

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**

**Prevalencia de pólipos colónicos en pacientes con acromegalia activa
atendidos en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS:
Características clínicas, bioquímicas y patológicas.**

TESIS QUE PRESENTA

Dra. Vanessa Elizabeth Valle Torres

Para obtener el diploma en la especialidad de Endocrinología

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Guadalupe Vargas Ortega

CO-ASESOR

Dr. Baldomero J. Gregorio González Virla

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.



Dr. Diana G. Menes Díaz

Jefe de la División de Educación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dr. Moisés Mercado Atri

Profesor Titular del Curso en Especialización de Endocrinología

Dra. Guadalupe Vargas Ortega

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología



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



"2014, Año de Ocio y Par"

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. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

P R E S E N T E

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

Prevalencia de pólipos colónicos en pacientes con acromegalia activa atendidos en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS: características clínicas y bioquímicas.

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-2014-3601-58

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

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

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su incondicional apoyo, por su cariño, confianza y comprensión en todos estos años.

A mis compañeros residentes por su amistad y compañía en estos años.

A la Dra. Guadalupe Vargas y al Dr. Baldomero González por su apoyo en la realización de este proyecto.

A ti por ayudarme en cada momento y estar a mi lado en cada momento incondicionalmente.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
5. OBJETIVO PRINCIPAL	18
5.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS	18
6. PACIENTES Y MÉTODOS	19
6.1 TIPO DE ESTUDIO	19
6.2 POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO	19
6.3 PERIODO DE ESTUDIO	19
7. CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
7.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	20
8. DEFINICIÓN DE VARIABLES	20
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
10. RESULTADOS	24
11. DISCUSIÓN	31
12. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO	34
13. ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	36
14. CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
15. BIBLIOGRAFÍA	39

1.- Datos del alumno	
Apellido Paterno	Valle
Apellido Materno	Torres
Nombre	Vanessa Elizabeth
Teléfono	664 120 38 11
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Endocrinología
No de cuenta	513238189
2.- Datos del asesor	
Apellido Paterno	Vargas
Apellido Materno	Ortega
Nombre	Guadalupe
	González
	Virla
	Baldomero
3.- Datos de la Tesis	
Título	Prevalencia de pólipos colónicos en pacientes con acromegalia activa atendidos en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS
Subtítulo	Características clínicas, bioquímicas y patológicas
No de páginas	41
Año	2015
NUMERO DE REGISTRO	R-2014-3601-58

Resumen

Introducción: La acromegalia es una enfermedad debilitante debida al exceso de GH e IGF-1. En más del 98% de los casos es secundario a un tumor del somatotropo hipofisiario. Esta enfermedad se asocia con una considerable mortalidad y reducción de la expectativa de vida. Además, se ha documentado un aumento en las enfermedades oncológicas en los pacientes acromegálicos, lo que ha llevado a realizar un estricto escrutinio dichos padecimientos.

Objetivo: Establecer la relación entre la frecuencia de pólipos y las concentraciones de GH e IGF-1 en pacientes con acromegalia al momento de su ingreso a la clínica de Acromegalia del HE CMN SXXI. Se describió las características clínicas, las concentraciones hormonales de los pacientes al momento de la colonoscopia y analizar el reporte histopatológico de las lesiones sospechosas; además de describir la prevalencia de los pólipos en los pacientes con acromegalia.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, mediante un muestreo no probabilísticos de casos consecutivos.

Análisis estadístico: Se utilizó para el análisis de los datos, estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión, acorde a la distribución de cada una de las variables. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para establecer la distribución de las variables. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas de distribución paramétrica se describieron como media \pm DE, para las variables cuantitativas de distribución no paramétricas se utilizaron medianas y rangos intercuartílicos.. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para comparación de las variables cuantitativas y prueba χ^2 para la comparación de proporciones. Se estableció el área bajo la curva con curvas de ROC para definir el punto de corte de las variables asociadas con la presencia de pólipos. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística que incluyó las variables asociadas a la presencia de pólipos con significancia estadística en el análisis bivariado, para determinar la magnitud de la asociación (odds ratio). Un valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó paquete estadístico SPSS vs 21 y STATA vs 11.2.

Resultados: La prevalencia de pólipos colónicos fue del 28% (53/190), con un promedio de edad de 49 años. El valor de IGF-1 por el valor del límite superior normal (ULN) al diagnóstico fue mayor en el grupo de pacientes con pólipos 2.8 vs 2.2, mientras que la hormona del crecimiento (GH) al diagnóstico fue 10.4 vs 12.15 ng/ml. La mayor parte de los pólipos fueron hiperplásicos (32.07%), seguido de adenomas tubulares (28.3%); solamente en 1 de ellos se documentó la presencia de carcinoma de colon (1.8%). En el análisis multivariado se encontró que los principales factores de riesgo asociados a la presencia de pólipos en pacientes acromegálicos fue la edad con un OR 1.03 (IC 95%:1.001 – 1.074, p 0.04) y IGF-1 por ULN de 2.3 al diagnóstico OR 3.2 (IC 95%:1.48 – 7.14, p 0.003).

Conclusiones: Los pacientes con acromegalia son susceptibles para la presencia de pólipos colónicos. La asociación de IGF-1 por ULN mayor a 2.3 se puede considerar como factor de riesgo para la presencia pólipos colónicos. UN nivel de IGF-1 por ULN mayor a 2.3, sugeriría la realización de colonoscopia en estos pacientes al diagnóstico.

Introducción

La acromegalia es una enfermedad infrecuente atribuible al exceso endógeno de GH e IGF-1, el cual a su vez resulta en más del 98% de los casos de un tumor epitelial benigno de los somatotropos hipofisarios, se asocia con una considerable mortalidad y reducción de la expectativa de vida, y este incremento de la mortalidad se debe mayoritariamente a enfermedad cardiovascular, y puede reducirse cuando las concentraciones de GH e IGF-1 disminuyen con el tratamiento.^{1,3}

Los síntomas de la acromegalia incluyen el crecimiento desmedido de manos, pies, nariz, arcos supraciliares y maxilar inferior. En cerca del 30% se asocia a hipertensión arterial y aproximadamente el 50% de los pacientes tiene alguna anomalía en el metabolismo de la glucosa. La enfermedad es insidiosa y muchas veces sus manifestaciones se atribuyen al envejecimiento e incluso a depresión, y así el diagnóstico puede retrasarse hasta 10 años.

