticas.....	25
15 Resultados.....	26
16 Discusión.....	36
17 Conclusiones.....	38
18 Bibliografía.....	39
19 Anexos.....	41

EVALUACIÓN DE LA MORBILIDAD ASOCIADA A LA DISCORDANCIA EN IGF-1 Y GH EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS POSTERIOR AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

RESUMEN

Antecedentes: Los pacientes acromegálicos tienen una mayor mortalidad e incidencia de comorbilidades que la población sana de su edad y género, el tratamiento quirúrgico es el de elección y su objetivo es disminuir las comorbilidades y mortalidad. Al momento no se han evaluado las comorbilidades de los pacientes con GH e IGF-1 discordantes ni se ha establecido si requieren de medidas para normalizar las concentraciones de GH o IGF-1.

Objetivos: Comparar las comorbilidades de los pacientes acromegálicos con IGF-1 y GH discordantes con las de los pacientes inactivos y activos posterior al tratamiento quirúrgico. Describir la prevalencia de comorbilidades y evaluar el estado hormonal de los pacientes acromegálicos con IGF-1 y GH discordantes, activos e inactivos posterior al tratamiento quirúrgico.

Pacientes y métodos: Se revisaron los expedientes de 426 pacientes con acromegalia sometidos a tratamiento quirúrgico. Se obtuvieron las variables demográficas y antropométricas de cada uno de los pacientes al diagnóstico y en la evaluación en la última consulta de seguimiento. Se determinó su estatus posquirúrgico (activos, inactivos o discordantes por GH elevada o por IGF-1 elevada). Se determinó la presencia o ausencia y el porcentaje de las diferentes comorbilidades en cada uno de los grupos. Finalmente se compararon los grupos para determinar diferencias en los porcentajes de comorbilidades.

Análisis estadístico: Los datos se analizaron a través de medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a su distribución. Para establecer normalidad se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó prueba de χ^2 . Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney o T de Student. Para establecer la magnitud de la asociación se realizó un análisis de regresión logística múltiple. Una $p < 0.05$ se consideró con significancia estadística.

Resultados: Se evaluaron un total de 426 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico. Encontramos un mayor porcentaje de pacientes diabéticos activos (37.7%) y discordantes (27.01%) que inactivos (15.8%), pero sin diferencia significativa en cuanto al tipo de discordancia. Un mayor porcentaje de pacientes con glucosa alterada de ayuno inactivos (50%) y discordantes (37.5%) que activos (12.5%), un mayor porcentaje de pacientes con intolerancia a carbohidratos inactivos (46.9%) y discordantes (27.7%) que activos (25.3%) y un mayor porcentaje de pacientes con diabetes controlada inactivos (46.06%) y activos (30.3%) que discordantes (23.5%); ninguna de estas comorbilidades se asoció al tipo de discordancia. Únicamente las concentraciones de IGF-1, el género femenino, el IMC y la edad se asociaron a incremento en el riesgo en diabetes. Los pacientes discordantes por IGF-1 tuvieron mayor IMC que los discordantes por GH, activos e inactivos. El mayor porcentaje de pacientes con hipertensión arterial sistémica pertenecieron al grupo de pacientes discordantes por IGF-1. En los pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo se encontró tendencia a pertenecer a los grupos de pacientes activos e inactivos. No se encontró diferencia significativa en la asociación de otras comorbilidades (dislipidemia, SAOS, cardiopatía isquémica, EVC y deficiencias hormonales) con el estado clínico de los pacientes (activos, inactivos y discordantes).

Conclusión: La discordancia en los pacientes con acromegalia posterior al tratamiento quirúrgico se encuentra asociada a un incremento en alteraciones del metabolismo de la glucosa (glucosa alterada de ayuno, intolerancia a carbohidratos y diabetes mellitus); sin encontrarse diferencia en cuanto al tipo de discordancia. Los pacientes discordantes por IGF-1 tienen mayor índice de masa corporal y existe mayor porcentaje de hipertensión arterial sistémica que en los discordantes por GH, inactivos y activos. No se encontraron diferencias en el resto de comorbilidades evaluadas.

1. Datos del alumno	
Apellido paterno	Munguía
Apellido materno	Moreno
Nombre (s)	Ana Lilia
Teléfono	55 37 81 96 45
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Endocrinología
No. de cuenta	513223143
2. Datos del asesor	
Apellido paterno	González
Apellido materno	Virla
Nombre (s)	Baldomero
3. Datos de la tesis	
Título	EVALUACIÓN DE LA MORBILIDAD ASOCIADA A LA DISCORDANCIA EN IGF-1 Y GH EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS POSTERIOR AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
Subtítulo	
No. de páginas	43
Año	2015
NÚMERO DE REGISTRO	R-2014-3601-57

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es un desorden poco común, con una prevalencia de 40 a 125 casos por millón y una incidencia de 3 a 4 casos nuevos por millón. Los principales síntomas incluyen en orden de frecuencia crecimiento acral, cambios maxilofaciales, diaforesis excesiva, artralgias, cefalea, hipogonadismo, déficit visual, fatiga, aumento de peso y galactorrea (1).

En acromegalia las altas concentraciones de hormona del crecimiento (GH por sus siglas en inglés Growth Hormone) y de factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 (IGF-1 por sus siglas en inglés Insulin-like Growth Factor 1) conducen a un gran número de comorbilidades cardiovasculares, respiratorias, endocrinas y metabólicas. Los pacientes con acromegalia tienen un incremento en el riesgo de mortalidad general de 32%. En los pacientes con concentraciones de hormona del crecimiento menores a 2.5 ng/mL posterior al tratamiento se ha encontrado una menor mortalidad comparada con la de los pacientes con hormona del crecimiento mayor de 2.5 ng/mL. Además, una concentración de IGF-1 normal para la edad y sexo posterior al tratamiento se ha asociado con menor mortalidad (2).

Las terapias en acromegalia tienen el objetivo de reducir o controlar el crecimiento del tumor, inhibir la hipersecreción de GH y normalizar las concentraciones de IGF-1. Estas terapias consisten en cirugía, tratamiento médico y radioterapia; su uso óptimo debe resultar en la disminución de la mortalidad del paciente con acromegalia (2).

Tratamiento quirúrgico de la acromegalia: La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección y provee control bioquímico con normalización de IGF-1 en pacientes con microadenomas intraselares en 75-95% de los casos y en pacientes con macroadenomas no invasivos en 40-68% de los casos. En aproximadamente 40-60% de los macroadenomas la cirugía no es suficiente para el control de la enfermedad, pero la desmasificación quirúrgica

incrementa la proporción de pacientes que posteriormente alcanzan un control de GH y normalizan las concentraciones de IGF-1 con el uso de análogos de somatostatina, especialmente si se removió más de 75% del tumor (2).

Tratamiento médico de la acromegalia: Existen tres clases de fármacos para el tratamiento de acromegalia: agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina y antagonistas del receptor de GH (1-2).

- Análogos de somatostatina: actúan principalmente en los receptores de somatostatina subtipos 2 y 5. Su uso como terapia de primera línea es apropiado cuando no existe la posibilidad de cura con la cirugía además de que su uso está indicado cuando la cirugía ha fallado para alcanzar adecuado control bioquímico, previo a la cirugía para prevenir comorbilidades severas y para mejorar el control durante el tiempo entre la aplicación de radiación y su máximo efecto. Se calcula que 70% de los pacientes con éste tratamiento tiene concentraciones de GH menores de 2.5 ng/mL y concentraciones de IGF-1 normales, con un máximo efecto después de 10 años de tratamiento. Se ha encontrado una reducción del tamaño del tumor de 20% en el 75% de los pacientes con éste tratamiento (2).
- Antagonistas del receptor de hormona del crecimiento (pegvisomant): está indicado en pacientes que persisten con IGF-1 incrementado a pesar de la terapia máxima con otras modalidades de tratamiento (2).
- Agonistas dopaminérgicos: sólo cabergolina ha tenido eficacia en acromegalia y ésta ha sido limitada. Como monoterapia es efectiva en menos de 10% de los pacientes. Puede considerarse cuando el paciente prefiere tratamiento oral, posterior a la cirugía en pacientes con prolactina elevada y/o con elevaciones modestas de GH e IGF-1 y en conjunto con análogos de somatostatina en pacientes con respuesta parcial a dosis altas de los mismos (2).

