



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“CORRELACION ENTRE MARCADORES DE  
INFLAMACIÓN Y LA ACTIVIDAD BIOQUÍMICA DE  
LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON  
ACROMEGALIA”**

T E S I S

QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL  
TITULO DE POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:

**ENDOCRINOLOGÍA**

P R E S E N T A

DR. RODOLFO GUARDADO MENDOZA

TUTOR PRINCIPAL

DR. MOISES MERCADO ATRI



MEXICO, D.F. AGOSTO DE 2007.



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Rodolfo Guardado Mendoza

FECHA: 28/08/08

FIRMA: 

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA**

**"CORRELACION ENTRE MARCADORES DE INFLAMACION Y LA ACTIVIDAD  
BIOQUIMICA DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ACROMEGALIA"**

**Autor:**

**Rodolfo Guardado Mendoza**

Residente de 4o. Año de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Moisés Mercado Atri**

Jefe de Servicio de Endocrinología. Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

**ASESORES**

**Dr. Ernesto Sosa Eroza**

Endocrinólogo, Maestro en Ciencias, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Dr. Mario A. Molina Ayala**

Endocrinólogo, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Dra. Sonia Gabriela Cheng Oviedo**

Endocrinóloga, Estudiante de Doctorado. Servicio de Endocrinología, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

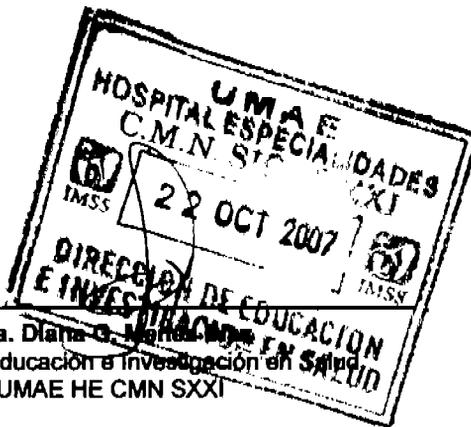
**Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros**

Endocrinóloga, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

*M.A.*

---

**Dr. Molaés Mercado Atri**  
Jefe del Servicio de Endocrinología. Hospital De Especialidades, Centro  
Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.



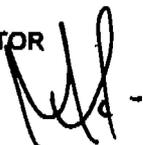
---

Dra. Diana G. Martínez  
Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE HE CMN SXXI

**"CORRELACION ENTRE MARCADORES DE INFLAMACION Y LA ACTIVIDAD BIOQUIMICA DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ACROMEGALIA"**

**Número de registro: PTR-16-2007**

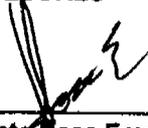
**TUTOR**



**DR. MOISES MERCADO ATRI**

**Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.**

**ASESORES**



**Dr. Ernesto Sosa Eroza**

**Endocrinólogo, Maestro en Ciencias, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.**



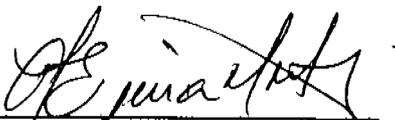
**Dr. Mario A. Molina Ayala**

**Endocrinólogo, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.**



**Dra. Sonia Gabriela Cheng Oviedo**

**Endocrinóloga, Estudiante de Doctorado, Servicio de Endocrinología, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social**



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

**Endocrinóloga, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.**

## **DEDICATORIAS**

**A mis padres que me dieron la oportunidad de vivir, que con su ejemplo me han dado el mas grande regalo, y que con su nobleza y entrega me han necno valorar todas las cosas y hasta los mas simples momentos.**

**A Dios por ayudarme a hacer lo que me gusta, por darme fe en momentos difíciles y a levantarme cuando parece imposible.**

**A Lilla, el amor de mi vida, Inmensa e Inagotable fuente de motivación e Inspiración para vivir.**

**A mis maestros, Moisés Mercado, Ana Laura Espinosa, Irma Hernández, Victoria Mendoza, Sonia Cheng, Ernesto Sosa, Mario Molina, Alex Hernández, Baldomero González, que con su gran valor como personas me cobijaron como una familia cuando estuve lejos de mi hogar, y con su experiencia y conocimiento, sobre medicina y sobre la vida misma, me hicieron aprender que el saber, el vivir y el cuestionar van de la mano, y no existe ese punto final, excepto dentro de ti mismo.**

**A mis amigos y amigas de la residencia, todos ellos grandes personas.**

**A mis pacientes, a cada uno de ellos, que me dieron la oportunidad de aprender y estimular el apetito por el conocimiento cada día, y que confiaron en mí para preservar algo tan preciado como es su salud.**

## CONTENIDO

	Pág.
<b>RESUMEN.....</b>	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES: ACROMEGALIA</b>	
<b>1) DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>7</b>
<b>2) DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y BIOQUÍMICO.....</b>	<b>7</b>
<b>3) TRATAMIENTO</b>	
- <b>NO FARMACOLÓGICO.....</b>	<b>8</b>
- <b>FARMACOLÓGICO</b>	
- <b>AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.....</b>	<b>8</b>
- <b>LIGANDOS DEL RECEPTOR DE SOMATOSTATINA.....</b>	<b>9</b>
- <b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH.....</b>	<b>9</b>
- <b>RADIOTERAPIA.....</b>	<b>10</b>
<b>4) COMPLICACIONES</b>	
- <b>METABÓLICAS.....</b>	<b>10</b>
- <b>CARDIOVASCULARES.....</b>	<b>11</b>
- <b>ATEROSCLEROSIS Y ENDOTELIO.....</b>	<b>12</b>
- <b>INFLAMACION: FIBRINOGENO Y ENFERMEDAD VASCULAR.....</b>	<b>13</b>
<b>5) PRONÓSTICO Y MARCADORES DE MORTALIDAD.....</b>	<b>15</b>
<b>6) OTROS TRATAMIENTOS</b>	
- <b>ESTATINAS.....</b>	<b>15</b>
- <b>ACIDO ACETILSALICÍLICO.....</b>	<b>15</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
- <b>DISEÑO.....</b>	<b>18</b>
- <b>TAMAÑO DE MUESTRA.....</b>	<b>18</b>
- <b>POBLACIÓN DE TRABAJO.....</b>	<b>18</b>
- <b>UNIVERSO DE ESTUDIO.....</b>	<b>18</b>
- <b>CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>19</b>
- <b>VARIABLES.....</b>	<b>19</b>
<b>PROCEDIMIENTO GENERAL.....</b>	<b>22</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>24</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>24</b>
<b>OBTENCIÓN DE RECURSOS.....</b>	<b>24</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>25</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>35</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>36</b>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** Los pacientes con acromegalia presentan un riesgo cardiovascular elevado en comparación a la población general, debido a las comorbilidades que el exceso de hormona de crecimiento ocasiona, siendo la principal causa de muerte los problemas cardiovasculares, debido a la mayor frecuencia de entidades cardiometabólicas que estos pacientes presentan. Hay una asociación bien establecida entre enfermedad cardiovascular e inflamación, sin embargo, a pesar de que la principal causa de muerte en el paciente con acromegalia son eventos cardiovasculares, no está bien estudiado el papel que la inflamación juega en estos pacientes.

**OBJETIVO:** Evaluar la correlación entre marcadores de inflamación, específicamente fibrinógeno, con la actividad de la enfermedad en pacientes con acromegalia, y, establecer su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, componentes del síndrome metabólico y niveles de hormona de crecimiento (GH), así como de factor similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio transversal analítico con análisis de correlación en 92 pacientes con acromegalia que fueron estratificados, con criterios previamente establecidos, en 4 grupos de acuerdo a la actividad de la enfermedad en curados, enfermedad activa por elevación únicamente de GH, enfermedad activa por elevación de IGF-1, y no curados o activos con elevación de ambas. Se realizaron mediciones de los componentes del síndrome metabólico, fibrinógeno, así como mediciones antropométricas y epidemiológicas. Las comparaciones entre grupos fueron hechas con ANOVA y chi cuadrada, y la correlación mediante el coeficiente de correlación de Pearson y Spearman.

**RESULTADOS:** De los 92 pacientes, 17 se encontraban curados, 22 con enfermedad activa por elevación de los niveles de GH, 7 activos por elevación de IGF-1, y 46 no curados y con elevación de ambos. Los niveles de fibrinógeno fueron diferentes entre los 4 grupos, con elevación progresiva a mayor actividad de la enfermedad ( $p < 0.005$ ). La frecuencia de síndrome metabólico y de alteraciones en el metabolismo de la glucosa fueron mayores en los grupos con enfermedad activa, aunque sin alcanzar significancia estadística. Existió correlación leve de los valores de fibrinógeno con actividad de la enfermedad ( $r = 0.309$ ,  $p = 0.004$ ) que al estratificar por género esta persistió e incluso aumento en hombres ( $r = 0.414$ ,  $p = 0.025$ ), pero disminuyó en mujeres; con la presión arterial sistólica ( $r = 0.241$ ,  $p = 0.039$ ) que persistió después de la estratificación solo en mujeres ( $r = 0.293$ ,  $p = 0.041$ ); y con el IGF-1 index ( $r = 0.286$ ,  $p = 0.008$ ). Al hacer el análisis intragrupo, observamos variaciones en los niveles de fibrinógeno dentro de un mismo grupo de actividad de la enfermedad, que estaba en relación a las intervenciones terapéuticas a las que se había expuesto el paciente, indicando la severidad de la enfermedad, y que se relaciona con los niveles de GH.

**CONCLUSIÓN:** Los pacientes acromegálicos con enfermedad activa presentan mayores niveles de fibrinógeno, con una leve correlación entre estas dos variables, y que esta en relación a la mayor frecuencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, y que

dentro de un mismo grupo de actividad de la enfermedad se encuentran mas incrementados en pacientes multitratados por persistente actividad de la enfermedad, guardando relación con la hipersomatotropinemia.

## I.- ACROMEGALIA

### DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.-

La acromegalia es una enfermedad rara de desarrollo lento e insidioso, dada por un exceso de hormona de crecimiento (GH) que a su vez estimula la producción hepática de Factor de Crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), ejerciendo algunos de sus efectos somáticos directamente, y otros mediados por IGF-1. La incidencia anual estimada es de 3 a 4 casos por millón de personas y la prevalencia actual estimada va desde 40 a 90 casos por un millón de personas. En un 95% de los casos el exceso de GH es por un adenoma de las células somatotropas hipofisarias, de los cuales un 80% son macroadenomas (>10mm), el resto pueden ser debido a secreción ectópica de GH, principalmente por tumores bronquiales y pancreáticos.

La mortalidad en pacientes con acromegalia es 2 a 4 veces mayor que la esperada para la población general. 60% de los pacientes con acromegalia mueren por enfermedad cardiovascular, 25% por enfermedad respiratoria y 15% por neoplasias. Los niveles elevados de GH, hipertensión arterial y la enfermedad cardíaca constituyen los mayores determinantes para mortalidad. La duración de los síntomas y otros factores como diabetes descontrolada, dislipidemia y cáncer influyen menos para esta mortalidad. Se ha visto que la normalización de los niveles de GH equipara la mortalidad a la de la población general.<sup>1,2</sup>

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y BIOQUÍMICO.-

Los datos clínicos clásicos en un paciente con acromegalia pueden dividirse en 2 tipos, aquellos que están dados por el exceso de GH *per sé*, y que incluyen: protrusión frontal, acrocrecimiento generalizado, engrosamiento de labios, macroglosia, prognatismo, aumento del espacio interdental, crecimiento de manos y pies con aumento variable en la talla de calzado; y aquellos dados por el efecto de masa del adenoma de hipófisis, como son: cefalea, defectos visuales y afección de nervios craneales.

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y bioquímicos, sin embargo, la enfermedad puede pasar largo tiempo no identificada, lo cual llega a retardar el diagnóstico hasta en 10 años. Durante más de 40 años, la medición de los niveles de GH nadir durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) han sido la prueba de oro para el diagnóstico bioquímico de acromegalia. Estos niveles de GH han ido cambiando a través de los años, principalmente por incremento en la sensibilidad de las técnicas para medir la GH, lo que ha permitido establecer puntos de corte más bajos. En esta prueba después de administrar al paciente 75g de glucosa vía oral, se realiza la medición de GH a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. Si los niveles de GH no son inferiores a 1ng/ml, en cualquier momento de la prueba, se considera positiva para Acromegalia.<sup>1</sup>

## **TRATAMIENTO.-**

El tratamiento óptimo deberá ser capaz de eliminar el tumor con resolución del efecto de masa, preservar la función hipofisiaria, prevenir la recurrencia, reestablecer la secreción normal de GH e IGF-1, mejorar los síntomas por el exceso de GH, y en lo posible, evitar la progresión del acrocrecimiento, osteoartritis, cardiomiopatía, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes mellitus y alteraciones en los lípidos, revirtiendo de esta manera la morbimortalidad aumentada que se observa en estos pacientes. Los tratamientos disponibles actualmente para lograr estos objetivos, incluyen: cirugía, radioterapia convencional, radiocirugía y supresión farmacológica de la secreción de GH con agonistas dopaminérgicos o ligandos del receptor de somatostatina (anteriormente conocidos como análogos de somatostatina), y otra opción recientemente investigada es el uso de antagonistas del receptor de GH.