En México hasta el momento se han registrado 1328 pacientes, lo cual arroja una prevalencia general de 13 casos/millón de habitantes. Los estados con mayor registro de pacientes fueron el Distrito Federal (980 casos, 49 casos por millón), Nuevo León (100 pacientes, 25 casos por millón), Jalisco (83 casos, 12 casos por millón), Veracruz (52 casos, 7.2 casos por millón) y Puebla (47 casos, 9.4 casos por millón). Al diagnóstico la edad media es de 41.6 ± 12 años, y la proporción de mujeres fue del 60% y hombres del 40%.¹

A través de los años, estudios epidemiológicos han provisto evidencia altamente debatida de que la acromegalia puede incrementar el riesgo de neoplasia, y que las neoplasias constituyen la 3era causa de muerte en esta patología. La relación recientemente identificada entre el sistema IGF y neoplasias en humanos, ha persuadido a muchos investigadores que las neoplasias de la acromegalia podrían constituir un modelo informativo, para legitimizar esta conexión. El primer estudio que exploró el riesgo de cáncer en acromegalia, fue realizado en 1956 por Mustacci y Shimkin en 223 pacientes referidos a 16 instituciones con un total de 2981.5 años/persona en riesgo; éstos autores encontraron 5 pacientes con cáncer entre 128 hombres, 3 de los cuales desarrollaron cáncer de pulmón, y 8 neoplasias entre 95 mujeres, 2 de las cuales tuvieron cáncer de mama y 2 adenocarcinoma endometrial; no se reportó ningún caso de cáncer de colon.

Comparando las tasas de incidencia reportadas en áreas metropolitanas de Norteamérica, ellos encontraron un incremento no significativo en el índice estandarizado de incidencia de 1.3 en el grupo, información publicada posteriormente por otros grupos incrementaron la fortaleza del argumento de que la acromegalia podría incrementar tanto el riesgo de cáncer como la mortalidad asociada al mismo.⁵

La asociación entre la acromegalia y el cáncer colorrectal ha sido la más extensamente investigada y la evidencia que indica un incremento del riesgo de cáncer de colon en pacientes con acromegalia es de mayor fortaleza que para

cualquier otro tumor, a pesar de que la información existente no es del todo consistente.³

En 1982, Klein et al., estudiaron un grupo de 44 acromegálicos, para explorar la posible asociación entre el cáncer de colon y los acrocordones, una asociación previamente notificada en la población normal. Ellos reportaron 4 casos de Adenocarcinoma de colon entre 26 pacientes acromegálicos evaluados en forma retrospectiva, con 17 pacientes libres de cáncer estudiados en forma consecutiva mediante colonoscopia. A pesar de que los índices observados no se compararon con aquellos obtenidos, en una población de control, dichos autores especularon que la acromegalia, incrementa en forma remarcable el riesgo de tumores de colon.

Por otro lado, estudios de mortalidad han demostrado que del 15-24% de las muertes en pacientes con acromegalia se encuentran relacionadas con complicaciones asociadas al cáncer. En el estudio de Wright et al., que estudió a 194 pacientes que vivían en la región de Newcastle 18% de todas las muertes fueron secundarias a cáncer, de los cuales el 70% de los casos se trató de cáncer de pulmón e intestino, mientras que ninguna muerte fue atribuible a cáncer de mama, a pesar de un incremento significativo en la mortalidad asociada a cáncer en mujeres mayores de 65 años. Sin embargo en el estudio de Orme et al., el estudio más largo de cohorte de pacientes con acromegalia (83 muertes vs 72 esperadas), no se encontró ningún incremento significativo de la mortalidad asociada a cáncer.⁵

Los tumores del tracto digestivo constituyen la causa más frecuente de malignidad reportada en pacientes con acromegalia. Estudios experimentales han demostrado, que tanto líneas celulares colorrectales normales como tumorales expresan grandes cantidades del receptor de IGF-1, y que el IGF-1 induce la proliferación y actividad antiapoptótica en líneas celulares de cáncer colorrectal. El rol de las concentraciones séricas de IGF-1 en estimular el crecimiento tumoral y las metástasis, ha sido confirmado en ratones portadores de deficiencia hepática de IGF-1, en los cuales se incrementó en forma significativa tanto el crecimiento como la diseminación metastásica de adenocarcinomas transplantados en la superficie del ciego, posterior a un tratamiento de 6 semanas con IGF-1 intraperitoneal. En pacientes con acromegalia, la longitud del colon y del sigmoides en general es mayor que en los controles y las células epiteliales de las criptas sigmoideas presentan un patrón potenciado de proliferación el cual se encuentra positivamente relacionado con los niveles circulantes de IGF-1, por lo tanto puede especularse que el exceso de GH/IGF.1 en pacientes con acromegalia incrementa la proliferación celular epitelial y disminuye la tasa de apoptosis, lo cual puede entonces predisponer a un incremento en la acumulación de defectos genéticos que llevan a cáncer de colon.

La primera evidencia que relaciona el sistema GH/IGF-1 con el cáncer se origina de estudios experimentales in vitro e in vivo. Moon et al., reconocieron en 1950 que el tratamiento crónico con dosis altas de extractos de GH causaron el desarrollo de tumores en pulmón, suprarrenales, ovarios y mama en ratas. El rol

de la hormona del crecimiento en la tumorigénesis en animales recibió mayor confirmación mediante estudios en los cuales ratones transgénicos que expresaban la GH humana desarrollaron tumores mamarios, mientras que la expresión transgénica de GH bovina no pareció ser carcinogénica. Posteriormente se encontró que la GH estimula la proliferación in vitro de diferentes líneas celulares de cáncer, incluyendo linfocitos humanos leucémicos. Existe evidencia de la síntesis de GH en otros órganos, incluyendo el hipotálamo lateral, linfocitos, timocitos, neutrófilos, placenta y células mamarias normales y neoplásicas, lo que sugiere que la GH puede tener efectos paracrinós/autocrinós independientes o adicionales a los efectos endocrinós mediados por IGF-1. Todos los efectos de la GH autocrina son mediados por el receptor de GH, cuyos mecanismos de traducción de la señal estimulan diversos genes involucrados en la tumorigénesis, como la expresión del RNAm de c-myc en hígado y riñón, por su parte el sistema IGF modula el proceso tumorigénico en diferentes niveles, la mayor parte de los tumores humanos se desarrollan por un proceso de múltiples pasos, en los cuales las células adquieren ventajas en el crecimiento a través de daño genético, involucrando la acumulación de mutaciones. Las mutaciones génicas usualmente se previenen por mecanismos de defensa que incluyen la apoptosis, pero algunos factores de supervivencia como el IGF-1 pueden contrarrestar estas señales internas. Una vez que las células quiescentes se vuelven competentes, al estimulación con IGF-1 por sí misma es suficiente para completar el ciclo celular, promover la proliferación celular e inhibir la apoptosis, tanto en células normales como neoplásicas. El involucro del IGF-1 y su receptor en la proliferación de células cancerosas ha sido demostrada en experimentos, donde organismos knot

out para IGF-1 R fueron capaces de disminuir la proliferación celular e incrementar la apoptosis. Además el sistema IGF-1 y su receptor parecen influenciar la progresión del cáncer al promover la adhesión y migración celular, al igual que promueven la angiogénesis intratumoral y en sus áreas circundantes. Por otro lado la activación de genes supresores de tumor como p-53, BRCA-1 o WT-1 resulta en la reducción de la transcripción del receptor de IGF-1 y por lo tanto de la proliferación celular.