Tratamiento de la acromegalia con radioterapia: Se considera la tercera línea de tratamiento y sólo se administra en centros especializados. Son candidatos a ésta terapia aquellos pacientes que no tienen control del crecimiento del tumor o normalización de la hormona del crecimiento con el tratamiento quirúrgico y/o terapia médica. Además se puede considerar en aquellos pacientes con terapia médica en los que se desea suspender la misma y que de otra manera duraría de por vida. La radioterapia convencional puede disminuir las concentraciones de GH y normalizar las concentraciones de IGF-1 hasta en 60% de los pacientes y la respuesta máxima se alcanza de 10 a 15 años después de su administración. Con la modalidad de Gamma Knife o acelerador lineal se alcanzan tasas de remisión a 5 años de 29 a 60% (2).

Metas del tratamiento: Las metas del tratamiento de los pacientes con acromegalia incluyen disminuir la mortalidad, controlar la masa del tumor e identificar, prevenir y tratar las comorbilidades (1-2). Los principales predictores de mortalidad incluyen GH basal mayor de 2.5 ng/mL, IGF-1 elevada, mayor edad, mayor duración de la enfermedad, presencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes y enfermedad cardíaca (3). Las metas para disminuir la mortalidad incluyen GH menor de 1 ng/ml (aunque se ha considerado la concentración de GH nadir posterior a la curva de tolerancia oral a la glucosa menor de 0.4 ng/ml para incrementar la sensibilidad (1)) e IGF-1 normal para edad y sexo (3,4). Las principales comorbilidades en los pacientes con acromegalia son hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes, osteoartropatía y apnea obstructiva del sueño. Tanto la remoción quirúrgica del tumor y el control bioquímico de la enfermedad pueden revertir o disminuir la progresión de las comorbilidades; sin embargo en la mayoría de los pacientes se requiere manejo adicional (1-2).

Monitoreo bioquímico de los pacientes con acromegalia: Se deben medir tanto GH como IGF-1, salvo en el caso de tratamiento con antagonistas del receptor de GH en el que sólo se deberá medir IGF-1; se prefiere la medición de GH durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa y

se deberá de realizar de 3 a 6 meses posteriores a la cirugía. Se define control bioquímico como concentraciones de IGF-1 normales para la edad y género y concentraciones de GH menores a 1.0 ng/ml durante una curva de tolerancia oral a la glucosa. Con el uso de ensayos ultrasensibles concentraciones de GH menores de 0.4 ng/ml son consistentes con remisión. La decisión terapéutica cuando las concentraciones de IGF-1 y GH son discrepantes depende del juicio médico (2,3).

Interpretación de los resultados de laboratorio discordantes (ver Cuadro 1): Los resultados divergentes de GH e IGF-1 (GH elevada e IGF-1 normal y viceversa) se pueden ver hasta en el 30% de los pacientes con acromegalia (1,2,5). Se ha descrito discordancia de 13.7% al diagnóstico, 13.8% posterior al tratamiento quirúrgico y 33.3% durante el tratamiento con octreótide LAR; éstas prevalencias disminuyen al 3.9%, 8.6% y 28.6% al diagnóstico, posterior al tratamiento quirúrgico y durante el tratamiento médico respectivamente si se considera como objetivo del tratamiento una concentración de GH menor de 1 ng/mL (6). La discrepancia más común consiste en IGF-1 elevada con GH normal (1,2).

Se desconoce la razón de éstas discordancias pero se ha propuesto que pueden deberse a estimaciones inexactas del estado de GH, ya sea por un muestreo limitado (una sola o pocas mediciones de GH al azar o durante pruebas dinámicas, las cuales no miden de manera precisa la producción de GH diaria) o por la falta de estandarización de los ensayos (7,8), los efectos de la edad y el estado gonadal en la secreción de GH e IGF-1, diferencias genéticas en las proteínas de unión y estrés al momento de la toma. También se han relacionado las discrepancias con enfermedad mínima residual (1,12-13). Además se ha encontrado que la radioterapia puede ocasionar un patrón de secreción de GH plano y así niveles discordantes con IGF-1 (6).

Brzana et. al. analizaron las características de pacientes con IGF-1 y GH discordantes 3 meses después del tratamiento quirúrgico (9). Encontraron una prevalencia de discordancia del 24%. No hubo diferencia de edad, género e índice de masa corporal entre el grupo concordante y discordante. Encontraron que en el grupo discordante la mayoría tenían macroadenomas y también la mayoría tuvieron inmunohistoquímica positiva para prolactina además de GH. El grupo discordante tuvo menor porcentaje de pacientes con tumor residual (53.8%) que el grupo concordante (65.5%) y mayor porcentaje de pacientes con invasión del tumor al seno cavernoso.

Espinosa de los Monteros et. al. evaluaron retrospectivamente la discordancia posterior al tratamiento quirúrgico, realizaron una evaluación temprana y evaluaciones posteriores (10). Encontraron en la evaluación inicial 36% de pacientes curados, 38% activos, 26% discordantes (IGF-1 elevado con GH nadir menor de 1 ng/ml) y en la última evaluación 46% de pacientes curados, 36% activos, 10% discordantes con IGF-1 elevado y 8% discordantes con GH nadir mayor de 1 ng/ml. De los pacientes con microadenomas en la evaluación temprana se consideró a 44.4% curados, 33.3% activos y 22.2% discordantes con IGF-1 elevado; en la última evaluación bioquímica 55.5% se clasificaron como curados, 11.1% activos, 22.2% discordantes por IGF-1 elevado y 11.1% discordantes por GH nadir mayor de 1 ng/ml. En la evaluación temprana de los pacientes con macroadenomas 34% se consideraron curados, 39% activos y 26.8% discordantes con IGF-1 elevado; en la última evaluación bioquímica 44% se encontraron curados, 41.4% activos y 14.6% discordantes (7.3% con IGF-1 elevado y 7.3% con GH nadir >1 ng/ml). De los pacientes que tuvieron más de una evaluación bioquímica posquirúrgica, 62% se mantuvieron en la misma categoría, mientras que 38% modificaron su categoría bioquímica: 8 pacientes que fueron considerados discordantes por IGF-1 elevado normalizaron la concentración de IGF-1 (uno de ellos con remanente tumoral); mientras que 3

pacientes considerados curados fueron reevaluados como discordantes por elevación de IGF-1. Sugieren que la discordancia es más evidente en la evaluación posquirúrgica temprana y que el retardo en la normalización de IGF-1 puede deberse a la persistencia por periodos de tiempo variables de un ambiente metabólico alterado propio de acromegalia (resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, metabolismo alterado de carbohidratos y lípidos y niveles de hormonas sexuales); además de que es probable que el receptor de GH en los tejidos blanco adquiere algún grado de autonomía que resulta en la síntesis de IGF-1 independiente de GH.

Alexopoulou et. al. evaluaron la frecuencia de discrepancia en pacientes no curados (229 en total) (5). Encontraron 80 pacientes con discordancia (35%), con una prevalencia dos veces mayor de IGF-1 elevada y GH normal (24%) que GH elevada con IGF-1 normal (11%). Los pacientes con IGF-1 elevada tenían mayor edad que los de GH elevada, la relación hombre/mujer fue menor en el grupo con GH elevada. Hubo menos mujeres estrógeno-suficientes en el grupo de IGF-1 elevada. No hubo diferencia en la duración estimada de la enfermedad ni en características del tumor como tamaño, invasividad y co-secreción de prolactina. Tampoco hubo diferencias en cuanto al número de pacientes con hipopituitarismo. En el grupo de GH elevada la mayoría de los pacientes habían sido operados (72%), mientras que en el grupo de IGF-1 elevada sólo el 56% habían sido operados. En el grupo de IGF-1 se utilizó con mayor frecuencia radioterapia que en el grupo de GH elevada. No hubo diferencias en cuanto al uso de análogos de somatostatina y agonistas dopaminérgicos. Los pacientes del grupo de GH elevada tuvieron menor Índice de masa corporal, menor tensión arterial diastólica y mejor perfil metabólico. Encontraron que IGF-1 fue predictor de HbA1C y diabetes. El grupo de GH elevada tuvo menor puntaje en síntomas que el grupo de IGF-1 elevada, pero sin diferencia significativa.