Los criterios de curación (control) para evaluar la eficacia del tratamiento, son: niveles de GH medios <2.5ng/ml o GH nadir en la CTOG <1ng/ml, e incluso menores a 0.3ng/ml, junto con niveles de IGF-1 normales para edad y sexo, o lo que sería un IGF-1 index menor a 1.2.<sup>3 2</sup>

## **NO FARMACOLÓGICO**

La cirugía ha permanecido como el tratamiento de elección para los adenomas secretores de GH, reportándose tasas de remisión variables en diferentes centros, siendo esta mayor para los microadenomas que para los macroadenomas y tumores invasores. <sup>2</sup>

En 224 pacientes, la remisión ocurrió en 72% de los microadenomas, 50% de los macroadenomas y sólo en el 17% de los adenomas gigantes. <sup>4</sup> Otras series reportan tasas de curación del 42%. <sup>5</sup>

Dentro de las complicaciones posquirúrgicas se presentan hipopituitarismo en 19.4%, diabetes insípida en 17.8%, fístula de líquido cefalorraquídeo en 3.9%; otras complicaciones como lesión de la arteria carótida, lesión hipotalámica, pérdida de la visión y meningitis, ocurren en un 1-2%, con una mortalidad de 0.9%. <sup>6</sup>

En el análisis de 102 pacientes, se encontró una remisión inicial del 82% en microadenomas, 60% en macroadenomas, y 24% en adenomas invasores. Posteriormente, 59 pacientes fueron seguidos por un tiempo promedio de 13.4 años; de éstos, la remisión a un año fue de 59%, con una tasa de remisión final de 52%, todo esto después de una única cirugía. Se observó en este estudio que los pacientes que no lograron la curación, presentaron mayor mortalidad en comparación con los pacientes en remisión. <sup>7</sup>

## **FARMACOLÓGICO**

1) AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS: Los agonistas de dopamina han sido utilizados durante mucho tiempo para suprimir la secreción de GH en acromegalia. En personas sanas, estos agonistas incrementan la secreción de GH, pero en acromegalia, paradójicamente, disminuyen su secreción. La bromocriptina es el más ampliamente utilizado, suprime la secreción de GH en menos del 20% de pacientes con acromegalia. El tratamiento con pergolide reduce los niveles de IGF-1 a la normalidad en 20-30% de los pacientes y la cabergoline en 30-45%. Por otro lado, la quinagolide suprime las concentraciones de GH a menos de 2ng/ml en 44%, y normaliza IGF-1 en 35%. <sup>8</sup>

2) LIGANDOS DEL RECEPTOR DE SOMATOSTATINA: Conocidos como análogos de somatostatina, estos medicamentos son más eficaces que los agonistas de la dopamina. Estos pueden ser de acción corta (octreótide) o larga (octreótide LAR, Lanreotide). Son octapéptidos que inhiben la secreción hipofisiaria de GH uniéndose y activando un receptor de somatostatina, principalmente el tipo 2 y 5.

El octreótide de acción corta, se ha utilizado por más de 15 años; se administra subcutáneo tres veces al día, con una dosis diaria máxima de hasta 2000µg. En promedio, reduce los niveles de GH a 2.5ng/ml en 22-45% y normaliza las concentraciones de IGF-1 en 45% de los pacientes. Los efectos secundarios más comunes son alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, esteatorrea y diarrea), y al menos un 50% presenta cefalea, y un 20% litiasis biliar. <sup>8</sup>

El octreótide LAR en promedio se aplica cada mes ya que las concentraciones séricas terapéuticas después de su administración se mantienen durante un promedio de 34 días, y el efecto máximo sobre los niveles de GH e IGF-1 se observan después de la tercera inyección. El lanreotide se encuentra en dos presentaciones: lanreotide LA y lanreotide autogel; el lanreotide LA se aplica en promedio cada 10-14 días y el autogel cada 28 días. En promedio, disminuyen la secreción de GH en un 49-56% de los pacientes, normalizan IGF-1 EN 48-66%, y proporcionan mejoría importante de los síntomas. Generalmente son bien tolerados, aunque puede observarse una ligera elevación en la glucosa, seguida de una disminución en las concentraciones séricas de insulina después de 3 meses de tratamiento con octreótide LAR, la cual se normaliza posteriormente (a los 24 meses).

3) ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH: El primer antagonista del receptor de GH recombinante, es el Pegvisomant, que es una forma pegilada de un análogo de GH, que compite con la GH endógena por la unión con su receptor. Desarrollado mediante ingeniería genética, con sustitución de 8 aminoácidos en un sitio de unión al receptor, y una sustitución simple de aminoácido en un segundo sitio de unión previene la dimerización y los cambios conformacionales en el receptor. La pegilación de la molécula a través de la adición de polietilén glicol incrementa su vida media y reduce su inmunogenicidad. El producto final, es un compuesto con una vida media mayor a 72 horas, comparado con aproximadamente 30 minutos de la GH humana. No inhibe la producción de GH, pero se une al receptor a nivel periférico y bloquea la producción de IGF-1; debido a que el pegvisomant es detectado mediante ensayos convencionales para medir GH, puede ocasionar falsa elevación de GH, por lo que la eficacia del mismo debe ser evaluada monitorizando los niveles de IGF-1, no de GH.

En un estudio en 112 pacientes, con aplicación de 10, 15 ó 20mg, diariamente, durante 12 semanas, los niveles de IGF-1 se redujeron a la normalidad en mayor proporción de pacientes, en comparación con placebo. <sup>9</sup> A largo plazo se ha visto que los niveles de IGF-1 se normalizan en un 87-90% de los pacientes, con aplicación del medicamento durante 12 meses ó más. <sup>10</sup>

Un metaanálisis reciente incluyó 612 pacientes tratados con octreótide LAR de los cuales un 57% lograron criterios de curación de acuerdo al nivel de GH y 67% normalizaron los niveles de IGF-1, y 914 pacientes con lanreotide de los cuales 48% mostraron curación por GH y 47% normalizaron los niveles de IGF-1, lo cual muestra ligeramente mayor eficacia del octreótide LAR. <sup>11</sup>

## **RADIOTERAPIA**

La radioterapia está indicada sólo en aquellos pacientes que tienen contraindicaciones para la cirugía y que no han respondido al tratamiento farmacológico, o para aquellos que no se han controlado después del tratamiento quirúrgico y aún posterior al uso de ligandos del receptor de somatostatina. La radioterapia convencional tiene una tasa de remisión variable que va desde 5 a 78%, pero su efecto puede tardar años en observarse (incluso más de 10). Las complicaciones más frecuentes son hipopituitarismo, neuritis de los nervios craneales, defectos visuales, alteraciones cognitivas y mayor riesgo de tumores intracraneales - principalmente gliomas- y en algunos casos se ha observado necrosis de tejido cerebral. Por otro lado, la radiocirugía con Gamma Knife, que permite la aplicación de dosis precisas de radiación en un sitio específico mediante estereotaxia ha mostrado una eficacia entre 23-90%. Recientemente se publicó la experiencia de 10 años en 82 pacientes seguidos durante 49.5 meses con radiocirugía reportando una tasa de remisión de 17% en aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento quirúrgico, y 23% en pacientes postoperados y tratados con ligandos del receptor somatostatínérgico, todo esto después de un seguimiento mayor a 4 años, lo cual indica una remisión global del 40%.<sup>12</sup>

## **COMPLICACIONES.-**

### **METABÓLICAS**

La GH contrarresta los efectos de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos, modula la respuesta tisular a la insulina ocasionando resistencia a la misma, tiene un efecto lipolítico convirtiendo los triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol.

La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus se asocian frecuentemente con acromegalia. Los pacientes con acromegalia muestran tanto resistencia hepática como periférica a la insulina. La prevalencia de diabetes mellitus va desde 19 a 56% en diferentes series, y la de intolerancia a la glucosa de 16, 31 y 46%, reportada en varias series. Un estudio que incluyó 200 pacientes encontró glucemia de ayuno alterada en 13%, intolerancia a la glucosa en 25.5% y diabetes en 15.5%.

En cuanto a la presencia de diabetes mellitus, se han postulado 2 estadios: 1) un estadio hiperinsulinémico, caracterizado por una tolerancia a la glucosa normal o en el límite, con un pico de insulina mayor y más rápido después de una carga de glucosa, con un regreso retardado a la normalidad; 2) un estadio caracterizado por una respuesta retardada de la insulina a la glucosa en presencia de tolerancia normal a la glucosa o intolerancia ligera, lo cual es probablemente reversible después de un tratamiento adecuado. Una vez que se logra el control de la enfermedad, generalmente ocurre remisión de la diabetes y recuperación del patrón normal de secreción de insulina, aunque en forma retardada; sin embargo, en estudios controlados, los pacientes con normalización de los niveles de GH tienen aún incrementada la secreción de insulina sugiriendo un incremento persistente en la masa y actividad de la célula Beta pancreática o resistencia periférica a la insulina.

La incidencia de hipercolesterolemia en acromegalia, es similar a la de la población general, sin embargo, algunas cohortes pequeñas han reportado hiperlipidemia hasta en un 63%.

Las alteraciones en el perfil de lípidos son más evidentes en pacientes con anormalidades en el metabolismo de la glucosa, aunque la influencia genética, dietética y étnica, así como los aspectos geográficos, no pueden ser excluidos. 2

## **CARDIOVASCULARES**

En ausencia teórica de otra enfermedad cardíaca, la afección del corazón en Acromegalia se define como Cardiomiopatía acromegálica, y su hallazgo más común es la hipertrofia concéntrica biventricular. El índice de masa ventricular izquierdo es un 30% mayor en pacientes acromegálicos, comparado con sujetos controles. Esta cardiomiopatía se desarrolla en 3 fases: 1) En la fase temprana, principalmente en pacientes jóvenes o con corta duración de la enfermedad, hay hipertrofia cardíaca, taquicardia y aumento del volumen sistólico, lo cual condiciona un síndrome hiperkinético; 2) en la fase media, es más evidente la hipertrofia, aparecen signos de disfunción diastólica con insuficiencia sistólica durante el esfuerzo; 3) en la fase tardía, principalmente en pacientes con enfermedad no tratada o no controlada, se presenta disfunción sistólica en reposo e insuficiencia cardíaca con signos de cardiomiopatía dilatada.

En un estudio realizado en 200 pacientes acromegálicos a los cuales se les realizó ecocardiograma al momento del diagnóstico de la enfermedad, se encontró hipertrofia ventricular izquierda en 120, lo cual corresponde a un 60%. Este hallazgo se ha asociado con alteraciones funcionales.

La función hemodinámica de la perfusión coronaria no ha sido estudiada extensamente y no hay consenso general sobre la prevalencia de enfermedad coronaria en acromegalia, ésta ha sido reportada entre un 3 y 37% en diferentes series; estudios postmortem y de cateterización han mostrado un daño predominante de los vasos pequeños. Algunos estudios han encontrado enfermedad arterial coronaria mediante estudios de perfusión miocárdica en 20% de los casos. La coexistencia de factores de riesgo adicionales puede acelerar la progresión del daño y condicionar una cardiomiopatía disfuncional. La hipertensión arterial, arritmias y las complicaciones metabólicas, así como los factores de riesgo cardiovascular comunes como tabaquismo, antecedentes heredofamiliares, elevación de lipoproteína-a, homocisteína, fibrinógeno, y triglicéridos, han sido asociados con un incremento en la morbilidad cardiovascular.

Hasta un 30% de los pacientes presentan hipertensión arterial, siendo considerada como uno de los factores pronósticos negativos más relevantes para la morbilidad. El mecanismo por el que estos pacientes pueden desarrollar hipertensión es por el incremento del volumen plasmático; así mismo, se ha propuesto un incremento del índice y gasto cardíaco, junto con una disminución de las resistencias vasculares periféricas, sin embargo, el mecanismo preciso aún no está bien dilucidado.