IGF-1 tiene efectos sobre las etapas claves en el desarrollo del cáncer y su comportamiento: proliferación celular y apoptosis, angiogénesis y metástasis, y recientemente el desarrollo de resistencia a agentes quimioterapéuticos. Es un potente agente proliferativo afectando a todo tipo celular, predominantemente es mediado por la vía de la cinasa de proteína mitogénica activada (MAP), en adición a su efecto proliferativo, el IGF-1 es un agente antiapoptótico, la mayoría de sus acciones son mediadas por la vía de la cinasa del 3 fosfato inositol. (13)

La segunda pista que relaciona el sistema GH/IGF-1 con el cáncer se origina de estudios clínicos realizados en población normal. Existe la hipótesis de que en humanos el patrón de secreción de IGF-1 e IGF-BP3 podrían predecir el riesgo de cáncer de por vida. Las concentraciones de IGF-1 son significativamente más altas en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, y en hombres con tumores de próstata en comparación con sus contrapartes sanas, por ejemplo en un estudio de 152 pacientes con cáncer de próstata de una población de casa

15,000 hombres a quienes se tomaron muestras sanguíneas durante un periodo de 7 años antes del diagnóstico, Chang et al., encontraron evidencia de un riesgo de cáncer 2.4 veces mayor en el caso de pacientes con concentraciones de IGF-1 en el cuartil superior de rango de normalidad.

Por último se ha demostrado que los antagonistas de GHRH, los antagonistas de GH y los análogos de somatostatina ejercen actividad antineoplásica al alterar el eje GH/IGF-1 hipofisiario o al inhibir la actividad autocrina/paracrina de GHRH, GH e IGFs. Estudios donde se realizó una hipofisectomía ablativa demostraron una reducción en la progresión de neoplasias de mama y próstata. Otros estudios han demostrado que los análogos de somatostatina son potentes supresores del crecimiento tumoral en modelos experimentales de neoplasias de páncreas, próstata, colon y recto, mama y pulmón con resultados desalentadores en los casos de cáncer de próstata, mama y pulmón.

Muchos estudios previos reportaron un ligero incremento de cáncer de colon (pero no cáncer rectal) en individuos con Diabetes Mellitus tipo 2, particularmente en hombres, pero estos estudios se encuentran limitados porque confiaron en la información obtenida de certificados de defunción, necropsias y comparaciones con controles externos. Se observó una asociación positiva entre la DM y el riesgo de cáncer de colon en un estudio de casos y controles realizado por La Beccia et al, el riesgo relativo de cáncer de colon en estos pacientes fue de 1.7 tras el ajuste por edad, género, lugar de residencia, grado escolar, IMC e

indicadores selectos de la dieta. Entre los estudios prospectivos el más grande hasta la fecha es el Cancer prevention study que comprendió trece años de seguimiento a 15,487 pacientes con Diabetes Mellitus y 850,946 sin DM. Se encontró un incremento de cáncer colorrectal en hombres (RR 1.30; 95 %IC 1.03-1.65) y una elevación no significativa en mujeres (RRR 1.16; 95% IC 0.87-1.53). Un estudio basado en información prospectiva de muestras séricas de 14,275 mujeres en Nueva York examinó la hipótesis de la insulina en el cáncer colorrectal; el análisis se basó en 102 mujeres con cáncer colorrectal y 200 controles. El riesgo de cáncer colorrectal aumentó los incrementos de concentraciones de péptido C. Por otro lado diversos estudios han examinado la relación entre el adenoma y cáncer colorrectal con la hipertrigliceridemia, el cual podía ser considerado como marcador de resistencia a la insulina. Un estudio japonés de casos y controles comparó el perfil de lípidos de 129 hombres y mujeres con cáncer colorrectal in situ con el 258 controles pareados, aún después del ajuste por edad, género, IMC, consumo de alcohol y de tabaco se encontró una fuerte asociación directa entre la concentración de triglicéridos y el riesgo de cáncer colorrectal in situ, comparado con individuos en el cuartil inferior (menos 70 mg/dl) el RR fue de 3% (95% IC, 1.4-6.4), para aquellos en el cuartil superior (más 150 mg/dl).

Estudios tanto prospectivos como retrospectivos apoyan una asociación entre la inactividad física y el riesgo de cáncer de colon en el Nurses Health Study las mujeres que se encontraban en el cuartil superior en cuanto a realización de

actividad física tenían la mitad del riesgo de desarrollar cáncer de colon en comparación con mujeres inactivas.⁸

Investigaciones “in vitro” demuestran que el ácido deoxiursocólico no conjugado del líquido biliar es capaz de estimular la proliferación celular y la transformación en cáncer del epitelio colónico. Se ha observado que los sujetos normales que cursan con concentraciones elevadas de este ácido en el líquido biliar, presentan un alto riesgo de desarrollar un cáncer de colon. Los acromegálicos habitualmente exhiben concentraciones altas de ácido deoxiursocólico en el líquido biliar liberado por el colédoco en el intestino. Además, el cólico y el pronunciado codo del colon sigmoideo de estos enfermos provoca enlentecimiento del tránsito intestinal, y el consiguiente aumento del tiempo de exposición del epitelio al ácido deoxiursocólico, ello aumenta la susceptibilidad para el desarrollo del cáncer de colon.⁶