Cuadro 1. Estudios previos que evalúan discordancia en IGF-1 y GH y el estado clínico y/o metabólico en acromegalia				
AUTOR Y AÑO	GRUPOS EVALUADOS	DESCENLACE EVALUADO	RESULTADOS	OBSERVACIONES
ESPINOSA DE LOS MONTEROS (10) 2002	53 PACIENTES POSTERIOR A CIRUGÍA	ESTADO BIOQUÍMICO	MACROADENOMAS (n=44) EN 1ª EVALUACIÓN: 34% CURADOS, 39% ACTIVOS Y 27% DISCORDANTES. MACROADENOMAS EN ÚLTIMA EVALUACIÓN: 14% DISCORDANTES. MICROADENOMAS (n=9) 1ª EVALUACIÓN: 44.4% CURADOS, 33.22% ACTIVOS, 22% DISCORDANTES. MICROADENOMAS ÚLTIMA EVALUACIÓN: 33% DISCORDANTES. LA MAYORÍA DISCORDANTES POR IGF-1. 38% DE LOS PACIENTES CAMBIARON SU CATEGORÍA BIOQUÍMICA.	50 PACIENTES TUVIERON MÁS DE UNA EVALUACIÓN BIOQUÍMICA. 1ª EVALUACIÓN: 1-3 MESES POSTERIORES A CIRUGÍA ÚLTIMA EVALUACIÓN: ≥12 MESES POSTERIORES A CIRUGÍA. GH BASAL O NADIR NORMAL < 1 µg/L
PUDER (6) 2005	GRUPO I (n=21): IGF-1 NORMAL Y GH NADIR <0.14 µg/L. GRUPO II (n=20): IGF-1 NORMAL Y GH NADIR ≥0.14 µg/L. GRUPO III (n=25): IGF-1 ELEVADO.	ESTADO BIOQUÍMICO Y PARÁMETROS METABÓLICOS	GRUPO III: MENOR SENSIBILIDAD A INSULINA Y MAYOR PUNTAJE DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ACROMEGALIA. IGF-1 PREDICTOR DE SENSIBILIDAD A LA INSULINA DISMINUIDA.	SENSIBILIDAD A LA INSULINA CALCULADA POR QUICKI: QUANTITATIVE INSULIN SENSITIVITY CHECK INDEX
ALEXOPOULOU (5) 2008	229 PACIENTES NO CURADOS ACTIVOS n=81 GH ELEVADA E IGF-1 NORMAL n=25 IGF-1 ELEVADA Y GH NORMAL n=55 CONTROLADOS n=68	ESTADO BIOQUÍMICO, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y METABÓLICAS	35% DISCORDANTES GRUPO DE GH ELEVADO: MENOR EDAD, PREDOMINIO DE MUJERES, MENOR ÍNDICE DE MASA CORPORAL, MENOR GLUCOSA EN AYUNO, MENOR HEMOGLOBINA GLUCOSILADA NO DIFERENCIAS EN CARACTERÍSTICAS DEL ADENOMA, TRATAMIENTO MÉDICO Y SÍNTOMAS	GH NORMAL: ≤2 µg/L IGF-1 NORMAL: ≤2 Z-SCORE CONTROLADOS: GH E IGF-1 NORMALES, PERO EN TRATAMIENTO MÉDICO EXCLUYERON PACIENTES EN REEMPLAZO DE GH Y EN TRATAMIENTO CON PEGVISOMANT
MACHADO (11) 2008	51 PACIENTES AL DIAGNÓSTICO 58 PACIENTES POSTERIOR A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 42 PACIENTES DURANTE TRATAMIENTO CON OCTREÓTIDO LAR	PREVALENCIA DE DISCORDANCIA AL DIAGNÓSTICO, POSTERIOR A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON OCTREÓTIDO LAR	AL DIAGNÓSTICO 13.7% DE DISCORDANCIA. POSTERIOR A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 13.8% DE DISCORDANCIA. DURANTE TRATAMIENTO CON OCTREÓTIDO LAR 33.3% DE DISCORDANCIA	GH NORMAL: ≤2.5 µg/L
BRZANA (9) 2012	54 PACIENTES POSOPERADOS Y NAIVE A OTRO TRATAMIENTO	ESTADO BIOQUÍMICO Y DATOS CLÍNICOS	24% CON VALORES DISCORDANTES. NO DIFERENCIA CON PACIENTES CONCORDANTES EN CUANTO A EDAD, GÉNERO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL, PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS O INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.	GH BASAL NORMAL < 1 µg/L GH NADIR NORMAL < 0.4 µg/L SE COMPARÓ A LOS DISCORDANTES ASINTOMÁTICOS CON 35 PACIENTES CONCORDANTES

Hasta el momento se desconoce si los resultados discordantes de IGF-1 y GH están asociados con morbilidad. Se ha descrito que en la presencia concentraciones discordantes de GH e IGF-, IGF-1 es más predictivo de resistencia a insulina y de la presencia de síntomas de acromegalia (11). No existen estudios que evalúen la mortalidad en los pacientes acromegálicos con IGF-1 y GH discordantes posterior al tratamiento quirúrgico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios sobre la divergencia en las concentraciones de IGF-1 y GH evalúan su prevalencia y asociación con las características del tumor y el tratamiento. En cuanto a comorbilidades sólo se ha descrito que IGF-1 es más predictivo de resistencia a insulina y con la presencia de empeoramiento de los síntomas de acromegalia (11); pero, no se ha evaluado la asociación de niveles discordantes de IGF-1 y GH con otras comorbilidades. Aún no existe un consenso sobre la decisión de iniciar medidas terapéuticas en los pacientes con discordancia en las concentraciones de IGF-1 y GH.

JUSTIFICACIÓN

Nuestro hospital es un centro de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con acromegalia; actualmente se cuenta con más de 500 pacientes acromegálicos en seguimiento.

Al momento no existe un consenso en cuanto a las medidas terapéuticas que se deben realizar en los pacientes con niveles de IGF-1 y GH discordantes.

Consideramos que evaluar las comorbilidades de los pacientes acromegálicos con niveles de IGF-1 y GH discordantes posterior al tratamiento quirúrgico ayudará a decidir si es necesario realizar acciones terapéuticas para disminuir sus niveles de GH o IGF-1 y así mejorar su sobrevida y calidad de vida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la comorbilidad asociada en los pacientes pos operados de acromegalia con concentraciones discordantes de IGF-1 y GH en comparación con la de los pacientes inactivos?

HIPÓTESIS

Los pacientes acromegálicos con IGF-1 y GH discordantes tienen mayor comorbilidad que aquellos inactivos posterior al tratamiento quirúrgico.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Comparar las comorbilidades de los pacientes acromegálicos con IGF-1 y GH discordantes con la de los pacientes activos e inactivos posterior al tratamiento quirúrgico.

Objetivos secundarios:

Describir la prevalencia de comorbilidades de los pacientes acromegálicos con IGF-1 y GH discordantes, activos e inactivos posterior al tratamiento quirúrgico.

Evaluar el eje hormonal hipotálamo-hipofisario en los pacientes acromegálicos con IGF-1 y GH discordantes, activos e inactivos posterior al tratamiento quirúrgico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Ensayo observacional, transversal, descriptivo y analítico.