Más de 40% de los pacientes pueden sufrir trastornos de la conducción, sin saber aún que tanto pueden revertirse estos trastornos cuando se logra el control de la enfermedad. La prevalencia global de alteraciones valvulares va de un 73 a 86%, comparada con la de pacientes controles.

Los efectos de GH e IGF-1 en el sistema cardiovascular pueden ser directos mediante un mecanismo endocrino, autocrino y paracrino, ya que los receptores para ambos se expresan en los cardiomiocitos y el mRNA del IGF-1 está presente en el epicardio y los vasos

coronarios de fetos humanos. Los efectos indirectos incluyen el incremento del riesgo cardiovascular y la hipertensión.

Un número consistente de investigaciones ha sugerido que la normalización de los niveles de GH e IGF-1 pueden detener, e incluso revertir la progresión de la enfermedad cardíaca. Esto ha sido confirmado por estudios epidemiológicos mostrando que el control de la enfermedad se asocia a una consistente reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, la recuperación de la hipertrofia ventricular izquierda parece depender no sólo del estricto control bioquímico de la enfermedad, sino también de la edad del paciente y la duración de la hipersecreción de GH e IGF-1 antes de la intervención terapéutica. Un estudio que incluyó 22 pacientes tratados y controlados con Octréotide LAR, observó reversión de la hipertrofia ventricular izquierda en 100% de los pacientes menores de 40 años, y sólo en 50% de aquellos mayores de 40 años. 2

## **ATEROSCLEROSIS Y ENDOTELIO**

El endotelio es una capa celular que cubre el lumen de todos los vasos sanguíneos, cuya función es la de una barrera protectora entre los tejidos y la circulación sanguínea, y permitir la difusión bidireccional selectiva de macromoléculas y gases entre los tejidos y la sangre. La localización estratégica del endotelio le permite sentir cambios en fuerzas hemodinámicas y señales sanguíneas y responder mediante la liberación de sustancias autocrinas y paracrinas. El óxido nítrico es la principal sustancia vasodilatadora y juega un papel importante en mantener el tono y la reactividad vascular. La inflamación crónica resulta en disfunción endotelial y facilita la interacción entre lipoproteínas modificadas, ocasionando así un proceso aterosclerótico temprano. La proteína C reactiva (PCR) tiene un efecto directo estimulando diversos procesos ateroscleróticos tempranos, como son la expresión de moléculas de adhesión, la producción de citocinas quimioatrayentes, modula la producción de factores vasoactivos derivados del endotelio, incluyendo la regulación a la baja la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa, y estimula la producción también del más potente vasoconstrictor derivado del endotelio, endotelina-1. La PCR facilita la apoptosis de células endoteliales y disminuye la angiogénesis. Más recientemente, se ha encontrado que también promueve la liberación del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) de las células endoteliales, y altera la supervivencia y diferenciación de células progenitoras endoteliales. <sup>13</sup>

En pacientes acromegálicos con un control adecuado de la enfermedad, la insulina, colesterol y fibrinógeno, permanecen aún ligeramente elevados. Esta elevación sostenida de insulina puede ser un factor que contribuya a mantener elevado el grosor medio de la íntima, ya que se sabe que existe una correlación positiva entre estas dos variables.

En pacientes acromegálicos normotensos, estudios de flujometría con Doppler han confirmado disfunción endotelial en la circulación cutánea de las manos. La capacidad de las células endoteliales vasculares para la vasodilatación cutánea es normal, pero la vasodilatación dependiente del endotelio está alterada, con elevación de la respuesta vasoconstrictora mediada por el sistema simpático.

La vasodilatación dependiente del endotelio, medida con ultrasonido de la arteria braquial, está alterada en pacientes con Acromegalia activa más de lo esperado de acuerdo a factores de riesgo clásicos, y en comparación con pacientes controlados bioquímicamente. Esto sugiere que el exceso de GH por sí mismo juega un rol importante en la disfunción

endotelial, y que los niveles elevados de GH/IGF-1 podrían tener un efecto negativo sobre la pared vascular, ya que los IGF son potentes mitógenos de las células musculares de los vasos sanguíneos, y la constante estimulación con IGF-1 favorece la proliferación de estas células vasculares en la íntima media de la aorta en ratas; además de que el tratamiento con IGF-1 incrementa la transcripción y expresión de moléculas de adhesión intercelular.<sup>14</sup>

## **INFLAMACION: FIBRINÓGENO Y ENFERMEDAD VASCULAR**

Otro de los factores de riesgo cardiovascular, no tradicional, que se ha estudiado en pacientes con enfermedad cardiovascular, o riesgo de la misma, y en menor grado en pacientes con acromegalia, es el fibrinógeno. El fibrinógeno es una glucoproteína de elevado peso molecular, responsable de la formación de fibrina por degradación, se sintetiza en el hígado y tiene una vida media de 100 hrs. Su nivel en plasma varía en la población general de 150 a 450mg/dl. Sin embargo, no es clara esta delimitación y crea cierta confusión como “valores normales”, ya que los valores superiores a 300mg/dl duplican el riesgo de un ataque cardiaco pues aumenta la viscosidad sanguínea lo cual favorece el aumento de la incidencia de eventos aterotrombóticos.

Debido a que un substancial número de eventos cardiovasculares no pueden ser explicados por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como tabaquismo, dislipidemia, antecedentes heredofamiliares de enfermedad coronaria, HAS, etc., se ha postulado que el fibrinógeno es un factor de riesgo cardiovascular independiente, como lo señala recientemente el Estudio Cardiovascular de Québec, en Canadá, con una cohorte de 2125 hombres de 47 – 76 años de edad, libres de enfermedad coronaria y con un seguimiento de 5 años, encontrando que los altos niveles de fibrinógeno se asocian más significativamente con eventos cardiovasculares futuros, con un riesgo relativo mayor que otros factores como Proteína C reactiva y lipoproteína (a), y asociado también con DM, presión arterial sistólica y colesterol.<sup>15</sup>

Las primeras comunicaciones acerca de la asociación entre fibrinógeno y enfermedad vascular datan de hace medio siglo. A partir de ese momento muchos investigadores coincidieron en este hallazgo. Al principio se plantearon dudas acerca de su valor como factor de riesgo independiente, dado que se asociaba frecuentemente con otros factores de riesgo coronario, pero últimamente se han realizado investigaciones que le otorgan valor pronóstico en función de la mayor tasa de complicaciones que se observa con su incremento. En seguimiento de individuos presuntamente sanos, los episodios coronarios agudos se presentaron en mayor proporción en quienes tenían niveles relativamente más elevados de fibrinógeno.

Aumenta con la edad alrededor de 10mg cada década, se encuentra también elevado en las personas con HAS, tabaquismo, dislipidemias, diabetes mellitus, menopausia, y también se incrementa en condiciones de estrés, frío e infecciones. Se encuentran menores niveles en los individuos que desarrollan mayor cantidad de actividad física. Algunos fármacos disminuyen los niveles de fibrinógeno, entre ellos los trombolíticos, antiagregantes plaquetarios como la ticlopidina, hipolipemiantes como los fibratos; los betabloqueantes y pentoxifilina. Sin embargo, no han podido demostrar que disminuir el fibrinógeno pueda, en forma independiente, reducir la frecuencia de eventos isquémicos vasculares. No hay pruebas

para pensar que sea un factor de riesgo modificable por lo cual debería ser considerado un predictor o, más precisamente, como indicador de riesgo, pudiendo usarse para identificar una población más susceptible al efecto deletéreo de los factores de riesgo mayores modificables.<sup>16</sup>

En un estudio en pacientes no diabéticos con enfermedad arterial coronaria documentada se encontraron niveles de fibrinógeno más elevados en aquellos que presentaron episodios de isquemia miocárdica silenciosa, detectada a través de monitoreo electrocardiográfico de 24 hrs.<sup>17</sup>

En población japonesa con niveles de fibrinógeno de 295mg/dl o más, se encontró un riesgo relativo para cardiopatía coronaria de 4.8 y para infarto al miocardio de 3.8, comparado con aquellos que tenían menos de 228mg/dl.<sup>18</sup>

En un estudio que se hizo en pacientes sin enfermedad cardiovascular, con por lo menos un factor de riesgo, se encontró que la presencia de placa aterosclerosa asintomática localizada en las arterias femoral, carótida o aorta, se correlaciona con los altos niveles plasmáticos de fibrinógeno.<sup>19</sup>

En 1997, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se llevó a cabo el primer estudio nacional sobre fibrinógeno y Cardiopatía isquémica que incluyó 40 pacientes con cardiopatía isquémica aguda (21 con infarto al miocardio y 19 con angina inestable) con un rango de edad de 35 a 69, y cuantificaron los niveles de fibrinógeno dentro de las 72 hrs de ocurrido el evento cardiovascular, comparándolos con 10 sujetos sanos. Los valores de fibrinógeno fueron: para el grupo de Infarto del miocardio  $605 \pm 174$ mg/dl, para el grupo de Angina inestable  $455 \pm 108$ mg/dl, para el grupo de sanos  $397 \pm 131$ mg/dl. Al comparar los grupos con cardiopatía isquémica en conjunto, con el grupo control, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en los valores de fibrinógeno plasmático.

Sin embargo, los autores mencionan que en virtud de no contar con niveles de fibrinógeno previos al infarto agudo del miocardio o a la angina inestable, es difícil establecer juicios acerca del comportamiento evolutivo del mismo.<sup>20</sup>

Esta asociación de fibrinógeno con los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales sugiere que la elevación del fibrinógeno puede ser el mecanismo por el cual ciertos factores de riesgo ejercen su efecto. Además de que la relación del fibrinógeno con la cardiopatía isquémica no necesariamente implica un mecanismo causa-efecto.

En 1999, encontraron que aquellos sujetos con niveles de fibrinógeno de 343mg/dl o más, tuvieron un incremento de riesgo de infarto al miocardio del doble que aquellos sujetos aparentemente sanos que tuvieron niveles menores de 343mg/dl, dando soporte a otros estudios prospectivos que mencionan al fibrinógeno como un fuerte e independiente predictor de cardiopatía isquémica.<sup>21</sup>

En acromegalia se han reportado niveles de fibrinógeno de 400mg/dl (310-610) en pacientes de reciente diagnóstico y por lo tanto con enfermedad activa, conjuntamente con niveles elevados de insulina y triglicéridos; y se observó que posterior al tratamiento de la enfermedad hubo una disminución de los niveles del mismo, y a la par también de insulina y triglicéridos, junto con las variables que indican actividad de la enfermedad (GH e IGF-1).<sup>22</sup>

Igualmente, en Italia, 24 pacientes con acromegalia presentaron elevadas concentraciones de fibrinógeno en comparación a un grupo de pacientes sanos,  $334.7 \pm 16.4\text{mg/dl}$  vs.  $263.7 \pm 13.1\text{mg/dl}$ , así como hiperinsulinemia. Después de 6 meses de tratamiento con lanreotide, se observó disminución en los niveles de GH e IGF-1, de  $54.6 \pm 12.4$  a  $7.3 \pm 2.2$  mU/l y de  $858 \pm 58$  a  $487 \pm 47$ , respectivamente; observándose a la par de esto una disminución en los niveles de fibrinógeno de  $334.7 \pm 16.4\text{mg/dl}$  a  $263.7 \pm 13.1\text{mg/dl}$  y de insulina, de  $18.9 \pm 3.0$  a  $8.9 \pm 1.1$ .<sup>23</sup>

Esta elevación de fibrinógeno en pacientes con acromegalia, también se ha observado en pacientes con deficiencia de GH, como lo mostró un estudio realizado en Italia. Pacientes con acromegalia tuvieron fibrinógeno plasmático de  $398 \pm 111\text{mg/dl}$ , mientras que los pacientes con deficiencia de GH tuvieron  $363 \pm 104$ , lo cual concuerda con el hecho de que ambas entidades presentan un incremento en el riesgo cardiovascular.<sup>24</sup>

Un estudio realizado recientemente en Brasil, reportó una elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos en pacientes con acromegalia. Revisaron 50 pacientes con enfermedad activa y 12 con enfermedad controlada, encontrando que los primeros tuvieron mayores niveles de glucosa en ayuno, triglicéridos, VLDL, colesterol, lipoproteína a y fibrinógeno, así como mayor resistencia a la insulina, esta evaluada mediante HOMA-IR.<sup>25</sup>