En las últimas 2 décadas se ha obtenido una cantidad importante de evidencia de que la acromegalia estimula en forma especial el desarrollo de pólipos colónicos adenomatosos. Los adenomas de colon se consideran como lesiones glandulares displásicas que tienen una alta tasa de proliferación celular, núcleos grandes e hipercromáticos y mucina citoplasmática reducida, la arquitectura celular identifica adenomas tubulares, vellosos o tubulovellosos, siendo los tubulares y tubulovellosos los tipos predominantes que se encuentran en pacientes con acromegalia. La existencia de semejanzas entre los adenomas de colon y los carcinomas indican una conexión temporal entre estas lesiones; los

microcarcinomas son adenomatosos en origen; los adenomas y carcinomas comparten homología en cuanto a morfología, clonalidad, mutaciones genéticas y de lesiones cromosómicas; la poliposis adenomatosa familiar predispone al cáncer de colon y los adenomas pueden progresar a cáncer entre 10-30 años posteriores a su inicio. El primer estudio que demostró un incremento de la ocurrencia de pólipos colónicos premalignos en pacientes con acromegalia fue el de Klein et al., documentando una prevalencia de cerca del 30% de pólipos adenomatosos de colon, en un análisis prospectivo de 17 pacientes con acromegalia; en el análisis retrospectivo de este grupo de pacientes así como de los expedientes de otros 26 pacientes se encontró un total de 4 casos de cáncer de colon. Un número importante de reportes indican que aproximadamente el 24% de los pacientes acromegálicos que se someten a escrutinio por problemas colónicos tienen adenomas de colon, con tasas que fluctúan entre 9 y 38% entre los diferentes estudios, lo que refleja la disparidad en la selección de pacientes y/o controles así como la prevalencia de género, edad y un estudio colonoscópico adecuado.⁵

Terzolo et al., estudiaron 113 pacientes con acromegalia y compararon sus estudios de colonoscopia con aquellos de una población control, sometida a colonoscopia por hematoquezia. Los pacientes con acromegalia tuvieron una mayor prevalencia de adenomas de colon (38 vs 14%, $p < 0.001$, pólipos hiperplásicos 26 vs 10% $p < 0.001$ así como de adenomas múltiples 57 vs 29%).³

En un estudio realizado por Colao et al., se localizaron 2/3 de los adenomas en el colon proximal y en la mayor parte de la bibliografía existente el número de

pólipos no tiene ninguna relación con la duración de la acromegalia, ni con las concentraciones de GH/IGF-1. Basados en toda la información existente en este momento, la acromegalia incrementa el riesgo de desarrollar adenomas de colon después de los 50 años y que dichos adenomas comparten un gran número de características clínico-patológicas: 1) a pesar de que los pólipos adenomatosos pueden desarrollarse virtualmente en cualquier parte del colon, es predominante la afección del colon proximal en los pacientes con acromegalia; 2) el tamaño de los pólipos usualmente es mayor en los pacientes con acromegalia que en los controles de una población normal; 3) los adenomas de colon en pacientes con acromegalia ocurren con mayor frecuencia después de los 50 años, predominan en hombres, en pacientes con una evolución de la enfermedad mayor a 5 años, en aquellos con 3 o más acrocordones, así como en aquellos con historia familiar de pólipos colónicos; y 4) la actividad de la enfermedad, las concentraciones de GH e IGF-1 así como los años de exposición a concentraciones elevadas de GH e IGF-1 no predicen la aparición de adenomas de colon.

Otro tema de relevancia es la influencia de la edad y la actividad de la enfermedad en el riesgo de cáncer de colon, la mayor parte de los estudios prospectivos, han indicado que los carcinomas de colon, se desarrollan después de los 50 años, pero hasta 1/3 de los casos reportados de cáncer se diagnosticaron antes de dicha edad, como fue remarcado por Atkin el riesgo de cáncer de colon es más alto justo antes del diagnóstico de acromegalia, lo que sugiere que el riesgo pudiera incrementarse si la enfermedad no se trata. El hallazgo de un incremento de la mortalidad por cáncer de colon de 2.5 veces se

atribuyó en forma especulativa al hallazgo de valores más altos de GH post tratamiento en pacientes con cáncer, consistente con esta interpretación, la mortalidad por cáncer de colon se vio incrementada en 4 veces en pacientes con concentraciones de GH post tratamiento 2.5 y 9.9 mcg/litro y en casi 5 veces para concentraciones de GH superiores a 10 mcg/litro. Por otro lado, se encontró una tasa de recurrencia de 14% en pacientes que se analizaron entre 3 y 36 meses de la colonoscopia inicial, y se utilizó al IGF-1 como un marcador surrogado para predecir la recurrencia del tumor, con un incremento del riesgo para presentar un nuevo adenoma de 10.3 en el caso de existir concentraciones elevadas de IGF-1.

5

Otro tema sin resolver es la edad de inicio del tamizaje y por lo tanto los intervalos en los cuales los pacientes deben de ser sometidos a colonoscopia, comparados con controles los pacientes con acromegalia tienen riesgo incrementado de desarrollar pólipos adenomatosis y que éstos en la mayor parte de los casos sean sincrónicos y de mayor tamaño. Jenkins et al., consideran prudente el realizar una colonoscopia total a los 40 años y posteriormente cada 3 años en caso de encontrar adenoma/cáncer o concentraciones elevadas de IGF-1; si la primer colonoscopia es negativa el estudio debe de repetirse cada 5 años. Sin embargo Renehan et al., indicaron que los pacientes con acromegalia solamente tienen un riesgo moderado de desarrollar tumores de colon y por tanto deberían ser sometidos a tamizaje de acuerdo a los criterios aprobados para pacientes con síndromes de poliposis hereditaria (de muy alto riesgo), aquellos con historia familiar de cáncer de colon de riesgo alto) y la población normal; por lo tanto ellos

sugieren que la primer colonoscopia debe de realizarse alrededor de los 50 años. En caso de tener cáncer de colon, los pacientes deben ser examinados anualmente por los primeros 3 años después de la resección quirúrgica y posteriormente cada 3 años. También se sugiere realizar colonoscopia cada 3 años cuando la colonoscopia inicial se encontraron adenomas. Particularmente si estos son sincrónicos, mayores de 10 mm o si los pacientes demuestran una pobre respuesta o son resistentes a los tratamientos con la acromegalia.^{2,4}