Población y lugar del estudio: Pacientes pertenecientes a la clínica de acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Periodo del estudio: Octubre 2013 a Junio 2014.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
EDAD	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
GÉNERO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en el expediente de cada paciente	1= hombre 2= mujer
PESO	Cuantitativa continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo hacia su centro de gravedad	Cuantificación total en kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta	Kilogramo (kg)
TALLA	Cuantitativa continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada desde la primera evaluación utilizando el mismo estadímetro para todos los pacientes	Metro (m)
VARIABLES INDEPENDIENTES					
CONCENTRACIÓN DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)	Cuantitativa continua	Razón	Hormona peptídica de 191 aminoácidos que estimula el crecimiento y la reproducción celular	Concentración registrada en el expediente al año de realizada la cirugía	Nanogramos/mili litro (ng/mL)
CONCENTRACIÓN DE FACTOR DE CRECIMIENTO SEMEJANTE A INSULINA TIPO 1 (IGF-1)	Cuantitativa continua	Razón	Proteína de 70 aminoácidos que estimula el crecimiento y tiene efectos similares a la insulina	Concentración registrada en el expediente al año de realizada la cirugía	Nanogramos/mili litro (ng/mL)
LÍMITE SUPERIOR DE IGF-1 [IGF-1 UNL (IGF-1 UPER NORMAL LIMIT)]	Cuantitativa continua	Razón	Índice de actividad de acromegalia, producto del cociente del IGF-1 del paciente y el límite superior normal de IGF-1	Valor registrado en el expediente al año de realizada la cirugía	

			para población sin acromegalia de su género y edad		
PACIENTES DISCORDANTES	Cuantitativa discreta	Razón	Pacientes posoperados de acromegalia con IGF-1 elevado para edad y sexo (IGF-1 UNL>1.2) y GH basal o nadir menor de 1 ng/mL posterior a carga oral de 75 g de glucosa; ó con IGF-1 normal para edad y sexo (IGF-1 UNL<1.2) pero GH basal ó nadir mayor de 1ng/mL posterior a carga oral de 75 g de glucosa.	Se determinará el estatus de cada paciente a partir del año de cirugía con las mediciones de IGF-1 y GH registradas en el expediente	Número de pacientes
PACIENTES INACTIVOS	Cuantitativa discreta	Razón	Pacientes posoperados de acromegalia con IGF-1 normal para su edad y sexo (IGF-1 UNL <1.2) y GH nadir menor de 1ng/mL posterior a carga oral de 75 g de glucosa.	Se determinará el estatus de cada paciente a partir del año de cirugía con las mediciones de IGF-1 y GH registradas en el expediente	Número de pacientes
PACIENTES ACTIVOS	Cuantitativa discreta	Razón	Pacientes posoperados de acromegalia con IGF-1 anormal para su edad y sexo IGF-1 UNL >1.2) y GH nadir mayor de 1ng/mL posterior a carga oral de 75 g de glucosa.	Se determinará el estatus de cada paciente a partir del año de cirugía con las mediciones de IGF-1 y GH registradas en el expediente	Número de pacientes
VARIABLES DEPENDIENTES					
ÍNDICE DE MASA	Cuantitativa	Razón	Medida de	Relación del peso en	kg/m2

CORPORAL (IMC)	continua		asociación entre el peso y la talla de un individuo	kg con el cuadrado de la talla en metros, registrado durante las consultas	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA (HAS)	Cualitativa dicotómica	Nominal	Cifras de tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg	Se registra en cada consulta si el paciente padece hipertensión arterial sistémica	0= no 1= si
DIABETES MELLITUS (DM)	Cualitativa dicotómica	Nominal	Dos mediciones de glucosa sérica ≥ 126 mg/dL o glucosa γ serica medida en cualquier momento del día ≥ 200 mg/dL y síntomas de diabetes o glucosa sérica 2 horas después de carga oral de glucosa de 75 g ≥ 200 mg/dL o hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$	Se registra en cada consulta si el paciente tiene diagnóstico de DM2	0= no 1= si
INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS	Cualitativa dicotómica	Nominal	Glucosa sérica 2 horas después de carga oral de glucosa de 75 g ≥ 140 mg/dL pero < 200 mg/dL	Se registra en cada consulta si el paciente tiene diagnóstico de intolerancia a carbohidratos	0= no 1= si
GLUCOSA ALTERADA DE AYUNO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Glucosa sérica en ayuno ≥ 100 mg/dL pero < 126 mg/dL.	Se registra en cada consulta si el paciente tiene diagnóstico de glucosa alterada de ayuno	0= no 1= si
SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAOS)	Cualitativa dicotómica	Nominal	Trastorno caracterizado por pausas en la respiración o respiraciones superficiales durante el sueño, medidas en una polisomnografía	Se registra en el expediente de cada paciente si tiene el diagnóstico de SAOS	0= no 1= si
HIPERTROFIA	Cualitativa	Nominal	Crecimiento de las	Cada paciente	0= no

VENTRICULAR	dicotómica		paredes ventriculares medido en un ecocardiograma	cuenta con ecocardiograma y se registra la existencia de hipertrofia ventricular	1= si
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)	Cualitativa dicotómica	Nominal	Antecedente de eventos cardiovasculares: infarto agudo al miocardio, angina estable o inestable, enfermedad vascular cerebral	Se registra en el expediente de cada paciente si existe el antecedente de eventos cardiovasculares	0= no 1= si
DEFICIENCIA DE HORMONAS HIPOFISIARIAS	Cualitativa nominal	Nominal	Disminución en la producción de las hormonas secretadas por la hipófisis o el producto de los órganos blanco a las que éstas estimulan: hormonal estimulante de tiroides (TSH), T4 libre (T4L), cortisol (F), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona leuteneizante (LH), estradiol en mujeres (E2), testosterona en hombres (T)	Se registra en cada consulta el valor de las hormonas medidas	0= no deficiencia 1= hipotiroidismo 2= hipocortisolismo 3= hipogonadismo

DISEÑO DEL ESTUDIO

La clínica de acromegalia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta al momento del estudio con 516 pacientes en seguimiento, de los cuales 426 fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, contaron con los criterios de inclusión y se incluyeron en el estudio.

De los 426 pacientes incluidos en el estudio se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos al diagnóstico y de la evaluación en la última consulta de seguimiento. Se determinó su estado clínico posquirúrgico (activos, inactivos o discordantes tanto por GH elevada como por IGF-1 elevada) de acuerdo a la medición de GH e IGF-1. Se registraron las variables demográficas (edad, género) y antropométricas (talla, peso, IMC) de cada uno de los pacientes. Se determinó la presencia o ausencia de las diferentes comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, estado de tolerancia a la glucosa, síndrome de apnea obstructiva del sueño, hipertrofia ventricular, enfermedad vascular cerebral, cardiopatía isquémica, dislipidemia y deficiencia de hormonas hipofisarias) en cada uno de los grupos.

Posteriormente se determinó el porcentaje de pacientes activos, discordantes e inactivos (tanto por IGF-1 como por GH) posterior al tratamiento quirúrgico y la prevalencia de comorbilidades en cada uno de los grupos. Finalmente se compararon los grupos para determinar diferencias en los porcentajes de comorbilidades. De aquellas variables con diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos se realizó un análisis de regresión logística para establecer la magnitud de ésta diferencia.

Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico consecutivo.

Tamaño de la muestra: Para obtener un poder de 90%, se requerirían de 210 pacientes inactivos y 252 pacientes discordantes.

Logística:

- Recursos humanos: investigador principal y colaboradores.
- Recursos materiales: expedientes clínicos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos géneros.
- Posoperados de acromegalia y con concentraciones discordantes de IGF-1 y GH o inactivos al año de realizada la cirugía; considerando concentraciones discordantes de IGF-1 y GH cuando se encontró concentración anormal de IGF-1 para la edad y sexo del paciente (IGF-1 UNL mayor de 1.2) con GH basal menor a 1 ng/mL o GH nadir menor a 1 ng/mL posterior a una carga oral de 75g de glucosa; o cuando se encontró concentración normal de IGF-1 para la edad y sexo del paciente (IGF-1 UNL menor de 1.2) con GH basal mayor a 1 ng/mL o GH nadir mayor a 1 ng/mL posterior a una carga oral de 75g de glucosa; e inactivos cuando la concentración de IGF-1 fue normal para la edad y sexo del paciente (IGF-1 UNL menor de 1.2) y la concentración de GH basal es menor de 1 ng/mL o GH nadir menor de 1 ng/mL posterior a una carga oral de 75g de glucosa.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio y no firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 1.
- Pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o desnutrición.