## **PRONÓSTICO**

En nuestro servicio, hemos reportado 164 pacientes, de los cuales 127 (77.4%) fueron macroadenomas y 37 (22.5%) microadenomas; de éstos, 27.1% presentaron intolerancia a la glucosa, 32.3% diabetes mellitus, 36.8% hipercolesterolemia, 35% hipertrigliceridemia y 42% hiperfosfatemia. Otras alteraciones encontradas fueron hipogonadismo (55%), hipotiroidismo (15.3%) e hipocortisolismo (11.4%).<sup>26</sup>

Holdaway y cols. En Nueva Zelanda, han reportado el seguimiento de 208 pacientes entre 1964 y 2000, con la finalidad de conocer los factores que se asocian al incremento en la morbimortalidad. Durante este seguimiento, 72 (35%) pacientes murieron, 36 (50%) por enfermedad cardiovascular (de éstos 33 pacientes por infarto del miocardio), 8 (11%) por enfermedad cerebrovascular y 17 (24%) por neoplasias. La mayoría de pacientes que sobrevivieron tuvieron niveles de GH  $<2\text{ng/ml}$ , y la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en aquellos pacientes con niveles elevados de IGF-1 o con GH  $>2\text{ng/ml}$ , sin embargo, en el análisis multivariado se encontró que los predictores de mortalidad fueron los niveles de GH, la edad, la presencia de hipertensión arterial al final del seguimiento y la duración estimada de la enfermedad previo al diagnóstico. En esta serie se observó que 57% de los pacientes lograron disminuir los niveles de GH a  $<2\text{ng/ml}$  durante el tratamiento, observándose en un 67% de los sobrevivientes y sólo en 35% de los que fallecieron.<sup>27</sup>

## **OTROS TRATAMIENTOS.-**

Como hemos mencionado, el tratamiento en acromegalia ha sido siempre con el fundamento de disminuir la secreción de GH o evitar su efecto sobre el receptor; sin embargo, la tasa de remisión global de todos los tratamientos disponibles queda entre 50-60%,

quedando un gran porcentaje de pacientes con niveles de GH asociados a incremento en la morbimortalidad, principalmente cardiovascular. De tal manera que la búsqueda de otras estrategias con la finalidad de disminuir este riesgo es indispensable. Existe un trabajo publicado recientemente sobre el efecto de atorvastatina en dosis bajas sobre el metabolismo de las lipoproteínas y el riesgo calculado de enfermedad coronaria en pacientes con acromegalia. Este trabajo incluyó a 11 pacientes, fue aleatorizado, doble ciego y cruzado con una duración de 12 semanas, ya fuera con atorvastatina 10mg al día ó placebo. Se excluyeron pacientes mayores de 70 años, pacientes recibiendo tratamiento hipolipemiante, con diabetes o hipertensión descontrolada, aquellos con criterios para inicio de tratamiento farmacológico hipolipemiante, enfermedad coronaria previa o riesgo de la misma mayor a 30%. De estos pacientes, 10 habían sido sometidos a cirugía transesfenoidal, 7 a radioterapia posterior y 7 también estaban con terapia a base de análogos de somatostatina de acción prolongada. Se observó que la atorvastatina redujo significativamente los niveles de colesterol total y de LDL, en comparación con placebo, y también redujo significativamente el riesgo calculado para enfermedad arterial coronaria a 10 años hasta en un 59%. Sin embargo, cabe mencionar que de estos 11 pacientes, sólo se reportaron niveles de GH medios en 8, de los cuales sólo 2 tenían <2ng/ml. Además de tratarse de un grupo muy pequeño de pacientes, fue muy heterogéneo, en cuanto al tratamiento y en cuanto a la actividad bioquímica de la enfermedad, sin estratificación de acuerdo a actividad de la enfermedad, y por lo tanto no concluyente en cuanto a la relación causal del tratamiento primario o la intervención establecida sobre el perfil de lípidos.<sup>28</sup>

Como ya se ha reportado en estudios previos <sup>14</sup>, los pacientes con acromegalia cursan con disfunción endotelial y mayor morbimortalidad cardiovascular. Las estatinas son fármacos que han demostrado eficacia para disminuir los niveles de colesterol y la morbimortalidad cardiovascular<sup>29</sup>, y aunque inicialmente se pensó que el efecto sobre las complicaciones cardiovasculares estaba dado por el descenso en los niveles de colesterol LDL, actualmente es conocido que las estatinas pueden tener efectos independientes de la reducción de LDL. Se han propuesto varios mecanismos para esto, como son la regulación a la alza de la enzima sintetasa de óxido nítrico y aumento en la producción del mismo, acción antiinflamatoria y antitrombótica con efectos favorables sobre la estabilidad y arquitectura de la placa aterosclerosa.<sup>30 31 32</sup>. Actualmente es aceptado que las estatinas tienen efectos pleiotrópicos a nivel endotelial que contribuyen a disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>33 34 35 36</sup>.

Por otro lado, otro medicamento que ha probado utilidad sobre la prevención de enfermedades cardiovasculares, es el ácido acetilsalicílico (AAS), que tiene un bajo costo y un beneficio comprobado, y sus efectos se han atribuido clásicamente a su propiedad sobre la agregación plaquetaria y antiinflamatoria. A este respecto, existen pocos estudios que evalúen el efecto del ácido acetilsalicílico sobre los marcadores de inflamación y de disfunción endotelial.

Ikonomidis y cols. Administraron 300mg de AAS ó placebo por día durante 3 semanas en 40 hombres con enfermedad arterial coronaria, y encontraron que los niveles de proteína C reactiva (PCR) fueron significativamente menores después de la terapia con AAS que aquellos con placebo.<sup>37</sup>

Feng y cols. trataron a 32 personas sanas con 325 ó 81mg de AAS por día durante 7 días y no encontraron diferencias significativas en los niveles de PCR.<sup>38</sup>

Otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó el efecto de dosis bajas de AAS (81mg/día ó 325, 81 ó 40mg cada tercer día) sobre los niveles de PCR después de 31 días de tratamiento en 57 personas sanas, no encontrando diferencia alguna en los grupos de tratamiento.<sup>39</sup>

El efecto benéfico del AAS ha sido atribuido principalmente a la inhibición de la función plaquetaria; sin embargo, existe evidencia que sugiere que el AAS puede tener propiedades biológicas agregadas sobre los vasos sanguíneos, como son: inhibición de la proliferación de células musculares, reducción de mediadores de proinflamación, o mejoría de la disfunción endotelial.<sup>40</sup> Además de que trabajos recientes han revelado que el AAS es capaz de proteger directamente el endotelio de los efectos deletéreos del estrés oxidativo, y aunque el mecanismo por el cual ocurre esto no está completamente esclarecido, recientemente se encontró que este fármaco estimula la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial aumentando así el óxido nítrico a través de la estimulación de la actividad del sistema óxido nítrico/GMP cíclico (ON/CMPc). Este puede ser el mecanismo por el cual mejora la función endotelial.<sup>41</sup>

---

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la correlación entre marcadores de inflamación y la actividad bioquímica de la enfermedad en pacientes con Acromegalia?

## **JUSTIFICACIÓN**

Con base en los antecedentes, sabemos que el paciente con Acromegalia presenta una morbimortalidad incrementada en comparación con la población general, la cual está dada principalmente por alteraciones cardiovasculares, y que las estrategias terapéuticas implementadas para lograr remisión de la enfermedad no son 100% efectivas, ya que la tasa de remisión después de una primera cirugía es menor al 60%, posterior a una segunda cirugía de aproximadamente 20%, y la terapia con ligandos del receptor de somatostatina como tratamiento secundario logran una remisión de entre 45-50%. Por todo lo anterior, es importante identificar otros factores o marcadores directos o indirectos asociados a esta morbimortalidad, sobre los cuales se pudiera incidir e implementar estrategias terapéuticas con la finalidad de disminuir el riesgo cardiovascular, mejorar la calidad de vida y la sobrevida a largo plazo en estos pacientes.

## **HIPÓTESIS**

Existe una correlación positiva entre los marcadores de inflamación y la actividad bioquímica de la enfermedad en pacientes con Acromegalia

## OBJETIVOS

### *GENERAL.-*

Evaluar la correlación entre los marcadores de inflamación y la actividad bioquímica de la enfermedad, en pacientes con Acromegalia.

### *ESPECÍFICOS.- En pacientes con Acromeglia...*

- Evaluar la actividad de la enfermedad mediante la medición de los niveles de GH basal, GH nadir durante la CTOG e IGF-1 ajustado para edad y sexo.
- Medir marcadores de inflamación en los mismos pacientes
- Evaluar la correlación entre los marcadores de inflamación con los niveles de GH basal, GH nadir, IGF-1 e IGF-1 index.
- Realizar esta misma correlación por estratos, de acuerdo a la actividad bioquímica de la enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**DISEÑO:** Observacional analítico, con estudio de correlación.

**TAMAÑO DE MUESTRA:** Por la baja incidencia de la enfermedad se incluirán todos los pacientes de la Clínica de Acromegalia del Centro Médico Nacional Siglo XXI que reúnan los criterios de selección, por lo que será un muestreo no probabilística y por conveniencia.

**POBLACION DE TRABAJO:** Pacientes con diagnóstico de Acromegalia que reciban atención médica en el servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional SXXI.

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes con diagnóstico de Acromegalia.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN:

#### 1) DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de acromegalia confirmado
- Pacientes en los que la hipersecreción de GH sea eutópica (hipofisiaria)

#### 2) DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con enfermedad aguda (infecciosa, neoplásica o autoinmune)
- Pacientes que al inicio del estudio se encuentren tomando estatinas, y que tampoco las hayan tomado en los últimos 3 meses.

#### 3) DE ELIMINACION:

- Pacientes que por cualquier causa no terminen el protocolo de estudio.

## VARIABLES EN ESTUDIO

### VARIABLES INDEPENDIENTES:

#### 1) Niveles de GH basal

- Tipo de variable: Cuantitativa de razón
- Unidad de Medición: ng/dl
- Definición conceptual: Niveles de GH en estado de ayuno y que determina parcialmente el grado de control de la enfermedad, sobre todo la influencia que puede tener sobre complicaciones cardiovasculares.
- Definición operacional: Niveles de GH basales que se medirán al inicio de una curva de tolerancia a la glucosa con 75g.

#### 2) Actividad bioquímica de la enfermedad

- Tipo de variable: Ordinal
- Unidad de Medición: 1 para pacientes con enfermedad adecuadamente controlada, 2 para enfermedad inadecuadamente controlada por persistencia de niveles elevados de GH, 3 para pacientes con enfermedad inadecuadamente controlada por IGF-1 index elevado, y 4 para pacientes con enfermedad no controlada, o no curados.
- Definición conceptual:

1) Pacientes que presentan un control bioquímico adecuado de la enfermedad con niveles normales de IGF-1 de acuerdo a sexo y edad, y niveles normales de GH nadir durante la CTOG, lo cual condiciona disminución de la morbimortalidad.

2) Pacientes con inadecuado control bioquímico de la enfermedad por elevación de los niveles nadir de GH durante la CTOG y que puede condicionar incremento en la morbimortalidad.

3) Pacientes con inadecuado control bioquímico de la enfermedad por persistente elevación de IGF-1 (detectado mediante la medición del IGF-1 index) y que puede condicionar incremento en la morbimortalidad.

4) Pacientes con enfermedad no controlada bioquímicamente, tanto por niveles de GH como de IGF-1, lo cual condiciona un incremento importante de la morbimortalidad.

- Definición operacional:

1) Pacientes que presenten GH nadir en la CTOG  $<0.30\text{ng/ml}$  e índice de IGF-1  $<1.2$

2) Pacientes que presenten GH nadir en la CTOG  $>0.30\text{ng/ml}$  e índice de IGF-1  $<1.2$

3) Pacientes que presenten GH nadir en la CTOG  $<0.30\text{ng/ml}$  e índice de IGF-1  $>1.2$

4) Pacientes que presenten GH nadir  $>0.30\text{ng/ml}$  e índice de IGF-1  $>1.2$

## **VARIABLES DEPENDIENTES:**

### **1) Fibrinógeno**

- Tipo de variable: Cuantitativa continua

- Unidad de medición: mg/dl

- Definición conceptual: Globulina de la sangre de la que deriva principalmente de la fibrina por acción de la trombina. Factor de la coagulación

- Definición operacional: Cantidad de fibrinógeno plasmático medido en plasma sanguíneo en ausencia de cualquier proceso infeccioso o enfermedad aguda.