La prevalencia de pólipos colorrectales en la población general es de aproximadamente 10% y algunas poblaciones con enfermedades específicas pueden mostrar una prevalencia más elevada. En nuestro país existe escasa información sobre la frecuencia de pólipos de colon diagnosticados por colonoscopia en pacientes con acromegalia, así como en su seguimiento y manejo. Cancino López et al., realizó un estudio de 32 pacientes con acromegalia, de los cuales 16 pacientes se encontraban activos, cuyo objetivo era determinar la prevalencia y tipo histopatológico de pólipos colorrectales en los pacientes sometidos a colonoscopia. Se detectaron pólipos en 9 de los 32 pacientes estudiados (28%). Se observó un promedio de edad en el grupo de pacientes con pólipos en comparación con el grupo de quienes no tuvieron pólipos (edad promedio 60 vs. 48 años, respectivamente). La proporción de hombres en el grupo con pólipos fue similar a la observada en el grupo sin pólipos (80% vs. 77%, respectivamente). Se encontraron 15 pólipos con un tamaño medio de 3.8 mm (rango 2 a 15 mm). En cinco pacientes se observó un pólipo; en tres enfermos se detectaron 2, y en un paciente se encontraron 4 pólipos. En relación con su

localización, 2 pólipos se encontraron en recto, 7 en sigmoides, 2 en colon transverso, 2 en colon ascendente y uno en ciego. A todos los pacientes se les realizó polipectomía transcolonoscópica, sin complicaciones. El análisis histopatológico de los 15 pólipos informó adenoma tubular en 5 (33.3%), adenoma vellosos en 2 (13.3%), pólipo hiperplásico en 6 (40%), pólipo inflamatorio en uno (6.6%), y un adenocarcinoma de localización en sigmoides (6.6%). La colonoscopia se completó hasta alcanzar el ciego en 30 pacientes (93.7%).⁷

Existen varias razones que podrían explicar el por qué los estudios epidemiológicos del riesgo de cáncer en pacientes con acromegalia han arrojado resultados discordantes. Primero todos los estudios son de naturaleza retrospectiva y muchos de los pacientes de las cohortes analizadas se enlistaron en los hace varias décadas cuando la expectativa de vida de los pacientes con acromegalia era mucho más corta que lo que es actualmente, debido a las mejorías actuales en el tratamiento. En dichos pacientes la mortalidad prematura debido a enfermedades cardiovasculares y/o metabólicas pudo haber prevenido el desarrollo de neoplasias, lo cual parece ser un fenómeno relacionado con la edad, es sólo hasta la última década que los pacientes con acromegalia alcanzan en forma regular la edad en la cual la incidencia de cáncer se incrementa en forma remarcable; por lo tanto las distintas causas de mortalidad podrían representar un factor confusor, lo que podría llevar a subestimar el riesgo de cáncer. Segundo el hecho de que la acromegalia sea una enfermedad rara vuelve difícil reunir cohortes lo suficientemente grandes para un análisis estadístico significativo. Por último dichos estudios epidemiológicos son poco homogéneos en lo concerniente

a las características demográficas de los pacientes y la metodología de recolección y análisis de la información.

Planteamiento del problema

El incremento en el riesgo de cáncer colorrectal puede asumirse indirectamente por la evidencia de un aumento en la prevalencia de pólipos adenomatosos en pacientes con acromegalia, que también presentan incremento de los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y GH comparado con población no acromegálica. Los mecanismos para el desarrollo de neoplasia colorrectal en acromegalia son poco claros, aunque es probable que éste sea multifactorial

La acromegalia es una enfermedad poco prevalente, sin embargo se asocia a una alta morbilidad, incluyendo complicaciones cardiovasculares, metabólicas y neoplasias, de las cuales una de las más estudiada es su asociación con cáncer colorrectal

De lo anterior resulta útil y relevante para la evaluación del médico conocer las características clínicas, bioquímicas, colonoscópicas y anatomopatológicas de los pacientes con acromegalia y presencia de pólipos colónicos, para establecer en forma temprana el pronóstico de los pacientes, tratamiento oportuno y disminuir la morbimortalidad.

Justificación

En nuestra UMAE Hospital Especialidades CMN Siglo XXI, en la Clínica de Acromegalia tenemos más de 500 pacientes con diagnóstico confirmado de Acromegalia, Los pacientes tienen un seguimiento endocrinológico y neuroquirúrgico integral, con seguimiento cada 3 meses en los pacientes activos, mientras que los pacientes inactivos tienen consulta de seguimiento por lo menos de manera anual. Con base en lo reportado en la literatura se les realiza una vigilancia estrecha desde el punto de vista cardiovascular y oncológico. Por tal motivo se les realizan estudios ecocardiograficos con regularidad así como colonoscopia al diagnóstico de la acromegalia.

En un análisis reciente de nuestra clínica se encontró que la mortalidad de los pacientes acromegálicos es igual a la de la población general y que la causa más frecuente de mortalidad es la presencia de cáncer. Por tal motivo se hace necesario realizar la colonoscopia en estos pacientes para buscar lesiones sospechosas de malignidad y evaluar la asociación con la actividad bioquímica.

Pregunta de investigación:

1. ¿Cuál es la prevalencia de pólipos colónicos en los pacientes con acromegalia del HE CMN SXXI?
2. ¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia y pólipos colónicos?
3. ¿Cuál es la asociación entre la presencia de pólipos colónicos y la actividad bioquímica de los pacientes con Acromegalia).

Objetivo General

- Describir las características clínicas, bioquímicas, colonoscópicas (presencia de pólipos) de los pacientes con Acromegalia y la asociación de pólipos con la actividad bioquímica de la enfermedad.

Objetivos específicos

- Conocer el tiempo de evolución de la enfermedad y el diagnóstico pólipos de colon.
- Conocer el tipo histopatológico más frecuente de pólipos de colon en pacientes con acromegalia.
- Conocer la edad al diagnóstico de pólipos colónicos en pacientes con Acromegalia.
- Conocer las concentraciones de GH e IGF-1 en pacientes con pólipos de colon y Acromegalia

PACIENTES Y METODOS

Tipo de estudio.

Estudio observacional, transversal, analítico

Población de 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 de estudio.

Octubre 2013 a Octubre 2014.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes Acromegalicos de ambos géneros, mayores de 18 años.
- Con colonoscopia al momento del diagnóstico de la enfermedad.
- Expediente clínico completo, bioquímico y radiológico completo.
- Con consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedente de cirugía colónica.

- Pacientes con diagnósticos de otras enfermedades colónicas no relacionadas, por ejemplo: Colitis ulcerativa crónica inespecífica, Enfermedad de Chron, poliposis familiar.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con datos incompletos durante su seguimiento o colonoscopia incompleta.
- Estudio colonoscópico sin reporte histopatológico.