Criterios de eliminación:

- Pacientes de los cuales no se contó con la información completa registrada en sus expedientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron a través de medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cuantitativas se expresan como medias $\pm$ desviación estándar o mediana más rangos intercuartílicos del 25% al 75% según la distribución de las variables. Para establecer normalidad se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y/o porcentajes.

Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó prueba de χ^2 . Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney o prueba de T de Student.

Para establecer la magnitud de la asociación se realizó un análisis de regresión logística múltiple.

El nivel de significancia se estableció con una $p < 0.05$.

Se utilizó un paquete SPSS versión 17 y STATA versión 11.2.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Riesgo de investigación: según la Ley General de Salud en materia de la Investigación para la Salud el presente estudio confiere un riesgo mínimo a los participantes (artículo 17).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: los pacientes no se verán beneficiados en forma directa. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso de determinarse mayor o igual prevalencia de comorbilidades en los pacientes acromegálicos discordantes posterior al tratamiento quirúrgico que en los activos, se deberán realizar estudios adecuados para establecer la necesidad de medidas terapéuticas para normalizar el IGF-1 o realizar consideraciones en cuanto a su vigilancia.

Confidencialidad: se otorga la seguridad al participante de que no se identificarán ni difundirán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21, Fracción VII de la Ley General de Salud).

Condiciones en las que se solicitará el consentimiento informado: la carta de consentimiento informado se solicitará previo a la inclusión del participante en el estudio, durante su seguimiento en la consulta externa. Será solicitada por el investigador principal y colaboradores. El participante tendrá la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

Formas de selección del participante: se incluirá a los pacientes que cumplan con todos los criterios de inclusión y que autoricen su inclusión mediante la firma de la carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO

Se evaluaron un total de 426 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico y que contaron con los criterios de inclusión (ver Tabla1).

De los 426 pacientes incluidos en el estudio 37.3% fueron hombres y 62.7% mujeres. La mediana de edad fue de 42 años (rango intercuartílico de 33-51 años). El tiempo de retraso en el diagnóstico de acromegalia fue de 5 años (rango intercuartílico de 3-8 años) y el 73% de los tumores fueron macroadenomas. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 84 meses (rango intercuartílico de 48-132 meses). Las medianas de concentración de GH basal, GH nadir, IGF-1 y prolactina al diagnóstico fueron de 14.9 ng/mL (rango intercuartílico de 5.9-30 ng/mL), 9.95 ng/mL (rango intercuartílico de 4.2-22.4 ng/mL), 635 ng/mL (rango intercuartílico de 528-760 ng/mL) y 15 ng/mL (rango intercuartílico de 8.8-37.4 ng/mL) respectivamente. La mediana de IGF-1 UNL al diagnóstico fue de 2.3 (rango intercuartílico de 1.6-3.3).

En cuanto a la modalidad de tratamiento el 36.15% fue unimodal (sólo cirugía), mientras que el 63.85% fue multimodal (cirugía más análogos de somatostatina y/o agonistas dopaminérgicos y/o radioterapia). Se empleó radioterapia en 21% de los pacientes y se usó de análogos de somatostatina en 56.69%.

En cuanto a la presencia de hipopituitarismo se encontró sin déficit el 57.5% de los pacientes (n=236), sólo con hipotiroidismo el 9.76% de los pacientes (n=40), sólo con hipocortisolismo el 3.9% de los pacientes (n=16), sólo con hipogonadismo el 16.8% de los pacientes (n=69) y con dos o más déficit el 11.95% de los pacientes (n=49).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO	
EDAD (años) ^a	42 (33-51)
HOMBRES ^b	159 (37.3%)
MUJERES ^b	267 (62.7%)
TIEMPO DE RETRASO EN DIAGNÓSTICO (años) ^a	5 (3-8)
TAMAÑO DEL TUMOR	
MICROADENOMAS ^b	114 (27%)
MACROADENOMAS ^b	302 (73%)
TABAQUISMO ^b	103 (25%)
ALCOHOLISMO ^b	25 (11.85%)
GH BASAL (ng/mL) ^a	14.9 (5.9-30)
GH NADIR (ng/mL) ^a	9.95 (4.2-22.4)
IGF-1 (ng/mL) ^a	635 (528-760)
IGF-1 UNL ^a	2.3 (1.6-3.3)
PROLACTINA (ng/mL) ^a	15 (8.8-37.4)
DEFICIENCIAS HORMONALES	
SIN DÉFICIT ^b	236 (57.5%)
HIPOTIROIDISMO ^b	40 (9.76%)
HIPOCORTISOLISMO ^b	16 (3.9%)
HIPOGONADISMO ^b	69 (16.8%)
DOS O MÁS ^b	49 (11.95%)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA ^b	148 (34.8%)
DISLIPIDEMIA ^b	169 (40.62%)
TOLERANCIA A LA GLUCOSA	
NORMAL ^b	157 (37.2%)
GLUCOSA ALTERADA DE AYUNO ^b	56 (13.27%)
INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS ^b	87 (20.62%)
DIABETES MELLITUS CONTROLADA ^b	101 (23.93%)
DIABETES MELLITUS DESCONTROLADA ^b	21 (4.98%)
RECIBIERON RADIOTERAPIA ^b	90 (21%)
TIPO DE TRATAMIENTO UTILIZADO	
UNIMODAL ^b	154 (36.15%)
MULTIMODAL ^b	272 (63.85%)
TRATADOS CON ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA ^b	250 (56.69%)
^a datos que se muestran como medianas y rangos intercuartílicos (25%-75%).	
^b datos que se muestran como totales y porcentajes.	

Al momento del diagnóstico se encontró hipertensión arterial sistémica en 34.8% de los pacientes (n=148), dislipidemia en 40.62% (n=169), tolerancia normal a la glucosa en 37.2%

(n=157) y algún estado anormal de tolerancia a la glucosa en 62.8% (n=265). Del total de pacientes, 13.27% tuvieron glucosa alterada de ayuno (n=56), 20.62% intolerancia a los carbohidratos (n=87), 23.93% diabetes mellitus controlada (n=101) y 4.98% diabetes mellitus descontrolada (n=21).

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POSTERIOR AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Posterior al tratamiento quirúrgico se encontró GH basal, GH nadir e IGF-1 de 0.87 ng/mL (rango intercuartílico 0.4-1.9 ng/mL), 0.33 ng/mL (rango intercuartílico 0.1-1.15 ng/mL) y 206 ng/mL (rango intercuartílico 147-317 ng/mL) respectivamente. El IGF-1 UNL se encontró en 1.1 (rango intercuartílico de 0.79-1.48).

La mediana de peso en general fue de 77 kg (rango intercuartílico de 66.1-88.35 kg) y de IMC 30.14 kg/m² (rango intercuartílico de 26.8-33.35 kg/m²).

En cuanto al estado clínico se encontró 206 pacientes inactivos (48.35%), 111 pacientes activos (26.0%) y 109 pacientes discordantes (25.5%), de los cuales 53 fueron discordantes por IGF-1 y 56 discordantes por GH (ver Tabla 2).

FRECUENCIA DE COMORBILIDADES POSTERIOR AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las comorbilidades que se encontraron en la última evaluación fueron (Tabla 2): hipertensión arterial sistémica en 36.2% de los pacientes (n=154), diabetes mellitus en 29.7% (n=126) de los pacientes y algún tipo de estado alterado de tolerancia a la glucosa en 58.73% de los pacientes (n=249). Del total de pacientes, 9.43% tuvieron glucosa alterada de ayuno (n=40), 19.58% intolerancia a los carbohidratos (n=83), 20.99% diabetes mellitus controlada (n=89) y 8.73% diabetes mellitus descontrolada(n=37). Se encontró síndrome de apnea obstructiva del sueño en 1.41% de los pacientes (n=6), hipertrofia del ventrículo izquierdo en 17.99% (n=75),

cardiopatía isquémica en 2.82% (n=12), enfermedad vascular cerebral en 1.42% (n=6) y dislipidemia en 27% (n=115).