### **3) Síndrome metabólico**

- Tipo de variable: Nominal dicotómica

- Unidad de medición: Presente o ausente

- Definición conceptual: Asociación de varios factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

- Definición operacional: Se considerará como presente cuando se encuentre lo siguiente:

1) Obesidad central, definida como una circunferencia de cintura  $\geq 90\text{cm}$  en el hombre o  $\geq 80\text{cm}$  en la mujer, + 2 de los siguientes 4 factores:

2) Triglicéridos  $\geq 150\text{mg/dl}$  o tratamiento específico.

3) HDL  $<40\text{mg/dl}$  para hombres ó  $<50\text{mg/dl}$  para mujeres, o tratamiento específico

4) Presión arterial sistólica  $\geq 130\text{mmHg}$ , o presión arterial diastólica  $\geq 85\text{mmHg}$ , o tratamiento específico

5) Glucemia plasmática  $\geq$ 100mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus 2.

**TABLA 1.I VARIABLES A ESTUDIAR**

VARIABLE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
GH basal	Independiente	Cuantitativa de razón	ng/dl	Niveles de GH medidos después de un ayuno de 8h	Niveles de GH basales en la CTOG con 75g
Actividad bioquímica de la enfermedad	Independiente	Ordinal	1=Controlada 2=Inadecuado control por GH 3=Inadecuado control por IGF-1i 4=No controlada	1)Adecuado control 2 y 3) Inadecuado control con mayor morbimortalidad 4)No controlada	1)GHn <0.3 e IGF-1i <1.2 2)GHn >0.3 e IGF-1i <1.2 3) GHn <0.3 e IGF-1i >1.2 4) GHn >0.3 e IGF-1i >1.2
Fibrinógeno	Dependiente	Cuantitativa de razón	mg/dl	Globulina de la sangre que deriva principalmente de la fibrina por acción de la trombina. Factor de la coagulación	Niveles plasmáticos pre y postratamiento, en ausencia de infección o enfermedad aguda
Síndrome metabólico	Dependiente	Cualitativa nominal dicotómica	Presente ó Ausente	Asociación de varios factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.	Diagnosticado de acuerdo a los criterios de la FID.

## PROCEDIMIENTO GENERAL

Los pacientes fueron captados de la Clínica de Acromegalia del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Una vez que se explico al paciente en que consistía el estudio, si éste acepto participar en el mismo, fue citado para realización de interrogatorio y exploración física. Si no se encontraron datos de proceso infeccioso en ese momento, firmo la carta de consentimiento informado, pero si se documentaba infección se indicaba tratamiento y era revalorado en 4 semanas. Posteriormente se otorgo cita con un ayuno de 8-10h, para realización de las siguientes mediciones y exploración física: circunferencia de cintura (CC), presión arterial sistólica, diastólica, media y de pulso, así como las siguientes mediciones de laboratorio:

- Glucosa de ayuno
- Realización de curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas, con aplicación de 75mg de glucosa, con mediciones seriadas de glucosa y de GH para determinar el nadir de la misma.
- Perfil de lípidos, que incluía: colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL
- GH basal
- IGF-1 (con obtención del índice de IGF-1)
- Fibrinógeno

La medición de GH fue realizada con un método quimioluminiscente y estuches de Diagnostic Products Co, Los Angeles, CA, USA. El IGF-1 mediante el método inmunoradiométrico (IRMA), con estuches de Diagnostic System Laboratories, Webster, Tx, USA. La determinación de IGF-1 total incluye una extracción con una solución alcohol-ácida, en la que el IGF-1 se separa de sus proteínas de unión. La medición de fibrinógeno se realizo mediante técnica coagulométrica.

Para la medición de la circunferencia de cintura se utilizo una cinta métrica y para la determinación de la presión arterial un baumanómetro de mercurio.

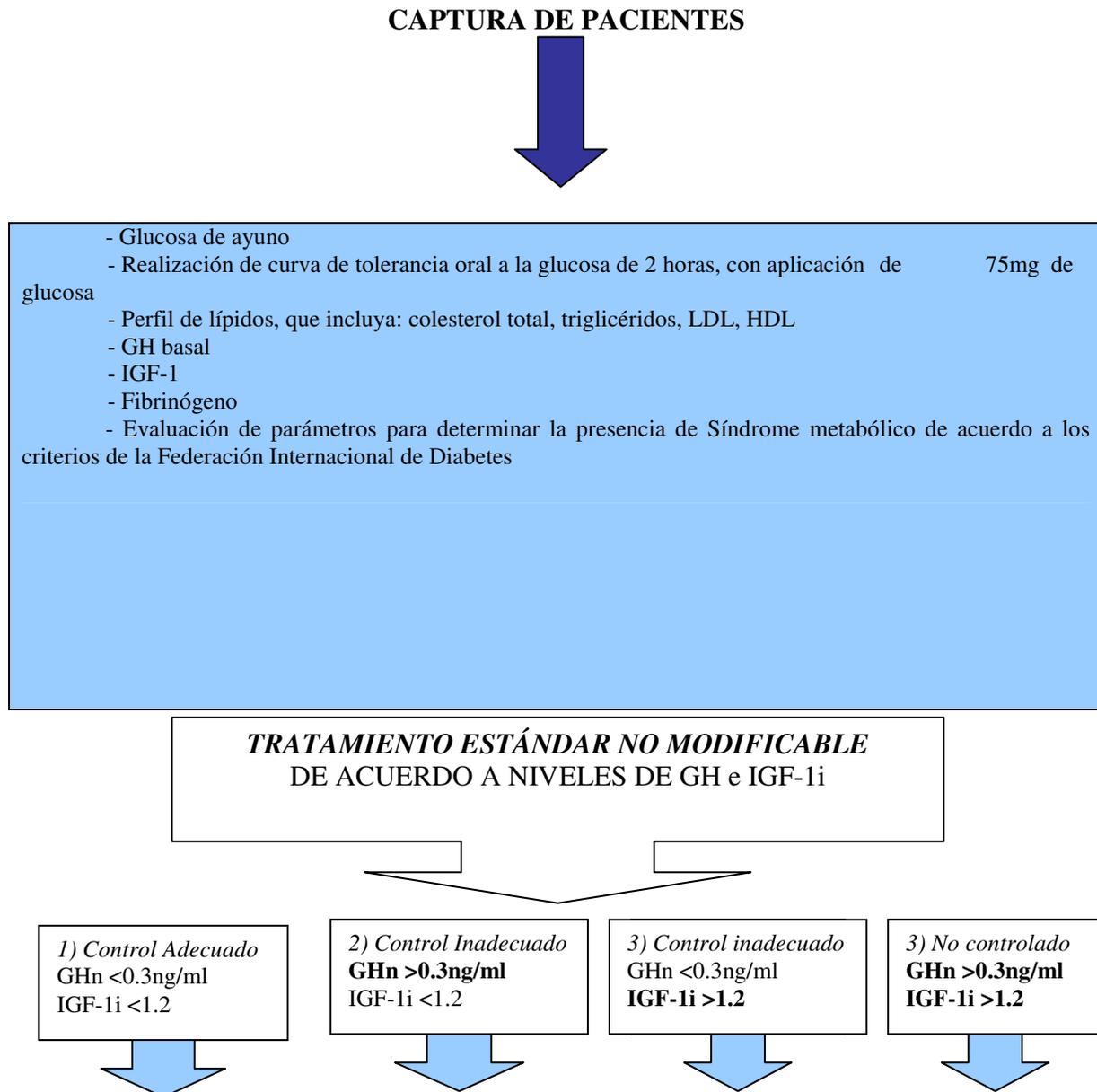
De acuerdo a algunas de las mediciones previas se determino la presencia o ausencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios diagnósticos propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (publicados en abril-2005), que incluyen:

- 1) Obesidad central, definida como una circunferencia de cintura  $\geq 90$ cm en el hombre o  $\geq 80$ cm en la mujer, + 2 de los siguientes 4 factores:
- 2) Triglicéridos  $\geq 150$ mg/dl o tratamiento específico.
- 3) HDL  $< 40$ mg/dl para hombres ó  $< 50$ mg/dl para mujeres, o tratamiento específico
- 4) Presión arterial sistólica  $\geq 130$ mmHg, o presión arterial diastólica  $\geq 85$ mmHg, o tratamiento específico
- 5) Glucemia plasmática  $\geq 100$ mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus 2.

Una vez realizadas todas las mediciones previas, los pacientes fueron estratificados de acuerdo a los niveles de GHn e índice de IGF-1 (control bioquímico de la enfermedad) en los 4 grupos previamente descritos.

- Estrato 1) Pacientes que presenten GHn <0.30ng/dl e índice de IGF-1 <1.2  
Estrato 2) Pacientes que presenten GHn >0.30ng/dl e índice de IGF-1 <1.2  
Estrato 3) Pacientes que presenten GHn <0.30ng/ml e índice de IGF-1 >1.2  
Estrato 4) Pacientes que presenten GHn >0.30ng/dl e índice de IGF-1 >1.2

El procedimiento general, se esquematiza en la siguiente figura:





## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presentan los datos, de acuerdo a la distribución de los mismos, con medidas de tendencia central (medio o mediana) y de desviación estándar así como porcentajes y/o proporciones; la correlación fue evaluada con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. Para comparación entre dos grupos utilizamos la prueba de t de Student para variables cuantitativas y chi cuadrada para variables cualitativas; la comparación entre más de 2 grupos fue realizada mediante análisis de Varianza (ANOVA) y el análisis *posthoc* con LSD (least significant difference). Se considero como significativo cuando la p fue  $<0.05$ .

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente trabajo tomo como referencia para su realización el capítulo único sobre Investigación para la Salud, de la ley general de salud, específicamente se consideraron los Art. 96, 100 y 101 que tratan sobre la Investigación en seres humanos y la declaración de Helsinki (1975) enmendada en 1989.

Se firmo carta de consentimiento informado.

## **RECURSOS**

Los principales recursos humanos para este trabajo fueron, el investigador principal, asesor y colaboradores. Los recursos materiales son con los que cuenta el Servicio de Endocrinología de la Unidad Medica de Alta Especialidad Siglo XXI.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2005										2006								
M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S
Revisión de la literatura																		
								Protocolo										
								Comité de ética										
Captura de pacientes y procedimientos																		
												Análisis resultados						
													Redacción de tesis					
															Publicación			

## RESULTADOS

Se incluyeron 92 pacientes en el estudio, 59 mujeres y 33 hombres, con un promedio de edad de  $48.25 \pm 11.62$  años; de acuerdo a los criterios establecidos, 17 (18.5%) fueron clasificados como curados, 22 (23.9%) discordantes por GH, 7 (7.6%) discordantes por IGF-1, y 46 (50%) como no curados. Las intervenciones terapéuticas que se habían implementado en los pacientes eran múltiples, así, 10 pacientes (13%) eran de primera vez y estaban en espera de la primera cirugía, 40 (51.9%) habían sido intervenidos quirúrgicamente en una ocasión, 2 (2.6%) con cirugías en 2 ocasiones, 5 (6.5%) con intervenciones quirúrgicas previas y actualmente con tratamiento a base de análogos de somatostatina, 8 (10.4%) habían sido expuestos a cirugías, análogos de somatostatina y radioterapia, 5 (6.5%) solo con análogos de somatostatina, y 7 (9.1%) cirugías mas radioterapia.

La frecuencia de síndrome metabólico fue del 23.9%. Al desglosar cada uno de sus criterios encontramos que la frecuencia de cada uno de ellos fue la siguiente: circunferencia de cintura incrementada en 80.3% de los pacientes, hipertensión arterial en 40%, hipertrigliceridemia en 37.1%, hipoalfalipoproteinemia (disminución de HDL) en 35.7%, y glucosa de ayuno alterada y/o diabetes mellitus tipo 2 en 23.3%. Además, la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 fue de 18.9%, de intolerancia a la glucosa de 31.5%, y de glucosa de ayuno alterada de 16.9%.

La presencia de hipotiroidismo fue del 14.1%, de hipocortisolismo del 13.9%, y de hipogonadismo del 14.1%.

Al estratificar a los pacientes en los 4 grupos, de acuerdo a la actividad de la enfermedad (Tabla 1), y aplicar el análisis de varianza (ANOVA) encontramos diferencias estadísticamente significativas solo en los niveles de GH basal (p 0.012), GH nadir (p 0.016), IGF-1 (p 0.0001), IGF-1 index (p 0.0001), prolactina (p 0.031), y fibrinógeno (p 0.035).