Variables de estudio

Variable	Tipo	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Cuantitativa continua	Años	Tiempo que ha vivido una persona	Edad consignada en el expediente clínico al momento del diagnóstico
Género	Cualitativa, nominal dicotómica	Mujer/Hombre	Individuos de la misma especie que comparten	Género consignado en el expediente clínico

			características reproductivas comunes	
Variante histológica	Cualitativa dicotómica	No aplica	Tipo histopatológico de pólipo de colon reportado existente en expediente.	Estirpe histológica de pólipo de colon Tubular Velloso Tubulovelloso Carcinoma
Hormona del crecimiento	Cuantitativa continua	ng/ml	Hormona secretada en la adenohipósis que se encarga de regular la velocidad de crecimiento del individuo.	Hormona del crecimiento basal
IGF-1	Cuantitativa continua	ng/ml	Hormona similar en	IGF-1 normal para edad y

			<p>estructura molecular a la insulina. Papel importante en el crecimiento infantil y en el adulto continúa teniendo efectos anabolizantes.</p>	<p>género (Índice menor 1.2). IGF-1 elevado para edad y género (Índice mayor 1.2)</p>
--	--	--	--	---

Análisis estadístico

Se utilizó para el análisis de los datos, estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión, acorde a la distribución de cada una de las variables. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para establecer la distribución de las variables. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas de distribución paramétrica se describieron como media \pm DE, para las variables cuantitativas de distribución no paramétricas se utilizaron medianas y rangos intercuartílicos.. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para comparación de las variables cuantitativas y prueba χ^2 para la comparación de proporciones. Se estableció el área bajo la curva con curvas de ROC para definir el punto de corte de las variables asociadas con la

presencia de pólipos. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística que incluyó las variables asociadas a la presencia de pólipos con significancia estadística en el análisis bivariado, para determinar la magnitud de la asociación (odds ratio). Un valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó paquete estadístico SPSS vs 21 y STATA vs 11.2.

Descripción de la maniobra

Se revisaron los expedientes clínicos, así como hojas de seguimiento de los pacientes vigentes en la consulta de Clínica de Acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, México DF. Se verificó que el diagnóstico bioquímico se haya realizado en esta unidad y que se cuente con todos los valores correspondientes al diagnóstico. Se realizó una búsqueda intencionada del estudio colonoscópico y se recabaron los datos reportados en la hoja correspondiente para su posterior análisis. Se recabó además el reporte de patología de las lesiones encontradas y aquellos estudios no reportados se localizaran en el servicio de Patología del hospital para complementar el análisis de los datos.

RESULTADOS

De los 190 pacientes que tienen por lo menos una colonoscopia durante su seguimiento, se encontraron pólipos en 53 pacientes (28%), con colonoscopia. El promedio de edad fue mayor en los pacientes con presencia de pólipos que en pacientes sin pólipos durante su seguimiento (49 ± 11 años vs 43 ± 12 años respectivamente, $p = 0.004$). El 43% fueron hombres en el grupo de pacientes con pólipos comparado con un 33% de hombres en el grupo de no pólipos ($p = 0.17$).

La GH al diagnóstico fue de 10.4 ($5 - 25.1$) ng/ml en el grupo de pacientes con pólipos vs 12.15 ($5.8 - 25$) ng/ml en el grupo de pacientes sin pólipos ($p = 0.63$). La IGF-1 por ULN al diagnóstico fue mayor en el grupo de pacientes con pólipos 2.8 ($2.3 - 3.8$) vs 2.2 ($1.6 - 2.8$), $p = 0.0001$. El tamaño del tumor fue similar en ambos grupos, siendo la mayoría de ellos un microadenoma 33 (62%) pacientes en el grupo de pólipos vs 88 (65%) pacientes en el grupo de no pólipos, $p = 0.96$.

El retraso al diagnóstico en ambos grupos fue similar siendo la mediana de 5 años, $p = 0.86$. El tiempo de seguimiento y tratamiento de estos pacientes no difirió en ambos grupos 84 (60-132) vs 88 (60-132) meses, $p = 0.66$, en el grupo de pacientes con pólipos y grupo de pacientes sin pólipos respectivamente.

A la última visita a la Clínica de Acromegalia, el estado bioquímicos de los pacientes se encontraban con GH 0.79 ($0.36 - 1.5$) vs 0.95 ($0.47 - 1.8$) ng/ml, $p = 0.31$, mientras que la mediana IGF-1 por ULN fue de 1.3 ($0.9 - 1.6$) vs 1.2 ($0.7 - 1.5$), $p = 0.04$.

Tabla 1

	Pólipos	No pólipos	
Edad	49 ± 11 años	43 ± 12 años	p 0.004
Género (masculino)	23 (43%)	45 (33%)	p 0.17
Microadenoma	33 (62%)	88 (65%)	p 0.96
GH diagnóstico	10.4 (5 – 26.1)	12.15 (5.8-25)	p 0.63
Index diagnóstico	2.8 (2.3 – 3.8)	2.2 (1.6 – 2.8)	p 0.0001
Retraso diagnóstico (años)	5 (3 – 8)	5 (3 – 6.2)	p 0.86
Tiempo evolución (meses)	84 (60 – 132)	88 (60 – 132)	p 0.66
GH última visita	0.79 (0.36 – 1.5)	0.95 (0.47 – 1.8)	p 0.31
Index última visita	1.3 (0.9 – 1.6)	1.2 (0.7 – 1.5)	p 0.04

No se encontró asociación en cuanto a la presencia de actividad de la enfermedad (activos, inactivos, discordantes) y la presencia de pólipos, $p= 0.21$, en la última evaluación bioquímica de los pacientes. (Ver tabla 2)

Tabla 2

Actividad bioquímica	No pacientes	
Activos	18/54	33.33%
Discordantes IGF-1	9/27	33.33%
Discordantes GH	5/35	14.28%
Inactivos	21/73	28.77%

En cuanto a la histología de los pólipos, la mayoría de ellos fueron pólipos hiperplásicos (32.07%), seguido de adenomas tubulares (28.3%) y pólipos inflamatorios (24.5%). De los 53 pacientes con presencia de pólipos, solamente en uno de ellos se documentó la presencia de carcinoma de colon (1.8%); en éste el diagnóstico de cáncer de colon se realizó un año después del diagnóstico de Acromegalia, sin embargo el retraso en su diagnóstico fue de 10 años, requiriendo de un tratamiento multimodal (cirugía, radioterapia, análogo de somatostatina y agonista dopaminérgico) durante los 10 años de seguimiento permaneciendo activa bioquímicamente en su última evaluación. La paciente presenta descontrol de sus comorbilidades (Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus 2).