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POSTERIOR AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	
GH BASAL (ng/mL) ^a	0.87 (0.4-1.9)
GH NADIR (ng/mL) ^a	0.33 (0.1-1.15)
IGF-1 (ng/mL) ^a	206 (147-317)
IGF-1 UNL ^a	1.1 (0.79-1.48)
HIPOSOMATOTROPISMO ^b	28 (6.6%)
ESTADO CLÍNICO	
INACTIVOS ^b	206 (48.35%)
ACTIVOS ^b	111 (26.0%)
DISCORDANTES ^b	109 (25.5%)
POR IGF-1 ^b	53
POR GH ^b	56
PESO (kg) ^a	77 (66.1-88.35)
IMC (kg/m ²) ^a	30.14 (26.8-33.65)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA ^b	154 (36.2%)
DIABETES MELLITUS ^b	126 (29.7%)
ESTADO DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA	
NORMAL ^b	175 (41.27%)
GLUCOSA ALTERADA DE AYUNO ^b	40 (9.43%)
INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS ^b	83 (19.58%)
DIABETES MELLITUS CONTROLADA ^b	89 (20.99%)
DIABETES MELLITUS DESCONTROLADA ^b	37 (8.73%)
SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO ^b	6 (1.41%)
HIPERTROFIA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO ^b	75 (17.99%)
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ^b	12 (2.82%)
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL ^b	6 (1.42%)
DEFICIENCIAS HORMONALES	
SIN DÉFICIT ^b	243 (57.04%)
HIPOTIROIDISMO ^b	88 (20.66%)
HIPOCORTISOLISMO ^b	8 (1.88%)
HIPOGONADISMO ^b	8 (1.88%)
DOS O MÁS ^b	79 (18.54%)
DISLIPIDEMIA ^b	115 (27%)
^a datos que se muestran como medianas y rangos intercuartílicos (25%-75%).	
^b datos que se muestran como totales y porcentajes.	

En la evaluación del déficit hormonal posterior al tratamiento quirúrgico, se encontró sin déficit el 57.04% de los pacientes (n=243), sólo hipotiroidismo 20.66% (n=88), sólo hipocortisolismo 1.88% (n=8), sólo hipogonadismo 1.88% (n=8) y dos o más déficit 18.54% (n=79).

EVALUACIÓN DE LAS COMORBILIDADES DE ACUERDO A ESTADOS CLÍNICOS (ACTIVOS, INACTIVOS Y DISCORDANTES) Y SUBGRUPOS DE DISCORDANTES (POR GH Y POR IGF-

1). Ver Tablas 3 y 4.

Al comparar el índice de masa corporal de los pacientes discordantes por GH (27.5 kg/m² con rangos intercuartílicos de 24.6 a 31.29 kg/m²) con el resto de los grupos, se encontró una diferencia significativa (p=0.005); mientras que al comparar el de los pacientes discordantes por IGF-1 (30.96 kg/m² con rangos intercuartílicos de 28.22 a 34.69 kg/m²) con el resto de los grupos, sólo se encontró tendencia a la significancia estadística (p=0.094).

Hipertensión arterial sistémica (HAS): del total de pacientes hipertensos, 25.9% (n=40) se encontraron activos, 46.7% (n=72) inactivos y 27.27% (n=42) discordantes; sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre éstos grupos. Al analizar de manera individual la presencia de HAS en los grupos de pacientes discordantes por GH y por IGF-1 se encontró que del total de pacientes hipertensos, el 9.09% (n=14) correspondieron al grupo de discordantes por GH, con tendencia significancia estadística (p=0.062) con el resto de grupos; y 26 (16.88%) pertenecieron al de discordantes por IGF-1, con una diferencia significativa con el resto de los grupos (p=0.037).

Diabetes mellitus (DM): de los pacientes diabéticos, 37.30% (n=47) pertenecieron al grupo de pacientes activos, 15.8% (n= 50) al de inactivos y 23.01% (n=29) al de discordantes; existiendo diferencia significativa entre los grupos (p=0.011). Sin embargo al analizar de acuerdo al tipo de

discordancia el 11.9% (n=15) pertenecieron al grupo discordante por GH y el 11.11% (n=14) pertenecieron al grupo discordante por IGF-1; sin encontrar en ninguno de los dos grupos diferencia significativa con el resto de pacientes ($p=0.606$ y $p=0.638$ respectivamente).

Estado de tolerancia a la glucosa: de los pacientes con tolerancia normal a la glucosa, el 24% (n=42) pertenecieron al grupo de pacientes activos, el 51.4% (n=90) al de los inactivos y 24.5% (n=43) al de los discordantes, siendo 12% discordantes por GH y 11.42% discordantes por IGF-1. De los pacientes con glucosa alterada de ayuno, el 12.5% (n=5) pertenecieron al grupo de pacientes activos, el 50% (n=20) al grupo de inactivos y el 37.5% (n=15) al grupo de discordantes; siendo 20% (n=8) discordantes por GH y 17.5% (n=7) discordantes por IGF-1. De los pacientes con intolerancia a carbohidratos, el 25.3% (n=21) pertenecieron al grupo de pacientes activos, 46.9% (n=39) al de inactivos y 27.7% (n=23) al de discordantes; de éstos 14.45% (n=12) fueron discordantes por GH y (13.2% (n=11) fueron discordantes por IGF-1. De los pacientes con diabetes mellitus controlada el 30.33% (n=27) pertenecieron al grupo de pacientes activos, 46.06% (n=41) al grupo de inactivos y 23.5% (n=21) al de discordantes; el 12.35% (n=11) pertenecieron a los discordantes por GH y (11.2% (n=10) a los discordantes por IGF-1. De los pacientes con diabetes mellitus descontrolada 56.7% (n=21) pertenecieron al grupo de activos, 21.6% (n=8) al grupo de inactivos y 21.6% (n=8) al de discordantes; siendo 10.4% (n=8) discordantes por GH y 10.4% (n=8) discordantes por IGF-1. Al comparar el estado de tolerancia a la glucosa entre pacientes activos, discordantes e inactivos se encontró diferencia significativa entre los grupos ($p=0.002$); sin embargo al realizar la comparación de los pacientes discordantes por GH y discordantes IGF-1 con el resto, no se encontró diferencia significativa.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS): del total de pacientes con SAOS, el 33.3% (n=2) pertenecieron al grupo de pacientes activos, 33.3% (n=2) al de inactivos y 33.3% (n=2) al

de discordantes; sin encontrar diferencia significativa entre los diferentes grupos. Se encontró un 16.66% (n=1) de pacientes con SAOS pertenecientes al grupo de discordantes por GH y el mismo porcentaje pertenecientes al grupo de discordantes por IGF-1, sin diferencias al compararlos con el resto de los grupos.

Hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI): del total de pacientes con HVI, 36% (n=27) pertenecieron al grupo de pacientes activos, 33.3% (n=25) al de pacientes inactivos y 30.6% (n=23) al de discordantes; con tendencia a una diferencia entre los grupos (p=0.087). El 16% (n=12) de los pacientes con HVI pertenecieron al grupo de pacientes discordantes por GH y 14.66% (n=11) al de discordantes por IGF-1, sin diferencias significativas con el resto de los grupos.