Sin embargo, al realizar el análisis *post hoc* para obtener múltiples comparaciones entre los grupos, encontramos las siguientes diferencias. La circunferencia de cintura, presión arterial media y diastólica, fueron mayores en los grupos de pacientes curados y discordantes por IGF-1; la glucemia de ayuno y a las 2 h de una carga oral de 75g de glucosa fue mayor en el grupo de discordantes por IGF-1 en comparación con el grupo de curados; los niveles de prolactina fueron mayores en los grupos de no curados y discordantes por GH en comparación con los otros dos grupos; y, en los niveles de fibrinógeno observamos un incremento progresivo entre los niveles de acuerdo a la actividad de la enfermedad, aunque esta diferencia alcanzo significancia estadística solo entre el grupo de pacientes curados vs. el grupo de pacientes no curados, con mayores niveles en estos últimos. también observamos diferencias en los niveles de GH basal, GH nadir, IGF-1 e IGF-1 index, de acuerdo a la actividad de la enfermedad.

**Tabla 1.- Características de los grupos en estudio.**

Variable (n)	Grupo 1 Curados	Grupo 2 Discordante por GH	Grupo 3 Discordante por IGF-1	Grupo 4 No curados	p
n =	17	22	7	46	
Edad	45.2 ±3.16	48.8 ±2.16	50.5 ±2.92	48.4 ±2.05	NS
Sexo (M/F)	9/8	4/18	3/4	17/29	
C. Cintura (cm)	94.16 ±5.74 <sup>a</sup>	86.52 ±2.95	103.16±6.68 <sup>a</sup>	89.97 ±1.86	0.012
PAM (mmHg)	97.19 ± 3.04 <sup>a</sup>	88.55 ±1.89	94.01 ±4.14 <sup>a</sup>	91.78±1.79 <sup>a</sup>	0.032
PAS (mmHg)	125.0 ±4.17	116.3 ±2.80	125.0 ±5.23	120.4 ±2.38	NS
PAD (mmHg)	83.3 ±2.84 <sup>a</sup>	74.7 ±1.81	78.5 ±4.04	77.5 ± 1.62	0.021
Glucosa de ayuno	86.6 ± 3.75	85.4 ±3.85	132.4 ± 40.5 <sup>a</sup>	97.7 ±7.50	0.026
Glucosa post-75g	107.9 ±8.76 <sup>a</sup>	134.3 ±10.48	212.0 ±88.34	160.0 ±13.6	0.024
GH basal (ng/ml)	1.39 ±0.53 <sup>a</sup>	2.61 ±0.47 <sup>a</sup>	1.06 ±0.26 <sup>a</sup>	14.99 ±3.73	0.010
GH nadir (ng/ml)	0.16 ±0.01 <sup>a</sup>	1.16 ±0.25 <sup>a</sup>	0.15 ±0.03 <sup>a</sup>	9.35 ±2.31	0.011
IGF-1 (ng/ml)	253.1 ±29.9 <sup>a</sup>	303.9 ±23.2 <sup>a</sup>	481.7 ±42.7	640.9 ±23.4	0.001
IGF-1 index (ng/ml)	0.68 ±0.06 <sup>a</sup>	0.92 ±0.04 <sup>a</sup>	1.73 ±0.15	1.96 ±0.09	0.001
Colesterol total (mg/dl)	207.0 ±12.6	191.8 ±7.8	179.3 ±14.6	194.2 ±7.3	NS
LDL (mg/dl)	113.0 ±22.9	93.4 ±4.1	77.6 ±20.1	96.1 ±9.4	NS
HDL (mg/dl)	49.5 ±9.2	50.1 ±6.5	61.5 ±3.3	55.7 ±4.3	NS
triglicéridos (mg/dl)	191.3 ±26.8	148.1 ±25.3	160.8 ±60.4	161.6 ±25.1	NS
Prolactina (µg/l)	6.23±0.81	27.14 ±6.17 <sup>a</sup>	5.53 ±1.08	19.35 ±3.06 <sup>a</sup>	0.007
T4L (ng/dl)	1.22 ±0.08	1.34 ±0.06	1.41 ±0.08	1.34 ±0.04	NS
TSH (µIU/l)	2.07 ±0.52	1.36 ±0.28	1.32 ±0.41	1.36 ±0.13	NS
Cortisol (µg/dl)	13.84 ±2.20	11.89±1.29	17.5 ±3.12	12.82 ±0.98	NS
Fibrinogeno (mg/dl)	371.0 ±17.3 <sup>a</sup>	406.5 ±18.1 <sup>a</sup>	433.7 ±34.0	441.4 ±13.5 <sup>a</sup>	0.005
Síndrome metabólico (%)	16.6	23.5	50	22.2	NS
Criterios Sx metabólico (%)					
- C. Cintura elevada	83.3	64.7	100	83.3	NS
- Hipertensión Arterial	41.6	36.8	57.1	38.0	NS
- Triglicéridos >150mg/dl	62.5	31.2	20.0	36.3	NS
- HDL baja	75.0	50.0	0.0	28.5	NS
- Hiperglucemia o DM2	12.5	27.2	28.5	24.4	NS
Intolerancia a la glucosa (%)	18.75	23.8	28.5	40.0	NS
Diabetes mellitus 2 (%)	6.25	22.7	14.2	22.2	NS
Gluc ayuno alterada (%)	12.5	19.0	28.5	15.5	NS
Hipotiroidismo (%)	25.0	26.3	16.6	14.2	NS
Hipocortisolismo (%)	8.3	15.7	0.0	16.6	NS
Hipogonadismo (%)	25.0	36.8	16.6	33.3	NS

Datos presentados como media ± error estándar, <sup>a</sup> = grupos diferentes. M= masculino, F= femenino, PAM= presión arterial media, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica, GH= hormona de crecimiento, IGF-1= factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, LDL = lipoproteínas de baja

densidad, HDL = lipoproteínas de alta densidad, T4L= tiroxina libre, TSH = hormona estimulante de la tiroides, DM2 = diabetes mellitus tipo 2.

La frecuencia de síndrome metabólico, de acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de Diabetes, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus 2 y glucosa de ayuno alterada fue mayor en los pacientes con enfermedad activa, ya sea por GH, IGF-1 o ambas, aunque sin alcanzar significancia estadística. En el resto de las variables, aunque también en algunas se observan ciertas tendencias, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, los niveles de fibrinógeno correlacionaron positivamente con los niveles de presión arterial sistólica, IGF-1 index, y actividad de la enfermedad, considerada esta última como variable ordinal (1= curado, 2= discordante por GH, 3= discordante por IGF-1, y 4= no curado). Sin embargo, cuando realizamos la correlación estratificando por género, observamos que la correlación entre fibrinógeno y actividad de la acromegalia persiste, y de hecho se incrementa un poco, solo en los hombres; por el contrario, la correlación entre fibrinógeno y presión arterial sistólica solo persiste en las mujeres, y aparece una correlación estadísticamente significativa en esta última entre fibrinógeno y glucemia durante la CTOG. (Tabla 2)

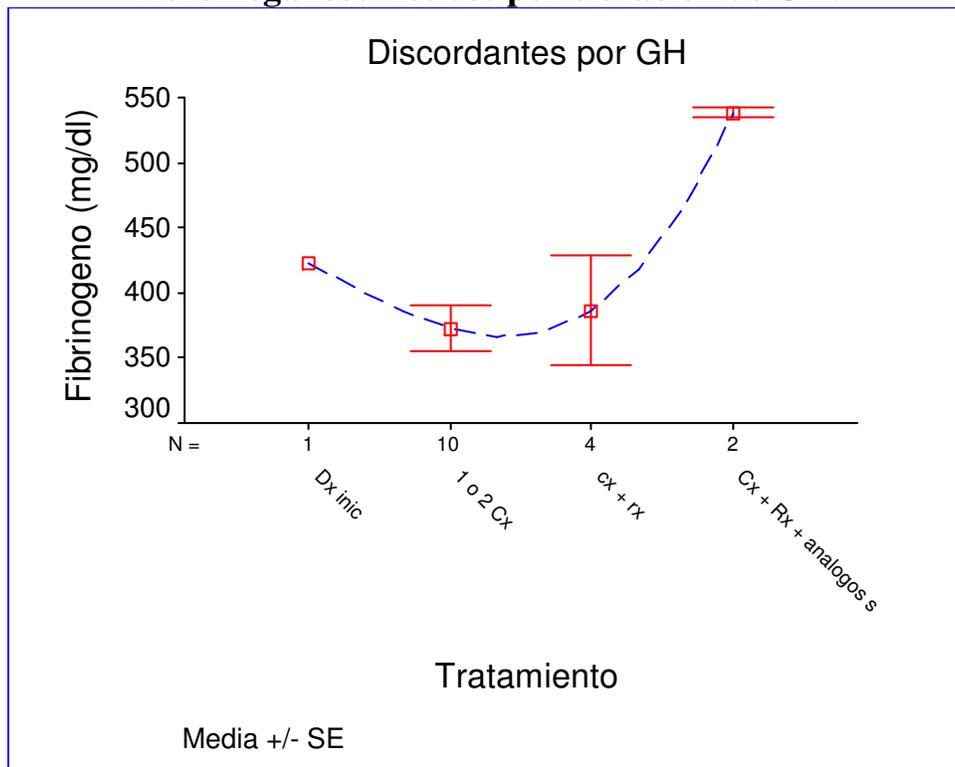
**Tabla 2.- Coeficiente de correlación (*r*) entre fibrinógeno con el resto de las Variables.**

Variable Independiente	Variable Dependiente	r de Pearson	<i>p</i>
Edad		0.067	0.573
C. Cintura	F	0.191	0.118
PAS (mmHg)		<b>0.241</b>	<b>0.039</b>
PAD (mmHg)	I	0.169	0.150
PAM (mmHg)		0.214	0.067
Colesterol (mg/dl)	B	0.178	0.159
Triglicéridos (mg/dl)		0.031	0.820
LDL (mg/dl)	R	0.292	0.167
HDL (mg/dl)		-0.342	0.087
Glucosa (mg/dl)	I	0.121	0.275
Glucosa post-75g		0.208	0.071
GH basal	N	-0.051	0.644
GH nadir		-0.078	0.503
IGF-1 index	Ó	<b>0.286</b>	<b>0.008</b>
Actividad *		<b>0.309</b>	<b>0.004</b>
Actividad (mujer)	G	0.196	0.147
Actividad (hombre)		<b>0.414</b>	<b>0.025</b>
GluCTOG en mujer	E	<b>0.289</b>	<b>0.042</b>
HDL en mujer		-0.205	0.431
HDL en hombre	N	-0.611	0.081
PAS en mujer		<b>0.293</b>	<b>0.041</b>

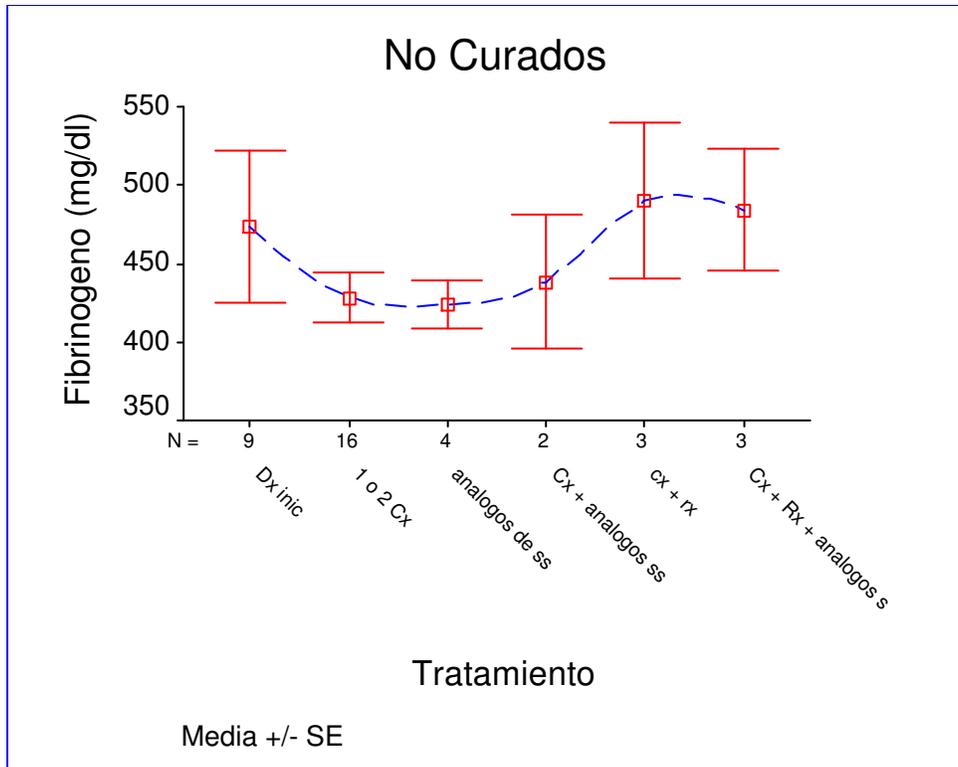
PAS en hombre	O	0.171	0.411
---------------	---	-------	-------