Tabla 3

Tipo histológico	Frecuencia
Desconocido	3/53 (5.6%)
Inflamatorio	13/53 (24.5%)
Hiperplásico	17/53 (32.07%)
Adenoma tubular	15/53 (28.3%)
Adenoma vellosa	3/53 (5.6%)
Adenoma tubulovelloso	1/53 (1.8%)
Carcinoma de colon	1/53 (1.8%)

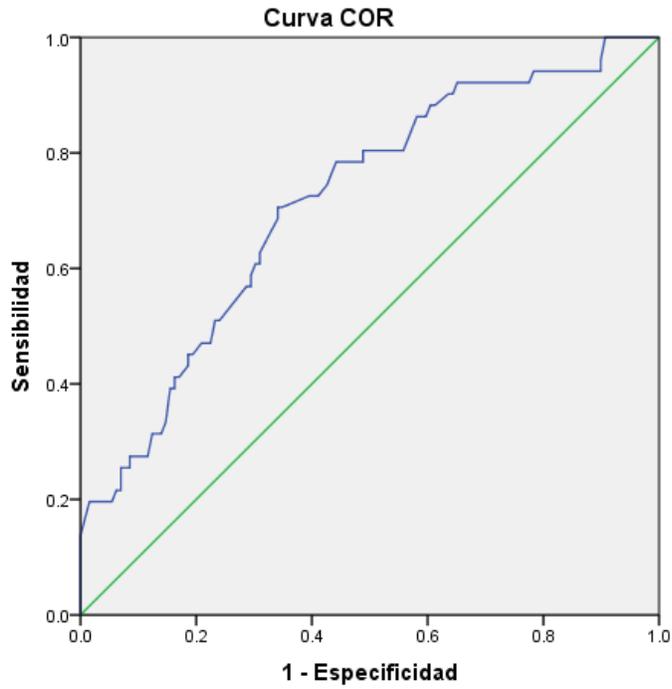
Se le realizó curva de ROC con un AUC de 0.71 de IFG-1 por arriba ULN, con IC 95% 0.63 – 0.79 Con una sensibilidad de 78% y especificidad de 56% para un IGF-1 por ULN de 2.3 para el diagnóstico de pólipos.

Figura 1

Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba: IGF index al diagnóstico

Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.715	.042	.000	.632	.797



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

2.2700	.784	.488
2.2950	.784	.481
2.3100	.784	.450
2.3250	.784	.442
2.3500	.765	.434
2.3850	.745	.426
2.4300	.725	.411
2.4700	.725	.403
2.4900	.725	.395

Se realizó un análisis multivariado con regresión logística, utilizando las principales variables asociadas a la presencia de pólipos, se encontró que los principales factores de riesgo para la presencia de pólipos en pacientes acromegálicos fueron la edad con un OR 1.03 (intervalo de confianza del 95% 1.001 – 1.07), y el tener un index al diagnóstico mayor de 2.3 OR 3.25 (intervalo de confianza del 95% 1.48 – 7.14).

Tabla 4

Logistic regression	Number of obs	=	182
	LR chi2(6)	=	23.54
	Prob > chi2	=	0.0006
Log likelihood = -95.22975	Pseudo R2	=	0.1100

POLIPOS	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
edaddx	1.037412	.0185455	2.05	0.040	1.001693	1.074405
genero1	.5812291	.2132842	-1.48	0.139	.2831365	1.193161
tamañoTumo~x	1.214372	.4925749	0.48	0.632	.548386	2.689162
retrasoendx	.9662779	.0420853	-0.79	0.431	.8872149	1.052386
GHbasalDx	1.003154	.0045423	0.70	0.487	.9942907	1.012096
indexdic2_3	3.256807	1.306012	2.94	0.003	1.484061	7.14714

Estudios	No pacientes	Edad	Adenoma	Pólipos	Cáncer
			tubular	hiperplásico	
Klein et al 1982	17	49	5 (29%)	3 (18%)	2 (12%)
Ezzat y Melmed 1991	23	47	8 (35%)	1 (4%)	0 (0)
Ladas et al 1994	54	47	5 (9%)	11 (20%)	0 (0)
Delhougne et al 1995	103	51	23 (22%)	25 (24%)	0 (0)
Jenkins et al 1997	155	63	40 (26%)	37 (24%)	10 (6.5%)
Renehan et al 2000	122	55	11 (9%)	18 (16%)	3 (2.6%)
Terzolo et al 2005	235		55 (23%)		35 (3.6%)
Vargas et al 2015	190	49	15 (7.8%)	17 (8.9%)	1 (0.52%)

DISCUSIÓN

Es este estudio demostramos que la prevalencia de pólipos de colon en nuestra población de pacientes acromegálicos (28%) es ligeramente mayor a la encontrada en otras series (23-24%), con un incremento en el riesgo de pólipos de colon comparado con la población general que tiene una prevalencia de 8-11% en personas mayores de 50 años. Sin embargo en nuestro grupo de pacientes el riesgo de presentar cáncer de colon es menor que lo reportado en otras series (4.3-4.5%), ya que en nuestra población de 190 pacientes, solamente encontramos 1 caso de carcinoma colorrectal (0.52%). (9)

Sin embargo en nuestro estudio se demostró que la edad es un factor de riesgo para la presencia de pólipos de colon, ya que a mayor edad existe un mayor riesgo de presentar dichas lesiones comparado con los pacientes que no presentaron pólipos en colonoscopia, algo no observado en estudios previos, donde se encontró que el riesgo de presentar pólipos de colon ocurre en pacientes más jóvenes con acromegalia que en la población general, la explicación a este resultado podría ser que la mortalidad en nuestros pacientes con acromegalia es similar al de la población general, por lo tanto con un aumento en la expectativa de vida, y mayor riesgo de presentar lesiones neoplásicas.

El primer paso en la formación del adenoma de colon es la hiperproliferación epitelial dentro de las criptas, que se ha demostrado que se encuentra incrementado en pacientes con acromegalia, y que éste cambio es proporcional a los niveles en suero de IGF-1. Se conoce que el IGF-1 tiene efectos

mitogénicos y antiapoptóticos, que sugiere que estos factores de crecimiento actúan como un promotor de tumor, más que un iniciador de carcinogénesis; por lo que se ha asociado un IGF-1 elevado con la presencia de pólipos de colon en pacientes acromegálicos, sin embargo no todos los estudios realizados han podido establecer esta asociación. En nuestro estudio se encontró que el tener un index elevado al diagnóstico aumenta el riesgo de presentar pólipos de colon, sin embargo en el análisis multivariado se encontró que el tener un index igual o mayor a 2.3 al momento del diagnóstico, aumenta el riesgo de presentar pólipos hasta en 3.2 veces más, comparado con pacientes con index menor a 2.3. (11, 12)