TABLA 3. COMORBILIDADES DE ACUERDO AL ESTADO CLÍNICO POSTERIOR AL TRATAMIENTO				
COMORBILIDAD	ACTIVOS	DISCORDANTES	INACTIVOS	P
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	40 (25.9%)	42 (27.27%)	72 (46.7%)	0.871
DIABETES MELLITUS	47 (37.30%)	29 (23.01%)	50 (15.8%)	0.011
ESTADO DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA				0.002
NORMAL	42 (24%)	43 (24.5%)	90 (51.4%)	
GLUCOSA ALTERADA DE AYUNO	5 (12.5%)	15 (37.5%)	20 (50%)	
INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS	21 (25.3%)	23 (27.7%)	39 (46.9%)	
DIABETES MELLITUS CONTROLADA	27 (30.33%)	21 (23.5%)	41 (46.06%)	
DIABETES MELLITUS DESCONTROLADA	21 (56.7%)	8 (21.6%)	8 (21.6%)	
SÍNDROME DE APNEA OBSRUCTIVA DEL SUEÑO	2 (33.33%)	2 (33.33%)	2 (33.33%)	0.80
HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO	27 (36%)	23 (30.6%)	25 (33.3%)	0.087
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	3 (25%)	3 (25%)	6 (50%)	0.971
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL	0 (0%)	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0.318
DISLIPIDEMIA	28 (24.34%)	24 (20.86%)	63 (54.7%)	0.116
DEFICIENCIAS HORMONALES				0.225
SIN DÉFICIT	57 (23.4%)	66 (27.1%)	120 (49.3%)	
HIPOTIROIDISMO	25 (28.4%)	20 (22.7%)	43 (48.8%)	
HIPOCORTISOLISMO	3 (37.5%)	4 (50%)	1 (12.5%)	
HIPOGONADISMO	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	
DOS O MÁS	27 (34.17%)	19 (24.05%)	33 (41.7%)	
Los resultados se presentan como total de pacientes y entre paréntesis el porcentaje del total de pacientes con dicha comorbilidad.				

Cardiopatía isquémica: un 25% (n=3) de los pacientes con cardiopatía isquémica pertenecieron al grupo de activos, un 50% (n=6) al de inactivos y un 25% (n=3) al de discordantes; no se encontró diferencia significativa entre los grupos. El 16.66%(n=2) pertenecieron al grupo de discordantes por GH y el 8.33% (n=1) al de discordantes por IGF-1; sin diferencia significativa con el resto de los grupos.

Enfermedad vascular cerebral (EVC): pertenecieron al grupo de pacientes activos un 0% de los pacientes con EVC, al grupo de pacientes inactivos un 66.66% (n=4) y al grupo de pacientes discordantes un 33.33% (n=2); sin que se encontraran diferencias significativas entre los diferentes grupos. Un paciente con EVC fue discordante por GH (16.66%) y un paciente discordante por IGF-1 (16.66%); sin diferencia significativa con el resto de grupos.

Dislipidemia: un 24.34% (n=28) se encontraron activos, 54.7% (n=63) inactivos y 20.86% (n=24) discordantes; sin diferencia significativos entre los grupos. El 7.82% (n=9) de los pacientes fueron discordantes por GH, con diferencia significativa al comparar con los otros grupos ($p=0.048$); y 13.04% (n=15) discordantes por IGF-1, sin diferencia significativa con los otros grupos.

Deficiencias hormonales: de los pacientes sin déficit hormonal, 23.4% (n=57) fueron activos, 49.3% (n=120) inactivos y 27.1% (n=66) discordantes; el 13.99% (n=34) fueron discordantes por GH y el 13.16% (n=32) discordantes por IGF-1. De los pacientes con sólo hipotiroidismo, 28.4% (n=25) fueron activos, 48.8% (n=43) inactivos y 22.7% (n=20) discordantes; el 11.36% (n=10) fueron discordantes por GH y 10.22% (n=9) discordantes por IGF-1. De los pacientes con sólo hipocortisolismo el 37.5% (n=3) fueron activos, 12.5% (n=1) inactivos y 50% (n=4) discordantes; el 37.5% (n=3) fueron discordantes por GH y 12.5% (n=1) discordantes por IGF-1. De los pacientes con sólo hipogonadismo 50% (n=4) fueron activos, 25% (n=2) inactivos y 25% (n=2) discordantes, ambos pacientes fueron discordantes por IGF-1. De los pacientes con dos

o más deficiencias hormonales, el 34.17% (n=27) fueron activos, el 41.7% (n=33) inactivos y el 24.05% (n=19) discordantes; el 11.39% (n=9) fueron discordantes por GH y 11.39% (n=9) discordantes por IGF-1. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos.

TABLA 4. COMORBILIDADES DE ACUERDO A TIPO DE DISCORDANCIA				
COMORBILIDAD	DISCORDANTES POR GH	P	DISCORDANTES POR IGF-1	P
IMC (kg/m ²) ^a	27.5 (24.6-31.29)	0.005	30.96 (28.22-34.69)	0.094
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	14 (9.09%)	0.062	26 (16.88%)	0.037
DIABETES MELLITUS	15 (11.9%)	0.606	14 (11.11%)	0.638
ESTADO DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA		0.701		0.850
NORMAL	21 (12%)		20 (11.42%)	
GLUCOSA ALTERADA DE AYUNO	8 (20%)		7 (17.5%)	
INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS	12 (14.45%)		11 (13.2%)	
DIABETES MELLITUS CONTROLADA	11 (12.35%)		10 (11.2%)	
DIABETES MELLITUS DESCONTROLADA	4 (10.8%)		4 (10.8%)	
SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO	1 (16.66%)	0.797	1 (16.66%)	0.752
HIPERTROFIA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	12 (16%)	0.681	11 (14.66%)	0.729
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	2 (16.66%)	0.720	1 (8.33%)	0.674
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL	1 (16.66%)	0.801	1 (16.66%)	0.756
DISLIPIDEMIA	9 (7.82%)	0.048	15 (13.04%)	0.819
DEFICIENCIAS HORMONALES		0.201		0.781
NINGUNA	34 (13.99%)		32 (13.16%)	
HIPOTIROIDISMO	10 (11.36%)		9 (10.22%)	
HIPOCORTISOLISMO	3 (37.5%)		1 (12.5%)	
HIPOGONADISMO	0		2 (25%)	
DOS O MÁS	9 (11.39%)		9 (11.39%)	

^a resultado que se presenta como mediana y entre paréntesis los rangos intercuartílicos (25%-75%).
El resto de resultados se presentan como totales y entre paréntesis los porcentajes del total de pacientes con dicha comorbilidad.

De aquellas comorbilidades en las que se encontró diferencia significativa (o tendencia) entre los diferentes grupos de estados clínicos (diabetes mellitus, estado de tolerancia a la glucosa, hipertrofia de ventrículo izquierdo, índice de masa corporal, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia), se realizaron análisis de regresión logística para evaluar la magnitud de éstas diferencias. Se encontró únicamente en la evaluación de diabetes mellitus, para el index en la

última evaluación un OR de 1.30 ($p=0.030$, IC 95% 1.02-1.65), para la edad al diagnóstico de acromegalia un OR de 1.04 ($p=0.00$, IC 95% 1.01-1.06), para el género femenino un OR de 2.8 ($p=0.00$, IC 95% 1.64-4.76) y para IMC un OR de 1.07 ($p=0.001$, IC 95% 1.02-1.11); no se encontró diferencia para otras variables como la concentración de GH, la discordancia (tanto en general como por GH e IGF-1) y el estado de actividad o inactividad de la enfermedad. En la evaluación de HVI se encontró para index un OR de 1.26, con $p=0.07$; sólo con tendencia a la significancia estadística.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos un 25.5% de pacientes discordantes en las concentraciones de GH e IGF-1 posterior al tratamiento quirúrgico; porcentaje similar al reportado en otros estudios realizados en pacientes pos operados o en pacientes con cualquier modalidad de tratamiento (1,2,5,6,9).

En cuanto a la proporción de discordancia por GH elevada y por IGF-1 elevada se ha reportado un mayor porcentaje de discordancia por IGF-1 (1,2); mientras que en nuestro estudio encontramos mayor porcentaje por GH (51.37%) que por IGF-1 (48.6%).

Al momento se cuentan con pocos estudios que hayan estudiado las comorbilidades en los pacientes discordantes. En uno de ellos no se encontró diferencia en la edad, género e IMC de los pacientes discordantes respecto a los concordantes (9). En otro estudio se encontró que IGF-1 fue predictor de diabetes mellitus y que los pacientes discordantes por GH elevada tuvieron menor IMC y mejor perfil metabólico; no hubo diferencias en cuanto a la presentación de hipopituitarismo (5). Existe un estudio en el que se encontró la concentración de IGF-1 como predictor de resistencia a la insulina.