Interesantemente, cuando analizamos los valores de fibrinógeno en cada uno de los grupos de tratamiento, estratificando de acuerdo a la actividad de la enfermedad, encontramos que estos presentan variaciones dentro de un mismo estrato de actividad de la enfermedad, mostrando una tendencia a presentar mayores niveles de fibrinógeno al momento del diagnóstico, con una disminución ligera después de la primera o segunda intervención terapéutica, quirúrgica o farmacológica, y con una elevación posterior cuando el paciente ha sido expuesto a múltiples intervenciones terapéuticas (Fig. 1 y 2). Dicha variación mostró relación con los niveles de GH basal y GH nadir, aunque sin alcanzar significancia estadística (Fig. 3 a 7)

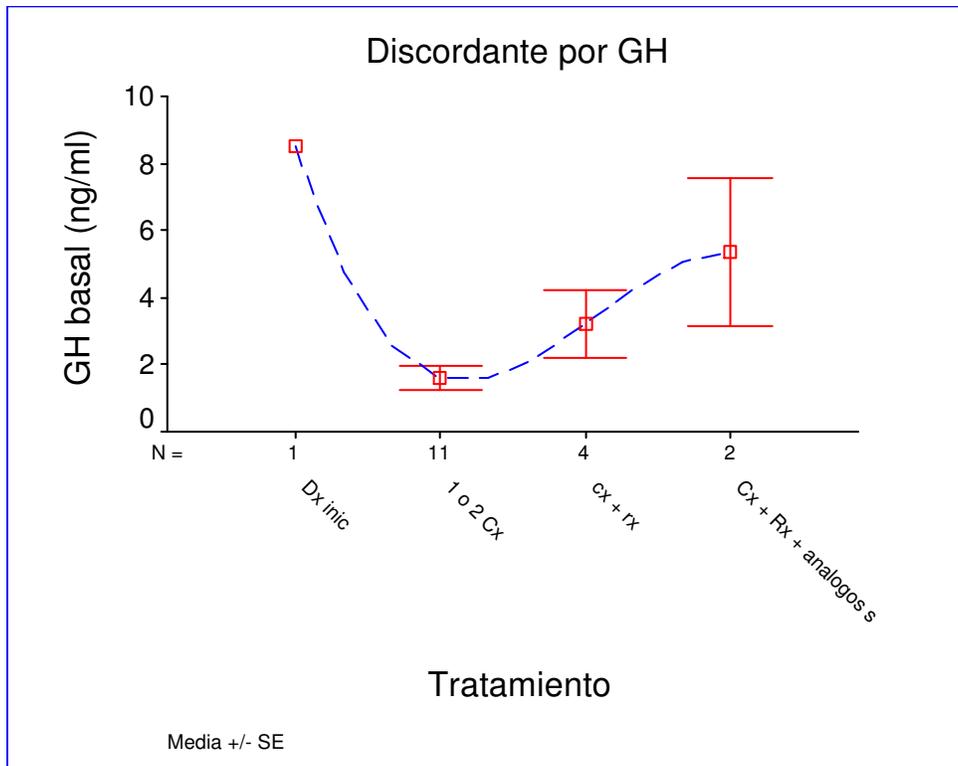
**Fig. 1 fibrinógeno Plasmático por Grupo de Tratamiento en Pacientes Acromegálicos Activos por elevación de GH.**



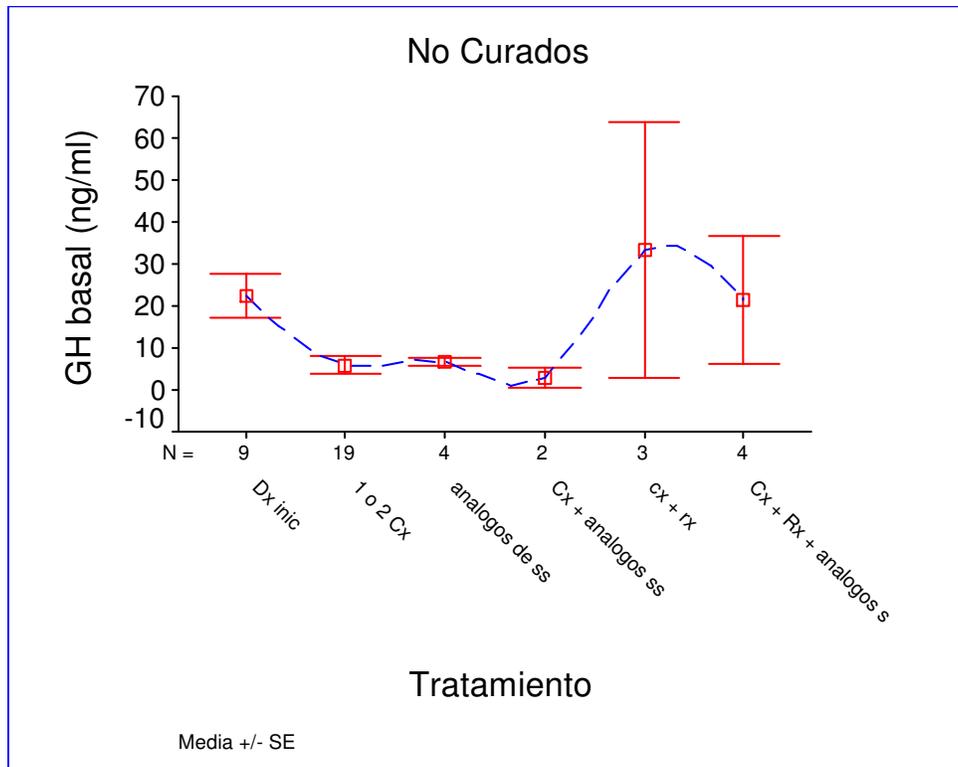
**Fig. 2 fibrinógeno Plasmático por Grupo de Tratamiento en Pacientes Acromegálicos No Curados**



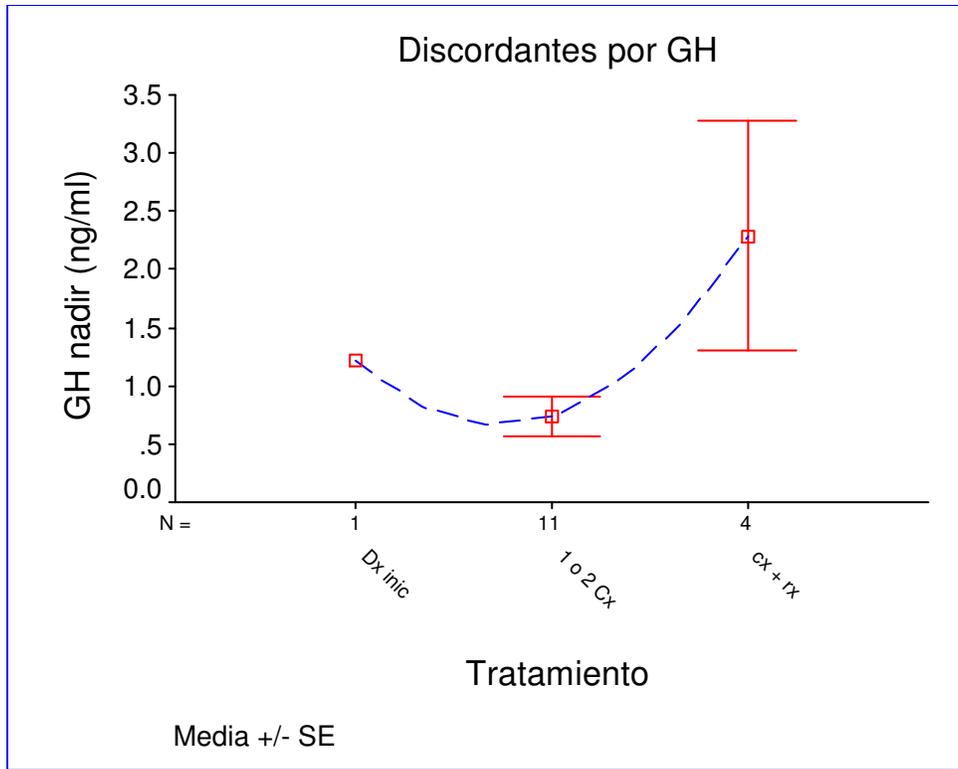
**Fig. 3 GH basal por grupo de tratamiento en pacientes activos por elevación de GH**



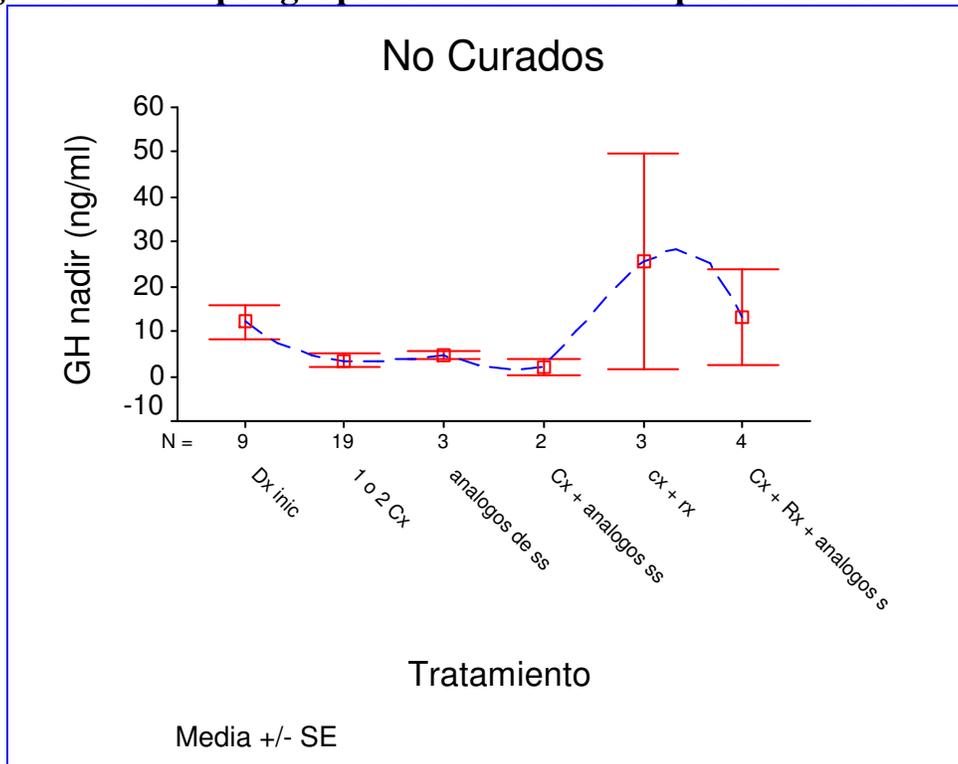
**Fig. 4 GH basal por grupo de tratamiento en pacientes No Curados**



**Fig. 5 GH nadir por grupo de tratamiento en pacientes activos por elevación de GH**



**Fig. 6 GH nadir por grupo de tratamiento en pacientes No Curados**





## DISCUSION

Es bien sabido que los pacientes con acromegalia presentan un riesgo cardiovascular elevado, condicionado sobre todo por los elevados niveles de GH y las comorbilidades cardiometabólicas que los mismos presentan. 2 Por otro lado, se ha establecido una relación entre las enfermedades cardiovasculares y la inflamación, postulando incluso que la primera podría tener su etiopatogenia en la segunda. Varios factores de inflamación han sido estudiados, entre ellos el fibrinógeno, que ha mostrado, en múltiples estudios una asociación con el riesgo cardiovascular. 17-21 Pocos trabajos han estudiado la relación entre acromegalia e inflamación. Algunos de ellos lo han hecho en un numero reducido de pacientes, 20 y 24, respectivamente, y han mostrado una elevación en pacientes con enfermedad activa, que incluso reducen con el tratamiento propio de la enfermedad, lo que parecería una relación con la actividad de la misma. 22,23 Sin embargo, el mas reciente lo hizo en 62 pacientes, 50 con enfermedad activa y 12 curados, mostrando también una elevación en los valores de fibrinógeno en relación con la actividad de la enfermedad, pero sin estratificar de acuerdo a los tratamientos recibidos ni al grado de actividad de la enfermedad.25 En nuestro trabajo estudiamos 92 pacientes, hasta ahora el mayor numero de pacientes en los que se estudia el fibrinógeno. Nuestros resultados son congruentes con los reportados por otros grupos en cuanto a que los pacientes con acromegalia activa o no curada presentan mayor grado de inflamación, esto reflejado por los niveles de fibrinógeno; además, el haber estratificado a los grupos por el grado de actividad de la enfermedad en curados, discordantes por GH, discordantes por IGF-1, y no curados, nos permitió encontrar que hay una elevación progresiva en los niveles de fibrinógeno de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad, y esto quedo demostrado al obtener el coeficiente de correlación de Pearson que fue de 0.309 ( $p$  0.004) entre actividad de la enfermedad y fibrinógeno, encontrando también esta correlación con los niveles de IGF-1 index ( $r = 0.286$ ,  $p$  0.008), y no con los niveles tanto basales como nadires de GH.