Diversos estudios señalan que los pólipos en pacientes acromegálicos suelen presentar una displasia moderada a severa, comparado con los hallazgos en la población general. Sin embargo la mayor proporción de los pólipos encontrados en nuestra población fueron hiperplásicos e inflamatorios (56.57%), con un bajo riesgo de que estas lesiones puedan presentar displasia a lo largo del tiempo. La mayoría de estudios realizados, reportan que la principal tipo de pólipo encontrado en colonoscopias de pacientes acromegálicos es el adenoma tubular, seguido del pólipo hiperplásicos, siendo el mayor de éstos el estudio de Jenkins et al con 155 pacientes (26% adenomas tubulares y 24% pólipos hiperplásicos), mientras que en nuestra población el comportamiento fue diferente, la principal lesión encontrada fue el pólipo hiperplásico en un 32.07%, y el adenoma tubular en un 28.3%, lo cual también reporta un prevalencia mayor que el resto de los estudios previos. (10)

Pacientes con acromegalia deben de ser considerados como un grupo de riesgo para la presencia de pólipos de colon, por lo que se debe de realizar una colonoscopia como parte de su estudio, sin embargo la frecuencia de la misma aún no está determinada. Una de las principales limitantes para el tamizaje de estos pacientes, con una colonoscopia adecuada, es debido a que la longitud del colon es mayor, principalmente el sigmoides, así como su circunferencia comparado con la población general, con un tránsito mayor que en sujetos control, por lo tanto la preparación en muchos casos puede resultar inadecuada. (9)

La asociación de IGF-1 elevado con la presencia de pólipos de colon, nos debe de indicar que debemos de tener un tratamiento más agresivo, para el control de la enfermedad, en especial aquellos pacientes con index mayor a 2.3 según lo encontrado en nuestra población.

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

Prevalencia de pólipos colónicos en pacientes con acromegalia activa atendidos en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS.

Registrado ante el Comité Nacional Científico de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social

Estoy en conocimiento de cuáles son los objetivos y procedimientos del estudio ya que la Dra Vanessa Elizabeth Valle Torres me los ha informado en forma completa y clara. También me han descrito cuáles son los riesgos y beneficios derivados de mi participación en el estudio. En forma especial se me ha reiterado que los estudios necesarios para la investigación serán gratuitos y que en caso de que yo no aceptara participar podré continuar mi atención médica en el Instituto sin ningún perjuicio.

Tuve la oportunidad de formular las preguntas relacionadas con todos los aspectos del estudio, y ellas quedaron resueltas a mi satisfacción. He recibido una original de la hoja informativa, y sé que si posteriormente surgieran nuevas dudas o inquietudes podré dirigirme al Dra. Guadalupe Vargas Ortega investigador principal comunicándome a las extensiones 21551 o 21525 del conmutador 56 27 69 00.

Entiendo que los datos que se obtengan en la investigación serán confidenciales y que mi identidad no será revelada. Sin embargo, dichos datos podrán ser de mi conocimiento y revisados por otros individuos involucrados en mi atención, o por otras autoridades institucionales. Acepto que no procuraré limitar el uso al cual se destinan los resultados del estudio, incluyendo el de publicaciones científicas.

Firma del paciente

Nombre, firma y matrícula del investigador responsable:

Nombre y firma del testigo 1 _____

Nombre y firma del testigo 2 _____

ANEXO II: 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: _____

Cardiopatía isquémica si no _____
 Cáncer de mama si no _____
 Cáncer de tiroides: si no _____
 Neoplasia endócrina múltiple: si no _____
 Otros tipos de cáncer si no _____

Antecedentes personales de importancia:

DM2: si no _____
 HAS: si no _____
 Osteoporosis si no _____
 Dislipidemia si no _____
 Sobrepeso/obesidad si no _____
 Menarca _____ IVSA _____

Cardiopatía isquémica si no _____
 Cáncer de mama si no _____
 Cáncer de tiroides: si no _____
 Neoplasia endócrina múltiple: si no _____
 Otros tipos de cáncer si no _____

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

CLINICA Peso _____ Talla _____ TA _____ IMC _____

Pólipos colónicos si no _____

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	Al momento de la colonoscopia	Ultima cita en la clínica de acromegalia
Cefalea			
Galactorrea			
Amenorrea			
Disminución de la agudeza visual			
Disminución de la libido			
Disfunción eréctil (hombre)			
Glucosa			
Urea			
Creatinina			
Albúmina			
Hormona de crecimiento			
IGF-1			

TRATAMIENTO

MEDICAMENTO	NOMBRE	FECHA DE INICIO	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS
RADIOTERAPIA	Tipo	Fecha de inicio	Sesiones	Efectos adversos
CIRUGÍA	Tipo de cirugía	Fecha de cirugía	Complicaciones	Histopatológico

REPORTE HISTOPATOLÓGICO:

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.

Bibliografía

- 1.- Karina Acevedo et al., Primer reporte del registro nacional de acromegalia: Programa Epiacro. Revista de Endocrinología y Nutrición, 18;4 (Octubre-Diciembre 2010):176-180
- 2.- D. Dworakowska et al., Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15 year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. European Journal of Endocrinology (2010);163:21-28
- 3.- Terzolo et al., Colonoscopic screening and follow up in Acromegaly: Amulticenter study in Italy. J Clin Endocrinol Metabol, January 2005,90(1):84-90
- 4.- Andrew G. Renehan et al., The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. J Clin Endocrinol Metabol 2000;85(9):3417-3424
- 5.- Annamaria Colao et al., Systemic Complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. Endocrine Reviews 2004;25(1):102-105
- 6.- Fiszlejder León. Neoplasias en la acromegalia. Incidencia del cáncer de colon. Revista argentina de Endocrinología y Metabolismo 2013;50(3):199-204
- 7.- Cancino López JA et al., Pólipos colónicos y acromegalia. Prevalencia y detección por colonoscopia. Rev Gastroenterol Mex, 2009;74(2):83-87
- 8.- Giovannucci Edward. Insuli, Insulin like Growth factors and clon cancer: a review of the evidence. J Nutr 2001;131:3109S-3120S.
- 9.- S Loeper, S Ezzat. Acromegaly: Re-thinking the cáncer risk. Rev Endocr Metab Disord (2008):41-58

10.- P. Jenkins. Acromegaly and Cancer. Horm Res 2004;62:108-115

11.- M Pollak. Insulin-like growth factor physiology and cancer risk. European Journal of Cancer 36 (2000):1224-1228

12.- P. Jenkins. Cancer associated with Acromegaly. Neuroendocrinology 2006;83:218-223

13.- Jenkins, Mukherjee and Shalet. Does growth hormone cause cancer? Clin Endocr (2006) 64:115-121