En nuestro estudio encontramos un mayor porcentaje de pacientes diabéticos activos y discordantes que inactivos pero sin diferencia significativa en cuanto al tipo de discordancia. Además de un mayor porcentaje de pacientes con glucosa alterada de ayuno inactivos y discordantes que activos, un mayor porcentaje de pacientes con intolerancia a carbohidratos inactivos y discordantes que activos y un mayor porcentaje de pacientes con diabetes controlada inactivos y activos que discordantes; ninguna de éstas comorbilidades se asoció al tipo de discordancia. Al evaluar la magnitud de la asociación de los diferentes estados de alteración en el metabolismo de la glucosa, encontramos que únicamente las concentraciones

de IGF-1, el género femenino, el IMC y la edad se asociaron a incremento en el riesgo en diabetes, sin encontrar asociación con la concentración de GH o el estado de actividad, discordancia o inactividad de la acromegalia.

También observamos que los pacientes discordantes por IGF-1 tienen mayor IMC que los discordantes por GH, activos e inactivos; pero sin encontrar un incremento en riesgo.

Encontramos que el mayor porcentaje de pacientes con hipertensión arterial sistémica pertenecen al grupo de pacientes discordantes por IGF-1, pero sin incremento del riesgo de hipertensión con el incremento en las concentraciones de IGF-1.

En los pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo se encontró tendencia a pertenecer la mayoría a los grupos de pacientes activos e inactivos.

En éste estudio no encontramos diferencias significativas en la asociación de otras comorbilidades (dislipidemia, SAOS, cardiopatía isquémica, EVC y deficiencias hormonales) con el estado clínico de los pacientes (activos, inactivos y discordantes), incluso al analizar ambos tipos de discordancia por separado; sin embargo es importante señalar que el porcentaje de pacientes con algunas comorbilidades como SAOS, cardiopatía isquémica y EVC fue pequeño, por lo que esto conlleva un sesgo y no se pueden realizar conclusiones inequívocas.

CONCLUSIONES

La discordancia en los pacientes con acromegalia posterior al tratamiento quirúrgico se encuentra asociada a un incremento en alteraciones del metabolismo de la glucosa (glucosa alterada de ayuno, intolerancia a carbohidratos y diabetes mellitus); sin encontrarse diferencia en cuanto al tipo de discordancia. Los pacientes discordantes por IGF-1 tienen mayor índice de masa corporal y existe mayor porcentaje de hipertensión arterial sistémica que en los discordantes por GH, inactivos y activos. No se encontraron diferencias en el resto de comorbilidades evaluadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katznelson L, Atkinson J, Cook D, et al. AACE Acromegaly Guidelines. *Endocr Pract.* 2011;17(Suppl 4):1-44.
2. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509–1517.
3. Holdaway I, Rajasoorya R, Gamble G. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):667–674.
4. Arafat A, Möhlig M, Weickert M, et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1254–1262.
5. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, et al. Divergence between Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations in the Follow-Up of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1324–1330.
6. Puder J, Nilavar S, Post K, Freda P. Relationship between Disease-Related Morbidity and Biochemical Markers of Activity in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(4):1972–1978.
7. Giustina A, Chanson P, Bronstein D, et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3141–3148.
8. Freda P, Nuruzzaman A, Reyes C, Sundeen R, Post K. Significance of “abnormal” nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:495–500.

9. Brzana J, Yedinak C, Delashaw J, Gultelkin H, et al. Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naive to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values? *Pituitary*. 2012;15:562–570.
10. Espinosa-de-los-Monteros A, Mercado M, Sosa E, et al. Changing patterns of insulin-like growth factor–I and glucose-suppressed growth hormone levels after pituitary surgery in patients with acromegaly. *J Neurosurg*. 2002;97:287–292.
11. Machado E, Taboada G, Neto L, et al. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR. *Growth Horm IGF Res*. 2008;18(5):389-93.
12. Colao A, Lombardi G. Should we still use glucose-suppressed growth hormone levels for the evaluation of acromegaly? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1181–1182.
13. Rubeck K, Madsen M, Andreasen C, Fisker S, Frystyk J, Jorgensen J. Conventional and novel biomarkers of treatment outcome in patients with acromegaly: discordant results after somatostatin analog treatment compared with surgery. *European Journal of Endocrinology*. 2010;163:717-726.

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MÉXICO D. F. A DE 2014

NOMBRE DEL ESTUDIO: "EVALUACIÓN DE LA MORBILIDAD ASOCIADA A LA DISCORDANCIA EN IGF-1 Y GH EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS POSTERIOR AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO".

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MÉDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA /DRA. ANA LILIA MUNGUÍA MORENO.

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

NÚMERO TELEFÓNICO: 56 27 69 00 Ext. 21 551.

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

OBJETIVO DEL ESTUDIO: Comparar las comorbilidades de los pacientes acromegálicos con IGF-1 y GH discordantes con la de los pacientes inactivos posterior al tratamiento quirúrgico.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS: la información necesaria para realizar el estudio será obtenida de su expediente clínico, por lo que usted no correrá mayor riesgo ni tendrá mayor molestia salvo para la toma de muestra o realización de los estudios necesarios para el seguimiento de su enfermedad. No requerirá de toma de muestras extras ni de realizar estudios adicionales.

PARTICIPACIÓN O RETIRO: su participación consistirá en la revisión de su expediente clínico. Ésta es completamente voluntaria. Si usted decide no participar continuará recibiendo la atención médica que suele recibir en éste instituto y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Si en un principio desea participar y cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio no modificará los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

ACERCA DE LA INFORMACIÓN SOBRE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO: su nombre no será divulgado fuera del hospital donde usted está siendo tratado. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas el investigador del estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO: usted NO recibirá pago alguno por participar en el estudio.

Si usted firma ésta forma:

- Usted otorga permiso al médico y personal del estudio para realizar sus registros médicos para llevar a cabo éste estudio.
- Usted concede permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en el estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, verificar la seguridad y los resultados.
- Usted otorga permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara, nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted concede permiso al médico del estudio de compartir todos sus registros y ésta forma de consentimiento informado con la Secretaría de Salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio.

Se ha hecho de mi conocimiento que la participación en el estudio no modificará el pronóstico de mi enfermedad además de que se me han informado las consideraciones éticas del mismo, incluyendo la confidencialidad de la información proporcionada.

NOMBRE DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL PARTICIPANTE

NOMBRE DEL MÉDICO

FIRMA DEL MÉDICO

NOMBRE DEL TESTIGO

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DEL MÉDICO QUE EXPLICA EL CONSENTIMIENTO

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL Hospital De Especialidades UMAE SXXI Servicio De Endocrinología Hoja De Recolección De Datos

Hoja #: _____ Fecha de recolección inicial: _____ #Tumor en la base: _____

DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		

Antecedentes familiares de importancia

DM2: si ☐ no ☐

HAS: si ☐ no ☐

Osteoporosis si ☐ no ☐

Dislipidemia si ☐ no ☐

Sobrepeso/obesidad si ☐ no ☐

Otras enfermedades: _____

Antecedentes personales de importancia:

DM2: si ☐ no ☐

HAS: si ☐ no ☐

Osteoporosis si ☐ no ☐

Dislipidemia si ☐ no ☐

Sobrepeso/obesidad si ☐ no ☐

Menarca _____ IVSA _____

Antecedentes Gineco-obstétricos G-----P-----A-----C-----

CLINICA Peso _____ Talla _____ TA _____ IMC _____

Fecha de inicio de los síntomas: _____

Síntoma inicial: _____

Fecha de valoración inicial por un médico: _____

Fecha de diagnóstico

del tumor : _____

¿Hallazgo incidental? Sí ☐ no ☐

	Antes del tratamiento	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Ultima cita en la clínica de acromegalia
Cefalea						
Amenorrea						
Disminución de la agudeza visual						
Disminución de la libido						
Disfunción eréctil (hombre)						
Glucosa						
Urea						
Creatinina						
Albúmina						
Hormona de crecimiento						
IGF-1						

MEDICAMENTO	NOMBRE	FECHA DE INICIO	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS

RADIOTERAPIA	Tipo	Fecha de inicio	Sesiones	Efectos adversos

CIRUGÍA	Tipo de cirugía	Fecha	Complicaciones	Histopatológico