De tal manera que si existe una asociación, y una correlación de leve a moderada, entre el fibrinógeno y la actividad de la enfermedad. Al comparar el resto de las variables en los 4 grupos, encontramos una mayor frecuencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa, glucosa de ayuno alterada) y de síndrome metabólico, en los grupos con actividad de la enfermedad, lo que podría explicar la relación con la hiperfibrinogenemia. Estudios previos, en pacientes con acromegalia, han mostrado también la presencia de hiperinsulinemia, y como esta disminuye a la par con los niveles de fibrinógeno una vez que los pacientes reciben tratamiento 22,23 de tal manera que es posible que elevación progresiva de fibrinógeno que encontramos en nuestros pacientes, este en relación con hiperinsulinemia, puesto que al encontrar también mayor alteraciones en el metabolismo de la glucosa, estamos ante un escenario de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria.

Sin embargo, al estratificar los grupos de acuerdo al genero, observamos que la correlación entre fibrinógeno y actividad de la enfermedad persistió, e incluso se incremento ( $r = 0.414$ ,  $p$  0.025) en los hombres, disminuyendo y perdiendo significancia

estadística en las mujeres ( $r = 0.196$ ,  $p = 0.147$ ); pero en estas últimas, aparecieron correlaciones con otras variables como la presión arterial sistólica y la glucemia posterior a una carga oral de glucosa, lo que nos habla de la existencia de diferentes mecanismos y variables que pueden afectar la inflamación en ambos géneros; y esta mayor correlación de la actividad de la enfermedad con los valores del fibrinógeno nos refleja el mayor riesgo cardiovascular que en general los hombres presentan, y tal vez, en acromegalia no sea la excepción.

Resultado interesante que al estratificar a los pacientes de acuerdo a la actividad de la enfermedad y al tratamiento o tratamientos a los que habían sido expuestos, encontramos diferencias entre un mismo grupo de actividad de la enfermedad. En la fig. 1 y 2, podemos observar como los niveles de fibrinógeno en pacientes con enfermedad activa por elevación de GH y en pacientes no curados, varían de acuerdo a los grupos de tratamiento, de tal manera que cuando el paciente es diagnosticado tiene elevación considerable en los niveles de fibrinógeno, que son menores, pero aun elevados, posterior a 1 o 2 cirugías, e incluso a tratamiento primario con análogos de somatostatina, pero que se encuentran aun mas elevados cuando el paciente ha sido expuesto a mayor numero de intervenciones terapéuticas, similares a los niveles al momento del diagnostico. Este hallazgo tuvo relación con los niveles de GH basal y nadir, como observamos en las figuras 3 a 6. Puesto que generalmente los pacientes que son expuestos a múltiples tratamientos, presentan menor tasa de curación posterior a los mismos y son mas difíciles de curar, esto nos estaría hablando de que aun dentro de un mismo grupo de actividad de la enfermedad, no todos los pacientes son iguales, es decir, no todos los pacientes acromegálicos no curados son iguales y podría haber diferencias en cuanto a riesgo cardiometabólico entre ellos, como las hay en el grado de inflamación y los niveles de hipersomatotropinemia, como lo hemos encontrado en nuestro trabajo.

Si bien es cierto que nuestro trabajo reporta un gran numero de pacientes, tal vez la desventaja es que nuestros grupos fueron diferentes en cuanto a numero, y no tenemos la medición de algunos otros factores de inflamación ni de resistencia a la insulina. Sin embargo, creemos que con la estratificación de acuerdo a diferentes variables, se cubre un poco, no por completo, las diferencias en cuanto a números, en los grupos de actividad de la enfermedad. También, el presente estudio fue solo transversal, pero arroja datos que requerirán comprobación y estudios de cohorte y a mayor profundidad sobre la inflamación en pacientes con acromegalia y su efecto a corto y largo plazo sobre comorbilidades y mortalidad cardiovascular.

## CONCLUSIONES

En pacientes con acromegalia existe una asociación y una correlación leve entre los niveles de fibrinógeno y la actividad de la enfermedad, lo cual esta en relación a la mayor frecuencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los grupos con actividad de la enfermedad, y por supuesto, a los marcadores que clasifican al paciente como activo (GH e IGF-1). Las variables del síndrome metabólico mas frecuentes fueron la elevación en la circunferencia de cintura y la hipertensión arterial. Dicha correlación es mayor en hombres que en mujeres, y cuando se estratifica por grupo de tratamiento, los pacientes que han sido expuestos a mayor numero de intervenciones terapéuticas presentan mayor elevación tanto de fibrinógeno como de GH, lo que habla de diferencias aun dentro de un mismo grupo.

**ANEXO 1**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION 3 SUROESTE  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI  
ENDOCRINOLOGÍA

FECHA \_\_\_\_\_  
          MES / DIA / AÑO

Yo \_\_\_\_\_ reconozco que me han proporcionado información amplia y precisa sobre el estudio llamado *“CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ACTIVIDAD BIOQUÍMICA DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ACROMEGALIA”*, que entiendo y declaro lo siguiente:

Se me informó, que se esta realizando un estudio en pacientes con Acromegalia, cuyo objetivo es investigar... entiendo que responderé a preguntas sobre mi historia médica y se me someterá a una exploración física rutinaria, además se me tomaran muestras de sangre para medición de varios exámenes de laboratorio. Posteriormente me realizarán estudios como la Curva de tolerancia a la glucosa, que puede tener mínimos efectos secundarios.

Por lo anterior mi participación es enteramente voluntaria, soy libre de retirarme del estudio en el momento que lo decida, y estoy conciente de que puedo solicitar mayor información acerca del presente estudio si así lo deseo, ya que el investigador principal me ha proporcionado su número telefónico para cualquier duda.

Firmo este consentimiento por mi libre voluntad, en presencia de dos testigos

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL PACIENTE Y FIRMA

\_\_\_\_\_  
TESTIGO

\_\_\_\_\_  
TESTIGO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL INVESTIGADOR

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- American Association of Clinical Endocrinologist. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Endocr Pract* 2004;10(3):214-225
- 2.- Colao, Anamaria; Ferone, Diego; Marzullo, Paolo; Lombarda, Gaetano. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews* 2004;25:102-152.
- 3 Espinoza de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto G, Mendoza V, Hernandez I, Molina M, Mercado M. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clinical Endocrinology* 2006;64:245-249.
- 4.- Fahlbush R, Honegger J, Buchfelder M. Acromegaly-the place of the neurosurgeon. *Metabolism* 1996;45:65-66
- 5.- Yamada S, Aiba T, Takada K, Ozawa Y, Shimizu T, Sawano S, Shishiba Y, Sano T. Retrospective analysis of long-term surgical results in acromegaly: preoperative and post-operative factors predicting outcome. *Clin Endocrinol* 1996;45:291-298.
- 6.- Cirio I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature an personal experience. *Neurosurgery* 1997;40:225-237.
- 7.- Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2003;58:86-91.
- 8.- Lee Vance M, Laws ER. Role of Medical Therapy in the Management of Acromegaly. *Neurosurgery* 2005;56:877-885.
- 9.- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ: Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342:1171-1177.
- 10.- Van der Lely AJ, Hutson R, Trainer PJ, Besser GM, Barkan A, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hacker S, Zib K, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO: Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 358:1754-1759, 2001.
- 11.- Freda PU, Katznelson L, Jan van Der Lely A, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4465-4473.
- 12.- Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, Conte-Devolx B, Régis J, Dufour H, Brue T. Outcome of Gamma Knife Radiosurgery in 82 Patients with Acromegaly: Correlation with Initial Hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4483-4488.
- 13.-Verma S, Buchanan M, Anderson TJ. Endotelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. *Circulation* 2003;108:2054-2059.
- 14.- Brevetti G, Marzullo P, Silvestre A, Pivonello R, Oliva G, Di Somma C, Lombardi G, Colao A. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3174-3179.
- 15 Cantin B, Després JP, Lamarche B, et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 2002; 89: 662-666.
- 16 Paterno CA. Los enigmas del fibrinógeno y la enfermedad coronaria. *Prevención Cardiovascular Rev Fed Arg Cardiol* 2000; 29: 515-517.
- 17 Grzywacz A., Psuja P, Zozulinska M, et al. Elevation of plasma fibrinogen in silent myocardial ischaemia. *Acta Biochim Pol* 1999; 46(4):985-9.
- 18 Sato S, Nakamura M, Iida M, et al. Plasma fibrinogen and coronary Herat disease in urban japanese. *Am J Epidemiol* 2000; 152(5):420-3.
- 19 Levenson J, Giral P, Razavian M, Garipey J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (9):1263
- 20 De la llata RM, Cancino C, Cuan V, López SJ, Silvia OE, Ariza AH. El fibrinógeno plasmático durante la etapa aguda de angina o infarto del miocardio. *Gac Méd Méx Mayo-Junio* 1997; 133 (3): 175-181

- 21 M, Charles HH, Ridker MS, et al. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the physicians' heart study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347-52.
- 22 Landin-Wilhelmsen K, Tengborn L, Wilhelmsen L, Bengtsson B. Elevated fibrinogen levels decrease following treatment of acromegaly. *Clinical Endocrinology* 1997;46:69-74.
- 23 Colao A, Marzullo P, Lombardi G. Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2002; 146:303-309.
- 24 Sartorio A, Cattaneo M, Bucciarelli P, Bottaso B, Porretti S, Epaminonda P, Faglia G, Arosio M. Alterations of haemostatic and fibrinolytic markers in adult patients with growth hormone deficiency and with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108(7):486-92
- 25 Vilar L, Anselmi Naves L, Soares Costa S, Freire Abdalla L, Coelho CE, Casulari L. Increased of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocrine Practice* 2007;13(4):363-372.
- 26.- Mercado M, Espinoza de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernández I, Sandoval C, Guinto G, Molina M. Clinical-Biochemical Correlations in Acromegaly at Diagnosis and the Real Prevalence of Biochemically Discordant Disease. *Horm Res* 2004;62:293-299.
- 27.- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-674.
- 28.- Mishra M, Durrington P, Mackness M, Siddals KW, Causal K, Davies R, Gibson M, Ray DW. The effect of atorvastatin on serum lipoproteins in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2005;62:650-655.
- 29.- Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomised Trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- 30.- Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8880-8885.
- 31.- Sakai M, Kobori S, Matsumura T, Biwa T, Sato Y, Takemura T, Hakamata H, Horiuchi S, Shichiri M. HMG-CoA reductase inhibitors suppress macrophage growth induced by oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1997; 133:51-59.
- 32.- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100:230-235.
- 33 Lefer DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation* 2002; 106:2041-2042
- 34 Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129-1135.
- 35 Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000;6:1004-1010.
- 36.- Calabro P, Yeh E. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:541-546.
- 37.- Ikonomidis I, Adreotti F, Economou E. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100:793-798.
- 38.- Feng DL, Tracy RP, Lipinski I. Effect of short-term aspirin use on C-reactive protein. *J Thromb Thrombol* 2000;9:37-41.
- 39.- Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Creer B. Effects of Low-Dose Aspirin on Serum C-Reactive Protein and Thromboxane B2 Concentrations: A Placebo-Controlled Study Using a Highly Sensitive C-Reactive Protein Assay. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2036-2041.
- 40.- Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998;97:716-720.
- 41.- Grosser N, Schröder H. Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1345-1351.